

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1596

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE OPHTALMOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Camille ROMIEU

le 09 Septembre 2021

PRÉVALENCE DES ANOMALIES OPHTALMOLOGIQUES CHEZ
LES PATIENTS ENFANTS ET ADULTES ATTEINTS
D'ICHTYLOSES HÉRÉDITAIRES

Directeur de thèse : Pr Pierre FOURNIÉ

JURY

Madame le Professeur Juliette MAZEREEUW-HAUTIER	Présidente
Monsieur le Professeur Pierre FOURNIÉ	Assesseur
Monsieur le Professeur Vincent SOLER	Assesseur
Madame le Docteur Myriam CASSAGNE	Assesseur
Monsieur le Docteur Édouard KLEIN	Suppléant
Monsieur le Professeur François MALECAZE	Membre invité



UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1596

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE OPHTALMOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Camille ROMIEU

le 09 Septembre 2021

PRÉVALENCE DES ANOMALIES OPHTALMOLOGIQUES CHEZ
LES PATIENTS ENFANTS ET ADULTES ATTEINTS
D'ICHTYLOSES HÉRÉDITAIRES

Directeur de thèse : Pr Pierre FOURNIÉ

JURY

Madame le Professeur Juliette MAZEREEUW-HAUTIER	Présidente
Monsieur le Professeur Pierre FOURNIÉ	Assesseur
Monsieur le Professeur Vincent SOLER	Assesseur
Madame le Docteur Myriam CASSAGNE	Assesseur
Monsieur le Docteur Édouard KLEIN	Suppléant
Monsieur le Professeur François MALECAZE	Membre invité



TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.		P.U. - P.H.	
Classe Exceptionnelle et 1 ^{ère} classe		2 ^{ème} classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie		
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie		
M. GAME Xavier	Urologie		
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation		
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie		
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale		
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		
		P.U. Médecine générale	
		M. MESTHÉ Pierre	
		M. OUSTRIC Stéphane (C.E)	
		Professeur Associé Médecine générale	
		M. ABITTEBOUL Yves	
		Mme IRI-DELAHAYE Motoko	
		M. POUTRAIN Jean-Christophe	
		Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière	
		Mme MALAUAUD Sandra	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Héliène (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie	P.U. Médecine générale	
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie	Professeur Associé de Médecine	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie	M. BOYER Pierre	
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. OTAL Philippe	Radiologie		M. STILLMUNKES André
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire	Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GASQ David	Physiologie
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
		Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
		M. VERGEZ François	Hématologie
		M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	
Mme DUPOUY Julie		M. ESCOURROU Emile	

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

À mes Maîtres, à mon jury,

Madame le Professeur Juliette MAZEREEUW-HAUTIER

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Dermatologie

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie infiniment pour votre présence dont je mesure le privilège face à votre renommée dans les maladies rares de la peau.

Je vous remercie de votre soutien et de vos précieux conseils pour la réalisation de cette thèse regroupant deux belles spécialités, l'ophtalmologie et la dermatologie.

Soyez assuré de mon plus profond respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Pierre FOURNIÉ

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Ophtalmologie

Chef de Service Hospitalier

Vous me faites l'honneur de diriger et de juger ce travail.

Je vous remercie de votre disponibilité à toutes questions et de vos encouragements pour mener à bien cette thèse.

Je vous témoigne ma reconnaissance pour l'enseignement médical diversifié dont j'ai pu profiter lors de vos consultations.

Merci d'avoir appuyé mes démarches afin que je puisse réaliser des stages longuement désirés, finalement aboutis.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Vincent SOLER

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Ophtalmologie

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury et de juger mon travail.

Mon passage en rétine fut bref mais bienveillant de votre part. Les quelques discussions que nous avons eues furent toujours un plaisir.

Vous avez appris à apprécier ma région autant que je l'aime. J'espère vous y croiser un jour de grand vent habituel.

Soyez assuré de mon plus profond respect et de ma reconnaissance.

Madame le Docteur Myriam CASSAGNE

Maître de Conférence des Universités

Praticien Hospitalier en Ophtalmologie

Tu me fais l'honneur de juger ce travail et d'être présente ce jour.

Ta pédagogie et ta rigueur m'ont permis de progresser dans ton domaine de qualification qui n'est plus à prouver.

Ta disponibilité, ton empathie et ta quiétude avec tes patients sont et resteront un exemple pour ma future pratique, surtout quand la salle d'attente bouillonne d'impatience de te voir.

Je te remercie de ta bienfaisance et de la confiance que tu as envers moi.

J'exprime là mes sincères remerciements et mon profond respect.

Monsieur le Docteur Édouard KLEIN

Assistant des Hôpitaux en Ophtalmologie

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de faire partie de ce jury.

Tu pensais que j'allais t'oublier, mais comment oublier ta bonne humeur, ton flegme bien à toi et ta disponibilité. Merci également pour tes précieux conseils pour que ce jour, si particulier, se déroule avec sérénité.

Je ne garde que de très bons souvenirs en ta compagnie que ce soit en tant que co-interne, puis maintenant en tant que chef, rôle que tu remplis à merveille. Et merci pour cette voix de crooner !

Je te souhaite tout le meilleur pour la suite avec ma plus grande sincérité.

Monsieur le Professeur François MALECAZE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Ophtalmologie

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury et de juger mon travail.

À votre énergie journalière déployée, à votre grande expertise et votre recongne dans le domaine de la chirurgie réfractive, à toutes ces consultations à vos côtés quelques fois mouvementées mais toujours enrichissantes, à vos anecdotes croustillantes, à votre confiance, à vos appels matinaux, à votre grand soutien pour Paris.

Et on ne va pas se le cacher bien longtemps, à votre swing.

Je vous souhaite une très bonne continuation.

Soyez assuré de mon plus profond respect et de ma reconnaissance.

Je dédie ce travail à mes parents et à ma famille,

Papa, Maman, merci du fond du cœur de m'avoir accompagnée, depuis toutes ces années, dans l'aventure de la vie. Votre force de travail et votre abnégation m'ont permis, j'en suis sûre, à viser toujours le plus haut et à vouloir y rester. Votre amour et votre soutien sans faille me donnent cette force de caractère. Vous avez toujours privilégié mon épanouissement avant tout. Je ne suis pas une « ROMIEU » pour rien ! Je tâcherai de continuer à vous rendre fiers.

À **ma grand-mère mamie Nicole** qui est toujours présente pour moi avec ses mots doux, à ces parties de belote, avec Jean-Paul, ayant su me redonner le sourire pour affronter et dépasser la première année de médecine. Et à mes autres grands-parents, **pépé Charles et mémé Raymonde**, ceux qui veillent sur moi d'un peu plus haut. Merci d'avoir eu les mots qu'il fallait pour m'encourager tout au long de mes classes et merci pour votre amour qu'il soit exprimé ou silencieux.

Merci au reste de ma famille, vous m'avez vu grandir pour certains et pour d'autres, c'est moi qui vous ai vus grandir. Merci pour vos encouragements à toutes épreuves. C'est toujours un plaisir de se retrouver, notamment au Hameau, dans la maison des vacances. Les choses les plus simples sont les meilleures : un repas au coin du feu ou sous les acacias selon la saison, les grillades, les cargolades, les moules à l'aïoli, avec un bon vin rouge, un Rocbère bien sûr et la déconne facile !

À mes ami(e)s,

À **Morgane**, à nos fous rires sur les bancs du lycée, et il y en a eu, à nos rires si communicatifs pouvant émousser tout un public de cinéma, à nos innombrables parties de volley, à nos journées « rendez-vous à la plage » à Gruissan aux chalets, à notre belle amitié qui fait que même si l'on ne se voit que peu trop souvent, on aime se retrouver dans notre sud pour siroter et partager nos plus beaux souvenirs les pieds dans le sable. Je te remercie pour ton soutien durant toutes ces années de médecine, qui un jour, je te le promets, auront un clap d'happy end.

À **Virginie**, à notre adoration pour les bons et copieux repas, à nos rigolades parfois incompréhensibles pour les autres, à nos karaokés endiablés (Jean-Jacques et Céline on est prêtes pour la relève), à nos couchers de soleil à Saint-Pierre, à tes atouts à vendre les meilleurs melons de la région, à toi qui a réussi à me faire verser des larmes de joie et d'émotion à ton mariage, à ta réussite professionnelle et familiale à trois (pour l'instant...). Malgré mon cœur de pierre paraît-il ! je te souhaite encore et toujours le meilleur pour ces années futures de superwoman.

À **Pauline M.**, à toi qui a connu la difficulté et la rigueur mais aussi la joie d'une réussite professionnelle, au combien compliquée mais amplement méritée, à nos soirées « huîtres et vin blanc » chez Jeannot, à notre escapade écossaise avec nos beaux ponchos de pluie en faisant jalouser plus d'un, à notre espoir que les femmes dominent le monde et au moins qu'on nous le laisse croire.

À **Claire B.**, à notre parisienne et alors ! à nos chemins croisés sur un terrain de volley et poursuivis à la faculté, à ton chemin parcouru jusque-là, à tes bons plans culinaires, de gourmandises, et festifs parisiens que tu as bien voulu partager avec moi lors de mes escapades universitaires et que je compte bien perpétuer dans quelques semaines, à notre french-flair d'être entourée d'une colonie anglaise pendant un Crunch un soir d'été. À ton bonheur personnel.

À **Diane et Pauline F.**, à cette rencontre au sommet entre les catalans et les têtes plates, cela avait sans doute présagé à la réussite de cette belle association (d'idées et de bêtises).

Diane, parce qu'on aime le ballon ovale et les valeurs de l'ovalie, parce qu'on aime les pâtes al dente s'il vous plaît !, parce qu'on aime barouder en scooter un peu dangereusement, parce qu'on aime les après-midi en plein cagnard 36° à l'ombre, parce que tu détiens la meilleure descente des Pyrénées-Orientales, qu'on se le dise.

Pauline, parce que tu me fais confiance quand je conduis à gauche et que je prends le rondpoint tout schuss, à ton soutien dans la rude montée de la Table Mountain (le téléphérique c'est bien aussi !).

À la réussite de votre projet d'installation en terres conquises.

À **Louise, Nadir, Céline et Pierre**, nous avons su garder un lien précieux depuis l'externat. Comment ne pas évoquer les péripéties équatoriennes que nous avons vécues ou dirais-je même survécues. Ah l'amour du risque. Hâte de voir ce que nous réservent nos prochaines destinations de voyage !

À mes Maîtres de stages et à toutes les équipes médicales, paramédicales rencontrées,

Commençons pour le commencement, merci à toute l'équipe du service de Neurochirurgie du CHU de Purpan pour ces 6 mois de bonne humeur pour mon grand saut d'interne. Merci au **Professeur Roux**, vos mots de fin de stage resteront toujours présents dans ma mémoire et m'ont motivée à poursuivre mes efforts. Je tiens à remercier l'ensemble de l'équipe et des chefs, **Professeur Sol, Professeur Chaynes, Dr Moïse, Dr Boetto, Dr Fowo, Dr Sacko, Dr Brandicourt**, pour votre bienveillance. Et comment décrire ce service sans mes compagnons de fortune, **Thana**, notre sourire lillois très vite adopté et aimé, **Héloïse, Romain**, qu'un tchatteur ! **Pauline N.**, B3 forever. Avec le recul, cela me rappelle la chance que j'ai eue de vous rencontrer pour mes débuts toulousains. Le staff à 7h du mat' mais toujours de bonne humeur. C'est de là qu'a débuté la légende, dira-t-on, de la « mère Romieu ».

L'histoire se poursuit par un petit tour chez les concurrents rugbystiques, le pays castrais. Et là rebelote : une équipe formidable, aux petits soins pour mes débuts en tant qu'interne d'ophtalmologie. Je tiens à remercier le **Dr YAZBECK** pour son accueil ainsi que les **Dr PETIT, Dr HUARD, Dr PAULON-TAUDOU** pour leurs conseils précieux en ophtalmologie, les prémices d'un compagnonnage chirurgical et pour les bons moments passés en dehors de l'hôpital. Je tiens à remercier **Saleh** pour son expertise avisée en rétine ! Merci aux internes castrais pour leur joie de vivre et leurs parties de beer-pong interminables !

Puis changement de température, direction l'hiver doux tarbais et son charismatique chef de service, le **Dr JAULERRY** et à toute sa formidable équipe. Ce stage a été une excellente étape de 6 mois au cours de mon internat que ce soit sur le plan professionnel, sur le plan amical et sur le plan sportif (Merci **Valérie** pour tous ces lundis soirs au club de volley). Des amitiés fortes ont éclos, tout d'abord avec mes colocataires, **Héloïse, Axel, Mélanie, Claire G., Valentin**, qui sont devenus de précieux amis ; vous avez réussi à m'enthousiasmer d'être à vos côtés. Merci à toutes les autres nombreuses rencontres amicales, chaleureuses et festives : **Alizée, Yaz, Clara, Lucile, Alexis, Lucie, Alexandre, Guillaume...**

Enfin, il a fallu que je vagabonde et atterrisse à la Réunion pour tomber nez à nez avec le **Dr NGUYEN**, un regard, un fou-rire, le **Dr LOUSTAU**, un regard, une injection de toxine et ça repart, et le **Dr VILLEROY**, un regard, un requin. Un semestre de pur bonheur à vos côtés, à vos blagues de haut vol, à votre état d'esprit jovial, à votre réussite de me faire rougir (ce qui n'était pas gagné d'avance). Parler de mon séjour à la Réunion, reviens à parler de mes rencontres amicales chez les Hyménées, **Hélène et Élodie**, le feeling tu l'as ou tu l'as pas. Parce que l'une porte le pantalon à paillettes mieux que personne, parce que l'autre est toujours partante pour faire trembler la salle de sa plus belle voix cassée. À toutes mes autres enrichissantes rencontres et à tous ces moments partagés (sur les pistes de danse, sur le dénivelé extrême réunionnais ou simplement sur la serviette à lézarder) : **Gwen, Solène, Rémi, Steph, Julia, Charlé, Farah, Alexis, Étienne, Lara, Antoine, Marie-Line, Eulalie...**

À l'ensemble de mes confrères, collègues, et surtout complices de consultation,

À **Héloïse**, mon binôme depuis le début, je dirais que notre différence fait notre force. Tu as toujours été une écoute précieuse pour moi et je t'en remercie, tu es devenue une amie. Nos valeurs et racines familiales nous rapprochent et nous rendent fières, c'est sûrement ce qui contribue, entre autres, à notre complicité. Et puis je sais que si je monte un one man show tu seras assise au premier rang, qu'une belle preuve d'amitié !

À **Alix**, on a su s'apprivoiser, ma franchise peut détonner mais le cœur y est toujours. Rire, parler, radoter, s'enjailler, danser, escalader, râler, font un tout de nous, et que cela continue. Je te souhaite le meilleur des envols où que tu atterrisses. On continuera quand même à aller ramasser les moules à l'étang de Sigean, vélo, cuissots, vent de face et sac à dos !

À **mes co-internes de promo : Gabrielle et Inès**, mélange d'un doux vin blanc et d'un charmant vin pétillant se bonifiant avec le temps. Je suis honorée de faire partie de cette promotion avec vous, autoproclamée du girl power. Vous avez déjà profité de la vie parisienne, j'espère pouvoir en faire autant dans 2 mois, attention je débarque à la capitale Gab, prépare l'apéro !

À tous mes autres compagnons d'internat, **Pauline**, merci d'avoir accepté d'être l'un des témoins de cette thèse, je t'en suis reconnaissante, **Tibaut**, vivement la barre de muscu dans ton bureau de chef, **PA**, je sais que tu adores mon accent, avoue-le enfin !, **Clément**, un jour Clermont battra Toulouse en finale, un jour... **Jérémy B.**, que serait la compta sans toi, mon banquier veut t'embaucher, **Ayria**, à nos fameuses discussions du semestre d'après 20h, **Orianna**, c'est un Matisse non ? **Julien**, je te prends en 1^{ère} partie dans mon futur one man show, c'est signé, **Noémie**, parce que la Run ça nous gagne, je suis ravie que tu t'y plaises, Patoch est dans nos cœurs, **FP**, so chic à toutes épreuves, **Thibaut**, le chouchou de ces dames, qui ont bien raison, **Julie**, on s'installe à Narbonne ? **Jérémy L.**, VIP de PV, **Raphaël**, pour le prix du plus beau biceps, **Chloé**, bonne rigolade assurée, **Lisa**, qui me reste encore à découvrir, bientôt je l'espère, **Nada**, on t'a déjà dit que tu ressemblais à Inès ? mais avec ton caractère bien à toi, **Ali**, à ta gentillesse, **Charlotte M.**, notre Rémoise préférée, quel plaisir ce semestre avec toi, (et **le Rem's**, « Y'a pas de plage à Narbonne plage... »), un grand merci pour ta folie déconcertante qui nous manque).

Et aux plus jeunes, **Lucien**, entraîne-toi encore au chifoumi, **Andris**, je valide la coupe mulet et tes petits plats, **PH**, fils spirituel de FM, **Noria**, à quand un Paquito aux fêtes de Bayonne ? **Yasmine**, championne de lancer de quilles, qui je l'espère sauront garder leur jovialité, leur simplicité et leur enthousiasme.

À l'ensemble du service d'ophtalmologie du CHU de Toulouse,

À **Safa**, à ta bonne humeur communicante du lundi au vendredi, à ta bienveillance avec tes internes, à tes conseils pour progresser, cela a été un réel plaisir de t'avoir eu comme chef pour mes débuts.

À **Hyosun**, une arrivée fracassante, dynamique qui a détonné mais une personnalité que j'ai affectionnée pour ta rigueur, tes compétences et ta folie. Je te remercie pour les mots que tu as eus à mon égard lors de ton départ. À ton bonheur.

À **Antoine**, merci d'avoir partagé tes compétences et tes connaissances pendant ces 2 mois de binôme. Je n'aurais pas réussi à te faire garder mes « splendides » conclusions, cependant j'aurais au moins réussi à te faire fredonner au bloc les tubes des années 80 et à te faire rire presque pour un rien avec mes expressions narbonnaises. Et ça c'est « super ! ».

À **Lucie**, à ta disponibilité et à ton accent aussi chantant que le mien. Si tu as besoin de biceps pour démolir des murs dans ton nouveau chez toi, je suis prête à débarquer si les bières sont au frais !

À mes chefs du service de rétine, au **Docteur PAGOT-MATHIS**, à votre intransigeance et exemplarité chirurgicales, au **Dr OLLÉ** pour votre disponibilité, **Gisèle**, l'efficacité et le style incarnés, **Fanny**, ta rigueur, tes compétences et ta justesse sont des exemples à suivre pour moi, **Saleh**, merci de prendre le temps pour tes explications avisées, **Vanessa**, à ta jolie famille et à ton calme à toute épreuve, **Alex**, à la bonne ambiance de travail que tu émanes, à **Gabriel et PK**, pour votre « no stress » déconcertant.

À mes chefs du service de pédiatrie, **Jacmine**, merci pour ta disponibilité et ta bonne humeur toute en simplicité, **Félix**, la sérénité qu'il faut avec les enfants, à quand le petit tour en moto ? **Lauriane**, à ton enthousiasme, je te souhaite tout le meilleur pour ton clinicat.

À **toutes les infirmières, les orthoptistes, les secrétaires et les aides-soignantes** de la consultation, du bloc et du service d'hospitalisation avec qui ce fût un plaisir de travailler, réellement. Un grand merci à **Vénussia** pour ta grande implication pour cette thèse, à très vite en C7 !

À ceux qui ont participé grandement à cette thèse,

Merci infiniment à **toute l'équipe de recherche du service de Dermatologie, Hélène Texier, Isabelle Dreyfus, Océane et Manon**, pour le recrutement de patients, pour votre disponibilité (même en visio depuis la Réunion) et votre implication depuis des mois maintenant. C'était un plaisir de venir à Larrey.

Merci énormément à **Saloua Charni** pour ton implication, ta disponibilité et ton aide précieuse de l'analyse statistique de cette thèse.

I. <u>INTRODUCTION</u> :	18
II. <u>ÉTAT DES CONNAISSANCES</u> :	19
A. LE KERATOCONE :	19
1. <i>Définition</i> :	19
2. <i>Épidémiologie</i> :	20
3. <i>Étiologies</i> :	20
4. <i>Histopathologie du kératocône</i> :	22
5. <i>Physiopathologie du kératocône</i> :	23
6. <i>Diagnostic clinique</i> :	25
7. <i>Examens para-cliniques</i> :	27
8. <i>Prise en charge et évolution</i> :	32
B. LES ICTHYOSES :	35
1. <i>Épidémiologie</i> :	35
2. <i>Classifications</i> :	36
3. <i>Physiopathologie</i> :	37
4. <i>Évolution</i> :	39
5. <i>Thérapeutiques</i> :	40
6. <i>Lien entre kératocône et ichtyose</i> :	42
III. <u>MATERIELS ET METHODES</u> :	45
1. <i>Population de l'étude</i> :	45
2. <i>Déroulement de la visite</i> :	47
3. <i>Critères d'évaluation</i> :	57
4. <i>Analyse statistique</i> :	58
IV. <u>LES RESULTATS</u> :	59
1. <i>Caractéristiques et comparabilité des groupes</i> :	59
2. <i>Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC)</i> :	60
3. <i>Équivalent sphérique moyen</i> :	60
4. <i>Kératométries</i> :	61
5. <i>Formes topographiques</i> :	63
6. <i>Indices de dépistage du kératocône sur la topographie spéculaire</i> :	65
7. <i>Indices de dépistage du kératocône sur les topographies d'élévation</i> :	65
8. <i>Pachymétrie au point le plus fin</i> :	66
9. <i>Sécheresse oculaire</i> :	67
10. <i>Anomalies palpébrales</i> :	70
11. <i>Qualité de vision et qualité de vie</i> :	71
V. <u>DISCUSSION</u> :	82
A. DISCUSSION METHODOLOGIQUE :	82
B. DISCUSSION DES RESULTATS :	84
1. <i>Critère de jugement principal</i> :	84
2. <i>Critères de jugement secondaires</i> :	86
a) <i>Anomalies cornéennes</i> :	86
b) <i>Anomalies palpébrales</i> :	89
c) <i>Qualité de vision et qualité de vie</i> :	91
VI. <u>CONCLUSION</u> :	93
VII. <u>BIBLIOGRAPHIES</u> :	95
VIII. <u>ANNEXES</u> :	101

Liste des abréviations :

- BAD : Belin / Ambrósio Enhanced Ectasia Display
- BUT : Break-up Time
- D : Dioptrie(s)
- EVA : Echelle Visuelle Analogique
- KCI : Keratoconus Classification Index
- Kmax : Kératométrie maximale
- Kmin : Kératométrie minimale
- Kmoy : Kératométrie moyenne
- KPS : Kératite ponctuée superficielle
- KSI : Keratoconus Severity Index
- LogMAR : Logarithme du minimum d'angle de résolution
- MAVC : Meilleure acuité visuelle corrigée
- NEI-VFQ 25 : National Eye Institute Visual Function Questionnaire
- OR : Odd ratio
- OSDI : Ocular Surface Disease Index
- Pachy : Pachymétrie
- VL : Vision de loin
- SimK : Kératométrie simulée
- μm : Micromètre(s)
- UV : Ultra-violets

I. Introduction :

Le kératocône est caractérisé par une instabilité et un amincissement du stroma cornéen qui conduisent à un astigmatisme irrégulier progressif, des aberrations optiques et des cicatrices cornéennes pouvant entraîner une baisse d'acuité visuelle. Le mécanisme exact de cette maladie oculaire est toujours en cours d'investigation. Une des hypothèses serait l'association à des frottements oculaires causés notamment par des troubles cutanés péri-oculaires ou secondaires à des manifestations atopiques, tels qu'ils peuvent exister chez les patients atteints d'ichtyoses héréditaires. Par ailleurs, une des autres présomptions, quant à l'origine du kératocône, serait l'existence d'une altération de l'homéostasie moléculaire au sein de certaines couches cornéennes, semblable à certains mécanismes moléculaires décrits au niveau cutané chez quelques patients atteints d'ichtyoses héréditaires. De ce fait, ces postulats nous mènent à penser qu'il y aurait une partie de la physiopathologie intriquée entre le kératocône et certaines formes d'ichtyoses.

En pratique, les anomalies ophtalmologiques ne sont pas couramment recherchées chez les patients atteints d'ichtyoses héréditaires. De plus, il existe très peu d'études dans la littérature relatant des données regroupées concernant la présence et la nature des anomalies de la surface oculaire, des anomalies palpébrales, ou bien étudiant la prévalence du kératocône fruste et/ou infra-clinique dans les ichtyoses héréditaires. C'est pourquoi, nous avons décidé de mener cette étude afin de rechercher et de décrire les anomalies ophtalmologiques au sein de cette population. La finalité de cette recherche sera d'établir un plan thérapeutique initial et de suivi ophtalmologique chez les ichtyoses héréditaires.

II. État des connaissances :

A. Le kératocône :

1. Définition :

Le kératocône est caractérisé par un amincissement et un bombement non inflammatoire du stroma cornéen. Le kératocône est une dystrophie cornéenne ectasique, le plus souvent bilatérale et évolutive (**Figure 1**). Cette déformation évolue de façon progressive mais non linéaire. Elle débute généralement à l'adolescence, progresse pendant les premières décennies et se stabilise pendant la troisième ou quatrième décennie, pendant lesquelles une évolution est rare, mais cependant toujours possible (1,2). Le kératocône est habituellement une maladie atteignant les deux yeux (3), cependant l'atteinte est le plus souvent asymétrique (4,5). Des formes unilatérales ont été rapportées. La surveillance de la progression de la maladie doit donc être bilatérale, celle-ci pouvant être différente aux deux yeux.

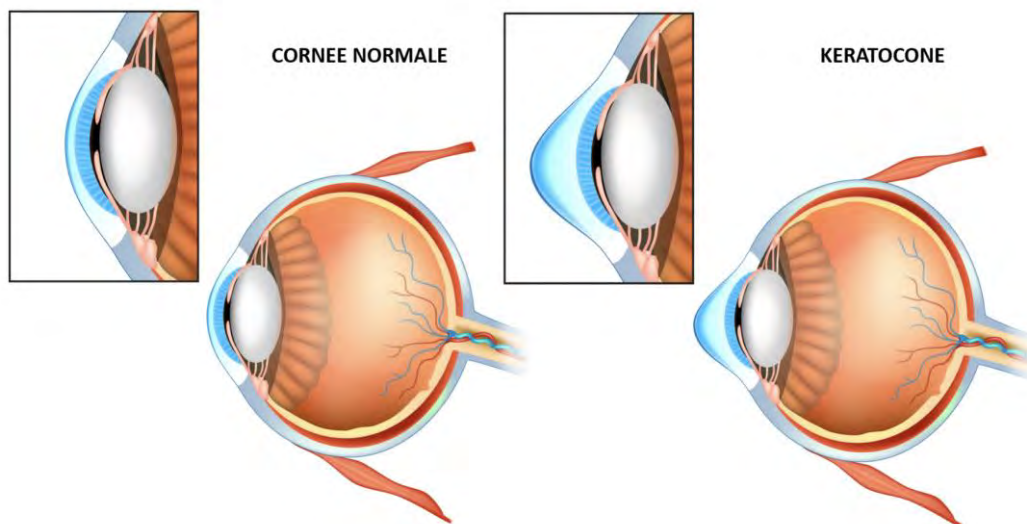


Figure 1 : Image d'une cornée normale et image d'une cornée typique d'un kératocône.

2. Épidémiologie :

L'incidence du kératocône est estimée entre 50 et 230 pour 100 000 habitants. La prévalence est estimée à 1/2 000 et l'incidence à 54.5/100 000 dans les populations caucasiennes européennes (6). Des variations importantes sont observées dans certaines régions du monde. Pour exemple, la prévalence augmente à 229 pour 100 000 habitants dans la population asiatique (7). Par ailleurs, le kératocône semble toucher cette population de façon plus sévère (du sous-continent indien et de l'Asie du Sud Est), ainsi que les patients vivant autour du bassin méditerranéen.

Si l'on prend en compte les formes infra-cliniques, frustes ou suspectes, la prévalence rapportée est alors plus proche de 4 à 6 % dans le cadre d'un bilan avant une chirurgie réfractive, notamment chez une population de myope considérée souvent comme plus à risque. Les progrès de la topographie cornéenne permettent de déceler des déformations cornéennes, dites irrégulières, à des stades infra-cliniques. La topographie cornéenne mesure la régularité de la surface cornéenne, comme une carte géographique. On parle alors de kératocône fruste ou suspect. Ces formes infra-cliniques n'évoluent cependant pas toutes vers une forme avérée avec altération de la vision. Leur connaissance est cependant importante car elles nécessitent une surveillance plus rapprochée, certaines représentant un mode d'entrée vers un kératocône évolutif. Elles contre-indiquent également la réalisation de chirurgies photo-ablatives. Toutefois, on ignore encore l'existence d'un lien physiopathologique entre ces formes infra-cliniques et les formes avérées évolutives.

3. Étiologies :

L'origine du kératocône reste encore inconnue avec l'état actuel de nos connaissances.

Une récente méta-analyse a mis en évidence les principales comorbidités et les facteurs de risque du kératocône, dans laquelle on retrouve des associations à de nombreuses pathologies. On suppose que son origine est multifactorielle, avec une association de facteurs génétiques et environnementaux (8).

Une minorité de patients possède des antécédents familiaux. Dans ce cas, la transmission se fait selon un mode autosomique dominant à pénétrance variable ou autosomique récessif (9). Il faudra rechercher des antécédents familiaux de kératocône retrouvés dans 6 à 23% des cas selon les études, mais qui pourraient être sous-estimés. En effet, plusieurs études évoquent l'existence de formes frustes asymptomatiques parmi les apparentés de patients porteurs de kératocône. Ces formes frustes pourraient correspondre à des kératocônes d'expressivité faible. Une étude épidémiologique relevait un risque relatif d'être atteint d'un kératocône de 15 à 67 fois supérieur chez les apparentés de premier degré par rapport à la population générale (10). Toutefois, la plupart des kératocônes sont sporadiques et touchent de façon égale les deux sexes.

Les facteurs environnementaux tels que les frottements oculaires et l'atopie oculaire sont souvent rapportés. La première hypothèse retenue serait liée à des microtraumatismes répétés secondaires aux frottements oculaires entraînant un cisaillement et des ruptures dans les liaisons cellulaires stromales. Par ailleurs, ces frottements oculaires pourraient augmenter l'activité de protéases et de médiateurs inflammatoires locaux, provoquant ainsi l'apoptose des kératocytes et la diminution de la production de collagène (11). L'atopie, elle aussi, favorise les frottements oculaires et devient par conséquence un facteur de risque.

Les zones géographiques chaudes à haut degré d'ensoleillement, et donc celles dont les rayons UV sont les plus importants, ont une prévalence plus grande de la maladie. Cela serait causé par une majoration du stress oxydatif. Toutefois, le rôle des rayons UV reste controversé.

Par ailleurs, le kératocône est associé à d'autres maladies génétiques telles que le syndrome de Down avec une prévalence 10 à 300 fois plus élevée (12,13), l'amaurose congénitale de Leber (14), le prolapsus de la valve mitrale, les maladies du collagène telles que la maladie d'Elher Danlos (15), la maladie de Marfan, l'ostéogenèse imparfaite. Un lien direct entre ces pathologies et le kératocône reste toutefois difficile à établir.

4. Histopathologie du kératocône :

La cause du kératocône est inconnue mais pourrait être liée à des anomalies de la différenciation épithéliale cornéenne (**Figure 2**).

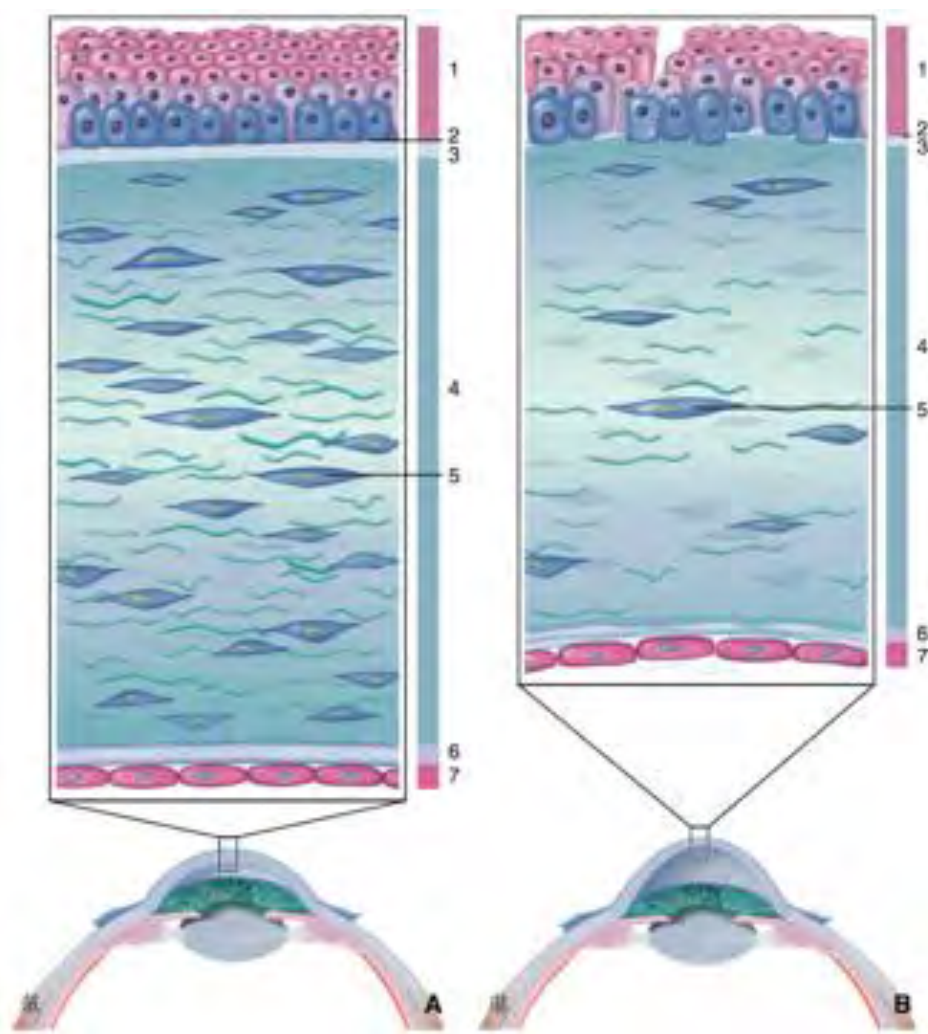


Figure 2 : Schéma histologique illustrant l'atteinte de plusieurs couches de la cornée : l'épithélium remanié (1) qui repose sur une membrane basale (2) et couche de Bowman (3) interrompues avec un amincissement stromal (4) et une apoptose kératocytaire (5) (16).

Dans le kératocône, toutes les couches de la cornée peuvent être atteintes selon l'avancement de la pathologie. La triade histologique classiquement décrite est : un amincissement du stroma, des ruptures de la couche de Bowman et des dépôts de ferritine au sein de l'épithélium.

L'épithélium est aminci à l'apex du cône et le nombre d'assises cellulaires est diminué (17). De plus, une dégénérescence précoce des cellules basales entraîne des zones de rupture dans la membrane basale épithéliale. Ces zones de rupture ainsi que les interruptions de la couche de Bowman sont alors comblées par des cellules épithéliales ou du tissu conjonctif fibreux cicatriciel. Des dépôts de ferritine se forment dans et entre les cellules basales épithéliales à la base du cône, au niveau du changement de rayon de courbure, formant l'anneau de Fleischer.

Le stroma présente une raréfaction du nombre de lamelles de collagène ainsi qu'une désorganisation spatiale. Par contre il n'existe pas de modification des fibres de collagène au sein des lamelles (18). Le nombre de kératocytes est diminué, surtout au niveau du stroma antérieur (19). Il existe un épaississement des fibres nerveuses, qui sont en densité inférieure par rapport à une cornée saine (20).

La membrane de Descemet et l'endothélium sont longtemps conservés mais à un stade très avancé, des plis ou ruptures de la membrane de Descemet peuvent apparaître suite à des contraintes mécaniques importantes. Cela peut entraîner un afflux d'humeur aqueuse dans le stroma et un œdème de cornée épithélial et stromal localisés, qui se nomme l'hydrops cornéen.

5. Physiopathologie du kératocône :

Le frottement des paupières (21) et l'allergie (22) sont les seuls facteurs reconnus pouvant déclencher ou aggraver un kératocône. Les études fondamentales qui tentent d'élucider la physiopathologie du kératocône suivent 4 approches : morphologique, biochimique, moléculaire et animale.

L'approche morphologique, utilisant la diffraction des rayons X, montre un déroulement particulier des fibres de collagène de type I, III et V dans le stroma et un glissement des lamelles entre elles avec une perte de parallélisme de ces lamelles de collagène (23,24). Une autre hypothèse est celle d'une insertion des faisceaux de collagène dans la couche de Bowman (25). On parle alors d'instabilité biomécanique de la cornée.

L'approche biochimique analyse les protéines qui ont un rôle physiologique important dans la cornée. Une hypothèse émise est celle d'un amincissement stromal par perte des constituants structurels : diminution d'expression du collagène de type XIII, XV, XVIII et des protéoglycanes. Une autre hypothèse évoque un amincissement stromal par dégradation excessive du stroma par les enzymes protéolytiques. Une augmentation des protéases et des enzymes cataboliques serait en cause ainsi qu'une diminution des inhibiteurs de protéases. Par ailleurs, des taux d'interleukine 6 et de TNF α (Tumor Necrosis Factor alpha) ont été retrouvés augmentés dans les larmes de patients atteints de formes précoces de kératocône suggérant que cette maladie pourrait être liée à des événements inflammatoires chroniques, à un stress oxydatif (26) et contredisant l'origine non-inflammatoire du kératocône (27). Pour le moment, aucune de ces études n'a clairement établi la physiopathologie de la maladie.

L'approche moléculaire est plus récente et compare des cornées atteintes de kératocône à des cornées saines au niveau de l'ADN, acide désoxyribonucléique, (génomique), de l'ARN, acide ribonucléique, (transcriptomique) ou de la protéine (protéomique). Au plan génomique l'approche par l'étude des gènes candidats a recherché des variants génétiques dans les gènes codant pour des protéines impliquées dans les cornées atteintes. Des mutations de gènes codant pour des protéines de la voie de l'interleukine 1, des protéases ou de leurs inhibiteurs ainsi que des collagènes ont été recherchés sans succès. Une seule étude de gène candidat a permis d'identifier le gène VSX1 (Visual System Homeobox 1 Gene) codant pour un facteur de transcription visuel, mais il ne serait impliqué que dans 0,1 à 0,4% des kératocônes familiaux (28). D'autres études d'analyse de liaison génétique ont permis d'identifier une dizaine de régions de l'ADN, mais uniquement deux ou trois régions ont été retrouvées par plusieurs équipes comme pouvant être impliquées dans la physiopathologie du

kératocône. La très forte hétérogénéité génétique du kératocône rend cette approche inadéquate et les études récentes se sont tournées vers les nouvelles techniques de séquençage à haut débit du génome (genome-wide association studies, GWAS). Elles consistent à réaliser des études d'association en comparant la fréquence de milliers de variants génétiques distribués sur l'ensemble des chromosomes ou de comparer des phénotypes intermédiaires. L'étude des ARNs montre que le kératocône pourrait être lié à une dérégulation des voies de prolifération et de différenciation cellulaire (29). En ce qui concerne les protéines, certaines auraient une expression différente au niveau épithélial et stromal chez les patients atteints, notamment les protéines composant la matrice, les cytokératines. Globalement il existerait un déséquilibre structurel cornéen associé à un stress métabolique ainsi qu'un déséquilibre dans la balance apoptose/prolifération.

La dernière approche est celle consistant au développement de modèles animaux du kératocône. Un modèle murin a montré des homologues intéressantes (cornée conique et amincissement) avec le kératocône humain (30). Des souris invalidées pour l'expression du gène codant pour l'intégrine 1 beta ont montré quelques anomalies semblables à celles du kératocône (amincissement épithélial) (31).

Globalement, la physiopathologie du kératocône reste inconnue mais les différentes études commencent à faire ressortir les grandes voies de signalisation affectées. Il reste certainement beaucoup de travail à fournir pour comprendre le développement de cette maladie.

6. Diagnostic clinique :

Le kératocône peut être diagnostiqué lors d'une consultation motivée par l'existence de signes fonctionnels secondaires à un astigmatisme myopique irrégulier évolutif. En général, les signes fonctionnels sont peu spécifiques, tels que l'existence d'un flou visuel, d'une diminution de la sensibilité aux contrastes, d'une photophobie, d'un brouillard, d'une baisse d'acuité visuelle progressive prédominant de loin, d'une diplopie monoculaire ou d'une irritation persistante. La découverte du kératocône peut

aussi se faire lors d'une consultation systématique pour prescription de lunettes ou de lentilles. Il n'est pas rare de diagnostiquer des formes débutantes ou suspectes de kératocône lors d'un bilan préopératoire de chirurgie réfractive par des examens topographiques.

Lorsque le diagnostic de kératocône est suspecté, l'interrogatoire doit rechercher des facteurs favorisants ou des pathologies associées comme l'atopie. La recherche de facteurs mécaniques comme les frottements oculaires est primordial. Ils peuvent être liés à une conjonctivite atopique saisonnière ou per-annuelle ou secondaire au floppy eyelid syndrome (32).

L'acuité visuelle est souvent normale au début de la maladie, puis diminue progressivement secondairement à un astigmatisme irrégulier et une myopie causée par l'amincissement cornéen. La déformation cornéenne entraîne une diffraction des rayons lumineux qui induit une déformation des images et l'apparition d'une diplopie monoculaire (33). Plus tardivement, l'apparition d'une opacification cornéenne centrale peut contribuer à la baisse d'acuité visuelle.

L'examen biomicroscopique vise à rechercher une protrusion conique de la cornée, visible notamment lorsque le patient regarde vers le bas avec une angulation de la paupière inférieure (signe de Munson), un amincissement cornéen au sommet du cône central ou paracentral, souvent en inférieur ou en inféro-temporal.

Le signe de Rizzutti peut également être recherché. Il consiste à regarder le limbe nasal lors de l'illumination par un rayon lumineux du côté temporal de l'œil. En cas de kératocône, la focalisation des rayons lumineux se situe en nasal au niveau du limbe au lieu d'une réflexion régulière.

Un examen oculaire minutieux permet de déceler une distorsion du reflet rouge rétinien lors de la rétinoscopie avec une pupille dilatée (effet de ciseau). Les nerfs cornéens sont anormalement bien visibles, mais ce signe clinique est peu spécifique.

Un anneau de Fleischer est parfois visualisable, pouvant être complet ou partiel, de coloration brune, situé à la base du cône et correspondant à de la ferritine provenant des larmes, déposée dans l'épithélium cornéen. Il est plus visible en lumière bleue et si la pupille est dilatée. Cet anneau évolue avec l'ectasie cornéenne et tend à devenir complet.

Des stries de Vogt sont un signe inconstant mais caractéristique du diagnostic. Ce sont des lignes de contraintes fines, alignées le long du méridien de plus grande courbure, dans le stroma cornéen postérieur, juste en avant de la membrane de Descemet. Elles ont tendance à disparaître lorsqu'on exerce une pression externe sur le globe oculaire.

Des opacités cornéennes peuvent être visibles à un stade avancé. Leur fréquence augmente avec la sévérité du kératocône et témoigne de son caractère évolutif. Il en existe de deux types. Des lignes cicatricielles superficielles peuvent être visibles dans le stroma antérieur au sommet du cône. Elles ont un aspect réticulaire et correspondent à des ruptures de la couche de Bowman comblées par du tissu cicatriciel. Des cicatrices profondes peuvent également être présentes, correspondant cette fois-ci à des ruptures de la membrane de Descemet.

Un kératocône aigu ou hydrops cornéen peut apparaître dans les formes les plus sévères, comme décrit précédemment.

7. Examens para-cliniques :

Les examens complémentaires permettent le diagnostic et le suivi du kératocône mais aussi de préciser son stade. Les patients ne doivent pas porter de lentilles de contact au moins 72h avant la réalisation des examens sinon ceux-ci ne sont pas interprétables, pouvant avancer un diagnostic faussement positif.

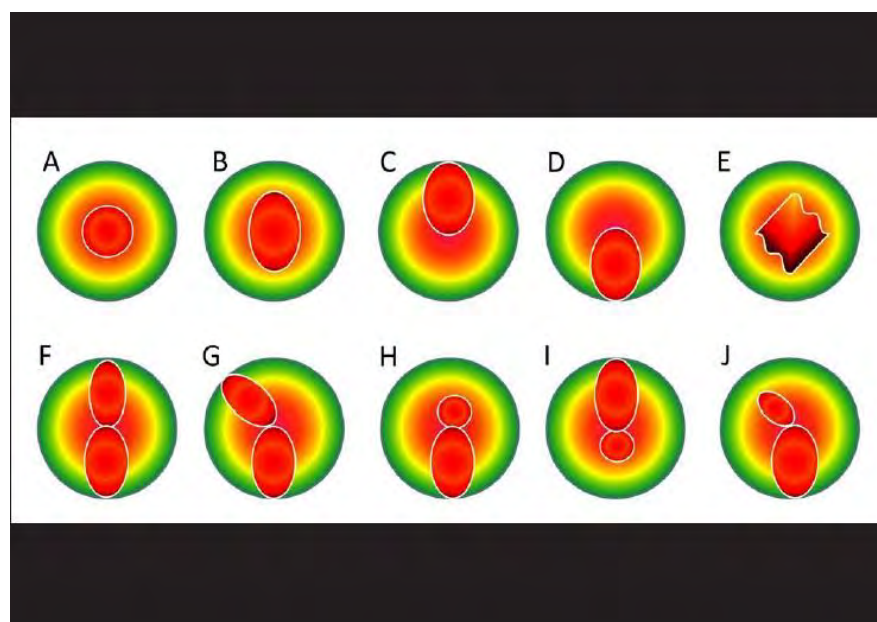
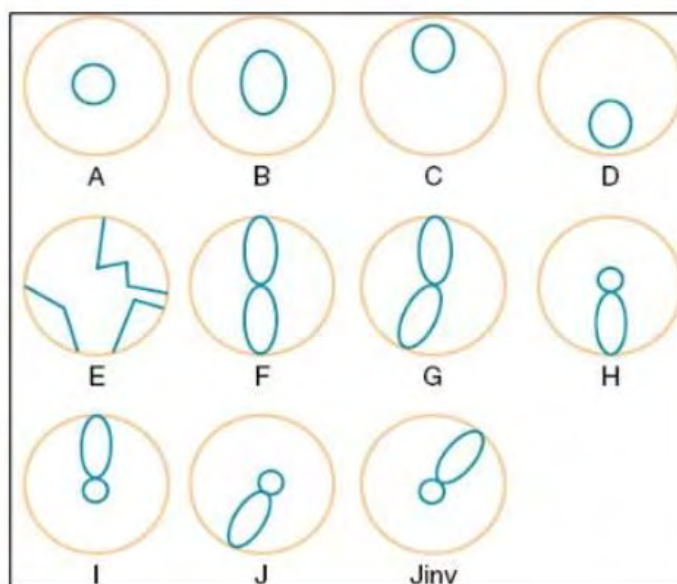
La kératométrie met en évidence, de façon quantitative, une myopisation cornéenne et un astigmatisme irrégulier d'importance variable dans les 3mm centraux. Une différence entre les deux yeux est à rechercher. La kératométrie maximale (K_{max}) correspond au rayon de courbure du méridien le plus puissant. La kératométrie minimale (K_{min}) correspond au rayon de courbure du méridien le moins puissant. La kératométrie moyenne (K_{moy}) correspond à la moyenne des puissances dioptriques mesurées dans tous les méridiens. Il est important de rappeler que les calculs reposent sur un schéma d'une cornée sphérique et donc ne donnent pas de valeurs précises lorsque qu'une asphéricité cornéenne existe, comme c'est le cas dans le kératocône, notamment évolué.

La mesure de la pachymétrie, l'épaisseur cornéenne, oriente vers le niveau de sévérité de la maladie en faisant partie intégrante de la classification de la gravité de celle-ci. Une pachymétrie inférieure à 500 μm est suspecte d'un kératocône.

La vidéotopographie est l'examen de référence, incontournable pour le diagnostic et la surveillance du kératocône. Il est aussi essentiel pour détecter les kératocônes frustes, notamment dans le bilan préopératoire de chirurgie réfractive. Il existe deux types de topographies cornéennes.

En premier lieu, la topographie spéculaire basée sur le disque de Placido. Elle permet une cartographie de la courbure cornéenne antérieure, en mode axial ou tangentiel, en fonction de la distance mesurée entre les mires circulaires concentriques du disque de Placido projetées sur la cornée. En 1996, Rabinowitz et al. ont classé de façon qualitative les différentes formes topographiques obtenues à partir de 390 yeux et ont défini les patterns à risque (**Figures 3 et 4**). Il a été l'un des premiers à développer une méthode numérique pour détecter des profils topographiques à risque d'être un kératocône (34). Les critères faisant suspecter un kératocône sont :

- Une perte de l'énantiomorphisme (image en miroir)
- Un bombement cornéen inférieur
- Une asymétrie entre les deux héli-méridiens supérieure à 1.5 D définie à l'aide de l'indice I-S (la différence de puissance entre la zone supérieure et inférieure de la cornée sur un cercle de 3 mm)
- Une angulation des deux héli-méridiens supérieure à 21° (35) (Figure 4)
- Une asymétrie de kératométrie centrale supérieure à 1D entre les deux yeux
- Une puissance cornéenne centrale supérieure à 47.2 D (kératométrie maximale K_{max}).



Figures 3 et 4 : Différents aspects topographiques sur une carte axiale basée sur le disque de Placido.

Les anomalies les plus fréquemment retrouvées en cas de kératocône sont les formes D (bombement inférieur), G (angulation excessive entre les deux hémiméridiens les plus bombés), H (astigmatisme irrégulier) et J (combinaison des deux patterns G et H) (35). Dans les formes G et J, une angulation des deux hémiméridiens les plus bombés (ou SRAX pour « skewed radial axes ») (**Figure 5**) de plus de 21° est suspecte de kératocône.

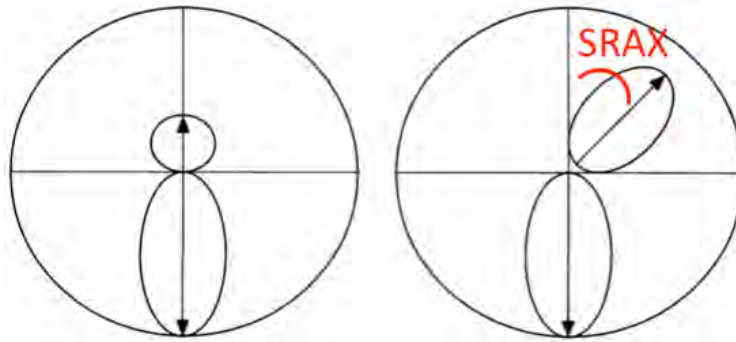


Figure 5 : Calcul du SRAX.

Seront considérés comme kératocônes infra-cliniques, toute anomalie topographique de forme D, G, H et J, sans baisse d'acuité visuelle associée.

En second lieu, la topographie d'élévation, plus récente, mesure la forme de la face antérieure et postérieure de la cornée par rapport à une sphère de référence. La mesure de la face postérieure est la valeur la plus discriminante dans le diagnostic de kératocône car celle-ci se déforme avant la face antérieure. Les signes faisant évoquer un kératocône sont un gradient d'élévation exagéré entre le centre et la périphérie (plus de 50 μm par rapport à la sphère de référence postérieure), une perte de parallélisme entre la face postérieure et antérieure avec un bombement plus marqué en face postérieure.

De plus, de nombreux indices de dépistage ont été développés ces dernières années sur les vidéotopographes, tels que le BAD-D (36) (Belin / Ambrósio Enhanced Ectasia Display) sur le Pentacam et le SCORE Analyzer (37) sur l'Orbiscan que nous détaillerons plus tard.

Au final, le diagnostic de kératocône repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et para-cliniques. Plusieurs classifications tentant de les rassembler ont été proposées. La plus utilisée actuellement est celle de Krumeich qui prend en compte à la fois des critères cliniques de la transparence cornéenne et des critères para-cliniques avec la kératométrie topographique moyenne des 3mm centraux, la pachymétrie au point le plus fin, la puissance réfractive de la sphère et/ou du cylindre (**Tableau 1**). Elle permet de donner des repères chiffrés dans le suivi.

Tableau 1 : Classification de Krumeich. Un seul critère est suffisant pour appartenir à un stade (38).

Stade 1	<ul style="list-style-type: none"> - Apex cornéen excentré - Myopie et astigmatisme <5 D - Kératométrie centrale moyenne <48 D
Stade 2	<ul style="list-style-type: none"> - Myopie et astigmatisme entre 5 et 8 D - Kératométrie centrale moyenne <53 D - Absence d'opacité - Epaisseur cornéenne minimum >400 microns
Stade 3	<ul style="list-style-type: none"> - Myopie et astigmatisme entre 8 et 10 D - Kératométrie centrale moyenne >53 D - Absence d'opacité - Epaisseur cornéenne minimum entre 300 et 400 microns
Stade 4	<ul style="list-style-type: none"> - Indices réfractifs non mesurables - Kératométrie centrale moyenne >55 D - Présence d'opacité cornéenne centrale - Epaisseur cornéenne minimum entre < 200 microns

Deux nouveaux examens para-cliniques sont en perpétuelle évolution depuis quelques années pouvant être un appui supplémentaire dans le diagnostic de kératocône.

Dans un premier temps, il s'agit de la tomographie par cohérence optique du segment antérieur (OCT Optical Coherence Tomography) qui permet l'obtention d'une valeur pachymétrique notamment minimale plus précise qu'en topographie d'élévation. Elle permet aussi une mesure et une étude morphologique des différentes couches de la cornée ce qui est utile pour évaluer le stade de la maladie et pour le suivi du traitement par crosslinking pour repérer la présence et la profondeur de la ligne de démarcation au sein du stroma. Sur le plan morphologique, l'OCT peut montrer, selon le stade de sévérité, un amincissement épithélial et stromal, une hyperréflexivité de la couche de Bowman et du stroma postérieur avec orientation anormale des fibres de collagènes, un épaissement épithélial visant à compenser l'amincissement stromal, des opacités sous épithéliales et stromales avec amincissement paracentral important à un stade avancé. Une nouvelle classification anatomique, basée sur l'OCT, en 5 stades a été établie par l'équipe de Sandali (39).

Dans un second temps, c'est l'essor de la microscopie confocale in vivo, technique d'analyse des différentes couches de la cornée à l'échelle du cellulaire. En cas de kératocône, certaines anomalies sont visibles au niveau épithélial où les cellules sont plus allongées, en fuseau avec des noyaux irréguliers tandis que les cellules basales épithéliales sont élargies et plus plates. Au niveau du stroma, il existe une diminution de la densité des kératocytes secondaires à l'augmentation de leur apoptose (20) et l'on peut observer la présence de stries de Vogt, comme des bandes sombres dans une zone hyperréfléctive.

8. Prise en charge et évolution :

Le kératocône conduit à un astigmatisme irrégulier progressif, à des aberrations optiques et des cicatrices cornéennes à un stade tardif, entraînant une baisse d'acuité visuelle. La surveillance de la progression de la maladie doit être bilatérale, celle-ci pouvant être différente aux deux yeux.

La progression va cesser de façon naturelle vers la 3^{ème} ou la 4^{ème} décennie. L'arrêt de l'évolution pourra se faire à n'importe quel stade de la maladie : soit au stade précoce avec pour conséquence une simple répercussion réfractive soit à un stade dit avancé avec amincissement cornéen marqué et des opacités cornéennes.

Les conséquences sociales, médicales et économiques de la déficience visuelle sont importantes chez les jeunes adultes. L'importance du dépistage précoce, à l'aide de l'amélioration des techniques de topographies cornéennes, permet la révélation et la prise en charge de formes infra-cliniques.

La prise en charge se construit autour de deux axes principaux : la stabilisation du kératocône et l'optimisation visuelle.

À un stade précoce, l'utilisation de verres correcteurs est possible lorsque l'astigmatisme est faible. Cependant la réfraction est fluctuante, secondaire à l'existence d'une anisométrie et des aberrations optiques résiduelles, qui rendent l'utilisation de verres correcteurs souvent peu confortables.

Après l'échec d'une adaptation en verres correcteurs, les patients sont adressés en consultation de contactologie pour une adaptation en lentilles de contact, qui sont une des options de réhabilitation visuelle préférentielle lors d'un kératocône débutant. Un kératocône peu évolué peut être adapté avec des lentilles rigides sphériques ou sphéro-cylindriques. Un kératocône plus évolué avec des déformations cornéennes importantes nécessite une lentille rigide plus spécifique de type lentille sphérique multicourbe à dégagement sphérique modulable. Le principe du « piggy back » ou encore des lentilles hybrides, permettent d'améliorer le confort du port de lentille rigide et d'avoir une meilleure stabilité de la lentille dans le cas de kératocônes évolués avec déformation cornéenne importante. Les verres scléaux sont, eux, utilisés lors d'un kératocône avec des kératométries extrêmes ou lorsqu'une lentille rigide ne peut être adaptée en raison d'une grande instabilité.

Depuis quelques années, nous avons assisté à l'émergence du crosslinking (CXL) du collagène cornéen (40). Ce traitement a pris un essor considérable dans la dernière décennie. Le crosslinking du collagène cornéen a pour but de rigidifier une cornée biomécaniquement instable et de garder une transparence cornéenne avec la meilleure acuité visuelle possible. Son principe repose sur un pontage biochimique photo-induit des fibres de collagène. La finalité est d'éviter une aggravation du kératocône (41). La vitesse de progression du kératocône est variable d'un patient à l'autre, de plusieurs mois à plusieurs années, mais peut être rapide sur quelques mois. L'utilisation du crosslinking est indiquée en cas de kératocône évolutif. La stabilisation de cette maladie avant qu'elle n'atteigne les stades avancés est donc un enjeu thérapeutique important.

Sur le plan chirurgical, les anneaux intra-cornéens ont pour but d'améliorer la qualité de vision en diminuant l'astigmatisme asymétrique sans toucher au centre de la cornée ni enlever de tissu cornéen. La pose d'anneau est indiquée en cas d'intolérance aux lentilles rigides. L'objectif principal, à visée réfractive, est de réduire l'asymétrie dans la zone optique utile et si possible de diminuer la courbure par un aplatissement du bombement cornéen, en créant une nouvelle zone optique centrée sur la pupille.

En dernier recours, lorsque toutes les autres techniques ont été épuisées et en cas d'opacités cornéennes centrales dans un kératocône évolué, la seule option devient la greffe de cornée. 10 à 20% des patients porteurs de kératocône auront recours à la greffe de cornée dans leur vie. L'hydrops et l'intolérance majeure aux lentilles constituent aussi une indication de greffe. La greffe de cornée a un but optique pour restaurer l'acuité visuelle, et tectonique pour restaurer l'intégrité cornéenne en épaisseur et en forme. La greffe transfixiante (remplacement de toute l'épaisseur cornéenne par un greffon) a longtemps été le traitement de référence du kératocône mais a perdu sa place au profit de la kératoplastie lamellaire antérieure profonde (KLAP) pré-descemétique (42). Cette technique vise à réduire l'incidence des rejets endothéliaux avec la conservation de l'endothélium du receveur. Cela semble améliorer la survie du greffon par rapport à une greffe transfixiante. L'acuité visuelle et l'astigmatisme post-opératoire sont identiques avec les deux techniques de greffes. Cependant, la greffe de cornée, transfixiante ou lamellaire, reste un traitement contraignant nécessitant un suivi régulier et un traitement anti-rejet local plus ou moins au long cours. Par ailleurs, les complications ne sont pas négligeables que ce soit en per-opératoire (perforation per-opératoire des couches endothélio-descemétiques nécessitant alors une conversion en kératoplastie transfixiante) et en post-opératoire (risque de rejet, complications secondaires cortisoniques).

B. Les ichtyoses :

Les ichtyoses (du grec ichtyus "écaille de poisson") sont des maladies génétiques rares atteignant principalement la peau. Il s'agit d'une maladie chronique, le plus souvent définitive. Elles débutent dans la majorité des cas dès la naissance ou tôt dans la vie. L'aspect de la peau peut se résumer à la présence de squames d'aspect et de sévérité variables, avec une peau sèche et rugueuse, associés inconstamment à une érythrodermie. D'autres anomalies cutanées et des phanères (ongles et cheveux) sont possibles selon les formes cliniques de l'ichtyose.

1. Épidémiologie :

Les ichtyoses sont des maladies rares dont la prévalence des formes modérées à sévères, toutes formes cliniques confondues, a été estimée en France à 13,3 par million de naissances, soit une estimation de 865 cas environ sur le territoire français (43) (**Figure 6**). L'évolution est chronique et émaillée de poussées.

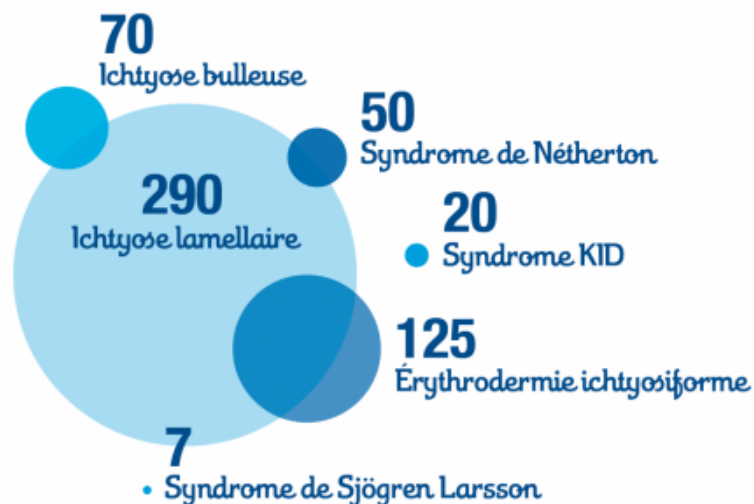


Figure 6 : Répartition des différents types d'ichtyoses en France (44)

2. Classifications :

Selon la classification récente, les ichtyoses doivent être classées selon l'aspect clinique de la peau et sont subdivisées en 2 grands groupes : les ichtyoses non syndromiques, dans lesquelles seule la peau est atteinte, et les ichtyoses syndromiques pour lesquelles il existe des anomalies extra-cutanées potentiellement sévères (neurologiques par exemple).

Les ichtyoses non syndromiques comprennent des formes communes comme l'ichtyose vulgaire ou l'ichtyose liée à l'X, et des formes plus rares comme les ichtyoses kératinopathiques et les ichtyoses congénitales autosomiques récessives (ARCI).

Les ichtyoses syndromiques sont des formes très rares dans lesquelles il existe des anomalies d'autres organes que la peau. On peut les classer en fonction de la prédominance des signes associés sur les cheveux (ichtyose et alopécie), le système nerveux (ichtyose et neuropathies périphériques). Elles comportent, entre autres, le syndrome de Nétherton, le syndrome de Dorfman-Chanarin, le syndrome de Sjögren-Larsson, la trichothiodystrophie (45).

Sur le plan phénotypique, certaines ichtyoses sont toujours évidentes à la naissance, on parle d'ichtyoses congénitales. Elles peuvent s'exprimer sous la forme d'un phénotype spécifique à la période néonatale (foetus harlequin ou bébé collodion) ou sous la forme d'un phénotype non spécifique de la période néonatale (érythrodermie ichtyosiforme bulleuse ou non). Puis les lésions vont évoluer vers leurs aspects définitifs en quelques semaines. Le terme spécifique « collodion » fait référence à une membrane rigide, luisante présente à la naissance, entraînant un ectropion palpébral et un éclabion (éversion des lèvres).

Certaines ichtyoses, n'apparaissant qu'après un intervalle libre après la naissance, sont nommées les ichtyoses non congénitales. L'ichtyose vulgaire est la plus fréquente des ichtyoses, le gène muté est celui codant pour la filaggrine. L'ichtyose liée à l'X de transmission récessive, où seuls les hommes sont atteints, est causée par la mutation du gène codant pour l'enzyme stéroïde sulfatase. Dans ce cas de figure, les mutations occasionnent un déficit enzymatique en stéroïde sulfatase et entraînent une

accumulation de cholestérol-sulfate responsable d'une ichtyose par rétention. Même si l'aspect classique ne s'observe qu'au décours de l'enfance, la peau peut être anormale dès la naissance.

D'autres ichtyoses apparaissent bien plus tard, comme vers l'âge de quinze ans dans le syndrome de Refsum, de transmission autosomique récessive (mutation des gènes PHYH majoritairement et PEX7).

De façon plus générale, retenons qu'il existe souvent un phénotype néonatal mais devant lequel il est difficile d'avoir une orientation étiologique clinique précise et donc de donner un pronostic. Il faut souvent quelques mois, voire des années pour voir apparaître le phénotype définitif et s'orienter vers un type précis d'ichtyose.

Les avancées récentes dans l'identification des mécanismes moléculaires des ichtyoses génétiques ont rendu nécessaire une mise à jour de la nomenclature et de la classification des ichtyoses lors d'une réunion de consensus d'experts internationaux à Sorèze en janvier 2009 (46,47).

3. Physiopathologie :

Les ichtyoses sont des maladies monogéniques, causées par des mutations de gènes codant pour des composants de la barrière cutanée protectrice. Elles sont le plus souvent de transmission autosomique récessive. L'essor considérable de la recherche en génétique moléculaire au cours de ces dernières décennies a permis d'identifier le substrat génique de nombreuses formes et d'étudier la relation génotype-phénotype.

Une anomalie fonctionnelle de la peau est commune à toutes les ichtyoses : l'anomalie de la barrière cutanée (48). Cette anomalie est elle-même secondaire à une anomalie de la couche cornée. Une régulation homéostatique de la prolifération et de la différenciation de l'épiderme permet chez le sujet sain d'entretenir une couche cornée fonctionnelle s'adaptant aux facteurs environnementaux. Toute anomalie structurale ou fonctionnelle de la couche cornée entraîne des mécanismes compensatoires à type d'hypermétabolisme (excrétion puis sécrétion de lipides) et de prolifération cellulaire à

l'origine d'une hyperplasie épidermique avec une couche cornée anormale, une accumulation de pellicules de cellules mortes se détachant continuellement (squames) et une couche cornée souvent épaisse avec un aspect en écaille (hyperkératose).

Toute mutation dans un gène codant pour une molécule impliquée dans les différentes étapes de la formation de la couche cornée, la cornification, ou de la différenciation épidermique peut entraîner une ichtyose. En effet, les gènes mutés codent soit pour des protéines structurelles des cornéocytes, soit pour des protéines des jonctions intercellulaires, soit pour des enzymes impliquées dans la protéolyse de cellules de la cornée ou soit pour des enzymes ou des facteurs de croissance jouant un rôle dans le métabolisme des lipides. On dénombre actuellement plus de 40 gènes responsables.

L'importance de la filaggrine dans l'homéostasie cutanée a été récemment démontrée lorsque deux mutations non-sens de son gène (FLG) à l'état homozygote ou double hétérozygote se sont avérées responsables de l'ichtyose vulgaire chez quinze enfants porteurs d'une ichtyose vulgaire modérée à sévère (49). Au niveau oculaire, la filaggrine est peu exprimée dans l'épithélium cornéen et conjonctival normal (50), par contre elle est retrouvée dans la conjonctive kératinisée lors de métaplasies conjonctivales. Des études ont émis un lien hypothétique entre l'origine de l'ichtyose vulgaire, la dermatite atopique et le kératocône, et retrouvant une faible fréquence des mutations du gène FLG dans la population ayant un kératocône (51) ou une dermatite atopique (52).

Bien que certains gènes aient été mis en évidence au fil des années, il persiste des inconnus quant à l'origine de certaines ichtyoses. L'émergence du séquençage de nouvelle génération entretient l'espoir d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans les ichtyoses sporadiques, hétérogènes, difficilement classables cliniquement.

L'aspect clinique des ichtyoses est variable mais l'élément constant est la présence de squames et/ou d'une hyperkératose, ainsi que d'autres anomalies cliniques telles qu'une kératodermie palmoplantaire, un érythème, une alopecie... La peau est majoritairement prurigineuse, inconfortable voir douloureuse, avec la présence de tiraillements cutanés notamment en cas de fissures (**Figure 7**).



Figure 7 : Variétés des atteintes cutanées des ichtyoses :

- *A : Érythème et hyperkératose palmaires avec une accentuation des plis palmaires, hyperlinéarité (ichtyose vulgaire).*
- *B : Fissures cutanées des tibias, érythrodermie, desquamation laissant apparaître des zones dénudées (ichtyose kératinopathique).*
- *C : Hyperkératose jaune-brun diffuse et inhomogène donnant un aspect en « peau de serpent » du dos (ichtyose épidermolytique).*
- *D : Fines squames grisâtres-brunâtres du cou (ichtyose vulgaire).*
- *E : Squames de grande taille, polygonales, brun foncé, du tronc et hyperkératose de la face d'extension des articulations : tableau d'« ichtyose noire » (ichtyose liée à l'X).*
- *F : Grandes squames de couleur brun foncé et adhérentes recouvrant le corps (ichtyose lamellaire).*

4. Évolution :

Le phénotype d'une même ichtyose peut changer avec l'âge. Le phénotype néonatal de bébé collodion par exemple est toujours transitoire et laisse place à une ichtyose qui peut être de type lamellaire, érythrodermique ou intermédiaire.

Certaines ichtyoses congénitales s'améliorent considérablement avec l'âge. Elles peuvent complètement régresser au cours de la première année de vie : c'est le « self healing collodion baby », le bébé collodion à guérison spontanée, qui guérit de son ichtyose spontanément en quelques mois. Cette situation s'explique par le fait que l'enzyme, qui était inhibée dans les conditions physico-chimiques in utero, retrouve son activité normale après la naissance. Les ichtyoses peuvent s'améliorer de manière fulgurante avec l'âge sans pour autant atteindre une régression complète : on parle alors de « self improving collodion baby ». Elles peuvent partiellement régresser : c'est l'ichtyose dite « en maillot de bain » ou « bathing suit ichthyosis » qui est localisée au tronc et aux grands plis, du fait que les mutations du gène de la transglutaminase 1 (TGM1) sont thermosensibles et donc l'enzyme est inactive dans les zones chaudes (comme les plis ou le tronc).

Le pronostic vital est rarement engagé, hormis en cours de la période néonatale notamment dans le cadre du bébé collodion suite à des complications par déshydratation hypernatrémique, par hypothermie et par surinfections bactériennes. Cependant, les ichtyoses affectent grandement la qualité de vie des patients atteints, que ce soit sur le plan physique (prurit, douleurs cutanées), sur le plan social (stigmatisation fréquente) ou sur le plan esthétique.

5. Thérapeutiques :

Les cibles du traitement dermatologique sont la prise en charge de la xérose cutanée. Elle est à l'origine du prurit et de l'inconfort du patient, de l'épaississement de la peau responsable d'un aspect inesthétique, de fissures, de crevasses, de limitation de l'amplitude de certaines articulations et d'une diminution de la sensibilité cutanée. La diminution de la fonction de barrière cutanée est responsable de l'augmentation des pertes hydriques cutanées avec un risque de déshydratation et de surinfections cutanées bactériennes.

Il n'existe malheureusement à ce jour aucun traitement permettant de guérir une ichtyose quelle qu'en soit sa forme clinique. Le traitement des ichtyoses reste à ce jour uniquement symptomatique et se restreint à l'application locale d'émollients et/ou de kératolytiques sous formes de préparations magistrales. Les soins locaux sont utilisés de

façon quotidienne par une grande majorité de patients. L'hydratation cutanée est primordiale et obtenue par l'humidification de l'air, des bains prolongés additionnés ou non d'huiles de bain et l'application de crème émoullientes sur peau humide. Les soins locaux peuvent être utilisés en monothérapie ou en association à des traitements systémiques. Les formes sévères peuvent nécessiter un traitement par rétinoïdes par voie générale, notamment l'acitrétine en première intention (53,54), dans les ichtyoses lamellaires et bulleuses. Il est nécessaire de prendre en compte leurs contre-indications et le suivi biologique contraignant de ce traitement. Leur utilisation a pour but d'améliorer l'état cutané en diminuant l'hyperkératose et en augmentant la tolérance à la chaleur. Des études sont en cours pour évaluer l'efficacité de nouvelles biothérapies ciblées sur les voies de l'inflammation (interleukine 17A, interleukine 12 et 23 et autres) ou encore pour tester l'efficacité de thérapie génique topique.

Les ichtyoses sont des affections sévères et rares qui entraînent un handicap fonctionnel et social parfois majeur, ainsi qu'une altération importante de la qualité de vie. Cette altération de la qualité de vie est causée par plusieurs paramètres : les soins longs et contraignants, le caractère très inesthétique des lésions, la stigmatisation par l'entourage et/ou les personnes extérieures, la difficulté d'intégration dans la vie sociale, les symptômes invalidants à type de douleurs de la peau et de prurit parfois insomniants, l'absence de traitement efficace et les complications associées.

Le soutien psychologique doit faire partie intégrante de la prise en charge de ces patients, chez l'enfant et chez l'adulte atteints, mais aussi des familles. Un site internet appelé « Association Ichtyose France » a été créé en 1981 par un groupe de parents. De nombreuses informations sur la maladie et les avancées du domaine de la recherche sont disponibles sur le site : www.ichtyose.fr. Cela permet en plus de créer un lien fort entre les familles touchées par cette maladie et de pouvoir échanger entre elles pour ne pas rester isolées.

Des complications anatomo-fonctionnelles peuvent s'associer à l'ichtyose telles que des surinfections cutanées, une baisse de l'audition due à l'obstruction des conduits auditifs externes par les squames, une intolérance à la chaleur ou au froid, des anomalies de croissance dans les formes sévères, des carences en vitamine (vitamine D) (55). Se surajoutent à ces complications, des complications psychosociales négatives de

la part de l'entourage et des inconnus (56,57). Il existe également très probablement un impact de cette maladie sur la productivité au travail, la vie sexuelle et la survenue de phénomènes dépressifs (58,59).

6. Lien entre kératocône et ichtyose :

Des hypothèses relient le kératocône à des anomalies de la différenciation épithéliale cornéenne qui présente des similitudes avec la différenciation épithéliale épidermique anormale dans les ichtyoses héréditaires. Une autre hypothèse serait la présence de modifications du microenvironnement de la surface oculaire (sécheresse, inflammation, frottement oculaire) dans l'ichtyose, ces facteurs ayant été rapportés comme étant des facteurs de risque d'aggravation et possiblement de survenue de kératocône.

En pratique, les anomalies ophtalmologiques ne sont pas couramment recherchées chez les patients atteints d'ichtyoses héréditaires et il n'existe pas dans la littérature de données sur la prévalence des anomalies de la cornée et d'un kératocône avéré ou fruste dans les ichtyoses héréditaires. Néanmoins, la revue de la littérature révèle des descriptions d'atteintes ophtalmologiques, cornéennes ou palpébrales, dans les ichtyoses héréditaires (**Figure 8**). De plus, il n'existe à ce jour aucune recommandation de dépistage, ni de suivi ou de traitement des anomalies ophtalmologiques des ichtyoses héréditaires.



Figure 8 : Photographies d'atteintes ophtalmologiques dans les ichtyoses :

- *A* : Ectropion bilatéral inférieur avec blépharite squameuse.
- *B* : Blépharite squameuse sévère.
- *C* : Ulcération cornéenne avec une kératite ponctuée superficielle associées un œdème cornéen.
- *D* : Ectropion bilatéral de la paupière supérieure avec une membrane collodion chez un nourrisson.
- *E* : Opacités pré-descémétiques cornéennes lors d'un examen biomicroscopique à la lampe à fente, grossissement X40.
- *F* : Ectropion bilatéral avec un ulcère cornéen gauche et un descémétocèle chez un enfant de 4 mois atteints d'ichtyose lamellaire.
- *G* : Paupières œdémateuses, madarose, érythème palpébral et œdème cornéen de l'œil gauche secondaire à une insuffisance en cellules souches limbiques.

Le CHU de Toulouse est à la fois centre de référence pour les maladies rares de la peau avec une expertise fléchée pour la prise en charge des ichtyoses, et centre de référence pour la prise en charge du kératocône. L'expertise des 2 services de Dermatologie et d'Ophtalmologie dans ce champ de maladies rares justifie ce projet commun aux 2 centres de référence des maladies rares qui aura un impact clinique sur la prise en charge du patient atteint d'ichtyose.

III. Matériels et méthodes :

Il s'agissait d'une étude prospective, monocentrique, comparative, cas versus témoins (ratio 1:1, groupes parallèles appariés en âge et en sexe). Les patients ont été inclus dans l'étude entre Juillet 2017 et Juin 2021 : 75 patients atteints d'ichtyose, appelés les cas, et 70 patients non atteints d'ichtyose nommés les témoins. Cette étude ne comprenait qu'une seule visite, ponctuelle car l'objectif était de comparer une prévalence entre des patients atteints d'une ichtyose et des patients témoins. Aucun sujet n'a été exclu de l'étude. L'évolution de ces anomalies n'a pas été étudiée dans cette étude mais pourra faire l'objet d'une éventuelle étude ultérieure.

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique des hôpitaux de Toulouse et déclarée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les patients ont été informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, des mesures de surveillance et de sécurité nécessaires de leur droit de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment. Toutes ces informations figurent sur une notice d'information et un formulaire de consentement remis au patient. Le consentement libre, éclairé et écrit du patient a été recueilli.

1. Population de l'étude :

Les critères d'inclusion étaient :

Pour la population de patients atteints d'ichtyose :

- Patients âgés de 6 ans ou plus
- Patients atteints d'ichtyose héréditaire quelle que soit la forme clinique d'ichtyose ou le traitement en cours, suivis dans le Centre de Référence des Maladies Rares de la Peau (1^{ère} fois ou suivi).
- Autorisation parentale de soins pour les patients mineurs

Pour la population témoin :

- Patients âgés de 6 ans ou plus
- Patients consultant en ophtalmologie pour un avis de chirurgie réfractive (myopie, hypermétropie, astigmatisme, presbytie) ou pour un bilan ophtalmologique systématique
- Autorisation parentale de soins pour les patients mineurs

Les critères de non inclusion étaient :

Pour les 2 populations (patients et témoins) :

- Enfant de moins de 6 ans
- Impossibilité de réaliser un examen ophtalmologique assis (pré requis indispensable à la réalisation d'examens complémentaires ophtalmologiques)
- Antécédents connus de maladie ou chirurgie cornéenne ou oculaire (glaucome, uvéite, kératocône, maladies rétinienne)
- Port de lentille de contact dans les 7 jours précédents
- Absence de protection sociale
- Incapacité à comprendre et à répondre aux questionnaires de l'étude

Les sujets du groupe témoin ont été appariés en sexe et en âge aux patients atteints d'ichtyose. Cet appariement a été réalisé à +/- 6 mois pour les patients âgés de moins de 18 ans et à +/- 1 an pour les patients de plus de 18 ans (en raison du caractère évolutif des anomalies ophtalmologiques étudiées). Ce choix était basé sur le fait qu'un examen ophtalmologique peut être normalement conduit à partir de l'âge de 6 ans et qu'un kératocône peut être dépisté dès l'âge de 6 ans.

Au total, cent cinquante yeux de 75 patients présentant une ichtyose héréditaire et cent quarante yeux de 70 patients témoins, appariés en fonction de leur sexe et de leur âge ont été randomisés, en accord avec la déclaration d'Helsinki, dans le Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse.

Cette étude est une fine collaboration entre deux centres de référence nationaux : le Centre de Référence des Maladies Rares de la Peau (CRM RP) et le Centre de Référence National du Kératocône (CRNK). Cette étude allie l'expertise de chacun des centres concernant ces deux maladies rares : l'ichtyose et le kératocône.

Le centre dermatologique de Toulouse travaille en étroite collaboration avec l'Association Ichtyose France (AIF). Ces collaborations permettent un recrutement permanent de patients résidant en région Midi-Pyrénées, mais aussi ailleurs en France voir à l'étranger. La file active de patients atteints d'ichtyose du CRM RP concerne actuellement 256 patients, dont 244 patients de plus de 6 ans (population concernée par les critères d'inclusion de cette étude).

2. Déroulement de la visite :

L'examen dermatologique :

- Le recueil des données médicales générales concernant le patient
- La caractérisation clinique de l'ichtyose selon un questionnaire standardisé incluant :
 - ❖ Caractérisation de la forme clinique (clinique, histologique et/ou moléculaire)
 - ❖ Sévérité de l'ichtyose selon des échelles visuelles analogiques caractérisant l'intensité des squames, de l'érythrodermie et la sévérité globale (/10)
 - ❖ Photographies cliniques standardisées

L'examen ophtalmologique :

La procédure consistait en la réalisation d'un examen ophtalmologique comprenant les mesures suivantes, de façon identique, chez les patients atteints d'ichtyose et les patients témoins :

- La recherche d'anomalies cornéennes : prenant en compte la mesure de la réfraction du patient par autoréfractométrie, de la meilleure acuité visuelle corrigée (MACV) en vision de loin en logMAR sur l'échelle décimale de Monoyer, du calcul de l'équivalent sphérique moyen, de la pression intraoculaire et de la pachymétrie.
- L'analyse morphologique et qualitative des cartes topographiques cornéennes en mode axial (TMS-4 Tomey) selon la classification de Rabinowitz (35,60). Les cartes topographiques ont été analysées en échelle absolue avec un intervalle de couleur de 1,5 dioptries entre 35 et 50,5 dioptries (soit 10 couleurs), les courbures situées en dehors de ces valeurs étaient représentées par pas de 5D. Cette précision est importante, car il est primordial de souligner que les aspects topographiques évocateurs d'une forme suspecte pour le kératocône peuvent être gommés par une échelle trop large. À noter que l'analyse morphologique a été réalisée au moyen de 3 appareils de mesure. Les valeurs retenues ont été celles pour lesquelles les 3 examens concordent, ce qui a permis d'éliminer certains nombres d'artefacts de la mesure (anomalies du film lacrymal, notamment par anomalies de clignement). Pour chaque appareil, la carte analysée devait répondre aux indices de fiabilité délivrés pour chaque carte topographique. Si une carte ne répondait pas aux indices de fiabilité délivrés par l'appareil (incluant notamment le clignement palpébral, les mouvements, l'ouverture palpébrale insuffisante et la fixation oculaire), la carte n'était pas retenue et la mesure refaite autant que possible. La topographie spéculaire a permis d'obtenir les valeurs de kératométrie maximale (Kmax), minimale (Kmin) et moyenne (Kmoy).

La kératométrie centrale maximale (Kmax) a été calculée comme la valeur moyenne de 768 points de données répartis sur les anneaux 2, 3 et 4 du disque de Placido. Une valeur de kératométrie centrale supérieure à 47,2 D et/ou une différence de kératométrie centrale supérieure à 1D entre les deux yeux fournissent d'autres indices suggérant la présence d'un kératocône de forme fruste. L'utilisation principale de la topographie cornéenne est la génération d'indices permettant de quantifier le niveau d'irrégularité de la morphologie cornéenne. À partir de ces données, il existe des études

cliniques qui ont tenté de déterminer des valeurs seuils pour distinguer les cornées normales et pathologiques ainsi que pour définir plusieurs degrés de gravité du kératocône. Cependant, le principal problème avec ces indices réside dans le fait que chaque indice a un haut degré de spécificité pour le topographe cornéen pour lequel il a été développé et ne peut pas être directement extrapolé à d'autres topographes cornéens. Dans la littérature scientifique, il existe de nombreux indices utilisés pour le diagnostic du kératocône, appelés systèmes de détection univariés ou multivariés. Selon l'approche d'analyse, il peut s'agir d'un seul indice ou d'une combinaison d'indices permettant d'interpréter les principales caractéristiques topographiques du kératocône. Chaque topographe intègre une stratégie différente et il est essentiel pour l'utilisateur de comprendre la sensibilité et la spécificité de chaque logiciel.

En effet, sur le topographe spéculaire TMS-4 Tomey, le logiciel met à notre disposition des indices multivariés de détection quantitative de kératocône infra-clinique. Dans un premier temps, nous devons évoquer l'une des méthodes les plus populaires pour évaluer la gravité du kératocône : l'indice de gravité, appelé aussi l'indice de sévérité, le KSI (Keratoconus Severity Index). Le KSI est basé sur des indices estimés par une carte de courbure utilisant la topographie cornéenne basée sur le disque de Placido. Cet indice est également connu dans le domaine de l'ophtalmologie sous le nom de méthode Smolek-Klyce (61). Ce système multivarié calcule la sévérité du kératocône, qui distingue éventuellement une cornée saine, une cornée suspecte et une cornée avec kératocône avéré. L'algorithme utilisé est basé sur un réseau de neurones avec 10 indices topographiques. Une valeur KSI <15% est considérée comme normale, des valeurs comprises entre 15 et 30% comme un kératocône suspect, et au-dessus de cette valeur est considérée comme un kératocône avéré. Dans un second temps, nous avons utilisé une méthode communément connue dans le domaine de l'ophtalmologie sous le nom de méthode Klyce-Maeda, correspondant à l'indice de similitude de forme, le KCI (Keratoconus Classification Index) (62). Cette méthode permet de différencier une cornée saine d'une cornée kératocônique, et également de faire la distinction entre le kératocône développé dans les régions centrales ou périphériques de la cornée. Des valeurs KCI comprises entre 0 et 5% sont considérées comme un kératocône suspect, et au-dessus de cette valeur (> 5%) est considérée comme un kératocône avéré.

- L'analyse topographique quantitative des cartes de topographies d'élévation, effectuées avec la technologie par caméra Scheimpflug (Pentacam) ou par balayage par fente (Orbscan), permet d'évoquer une forme précoce de kératocône. Cette analyse se base sur l'utilisation de logiciels de dépistage de kératocônes infra-cliniques :

- ❖ Belin / Ambrósio Enhanced Ectasia Display (BAD) sur le Pentacam (63) : cette méthode combine les paramètres suivants : élévation antérieure au point d'épaisseur minimale, élévation postérieure au point d'épaisseur minimale, changement d'élévation antérieure, changement d'élévation postérieure, épaisseur cornéenne au point d'épaisseur minimale, emplacement du point le plus fin, progression pachymétrique, et Kmax. L'indice BAD fournit des informations individuelles pour chaque paramètre puis effectue une analyse discriminante combinée à une régression des indices, ce qui permet la discrimination précoce entre cornées saines et kératocôniques, comme le mettent en évidence plusieurs études récentes (64,65). Malgré plusieurs études réalisées, il n'existe pas de valeurs seuils qui soient validées dans la littérature. Une autre étude montre qu'il est possible d'interpréter le BAD en utilisant des intervalles de valeurs seuils, ayant une sensibilité et une spécificité de 83% et 97% respectivement, permettant de classer les examens topographiques pour chaque patient soit relevant d'une suspicion de kératocône fruste, soit d'un kératocône avéré (66).

- ❖ SCORE Analyzer de l'Orbscan (67) : la valeur du SCORE correspond au résultat d'une fonction discriminante comportant 12 variables dont le seuil optimal pour une détection sensible et spécifique a été ajusté pour correspondre à la valeur zéro. Le SCORE est un chiffre dont la valeur reflète le degré de ressemblance à une forme fruste de kératocône. Une valeur négative (SCORE <0) correspond à une cornée jugée comme indemne d'une forme fruste de kératocône. Une valeur positive (SCORE >0) correspond à une cornée jugée comme atteinte d'une forme fruste de kératocône.

- La recherche d'anomalies palpébrales et de l'appareil ciliaire : à l'aide de l'examen à la lampe à fente des paupières et des cils : malpositions palpébrales à type d'ectropion (éversion des paupières) et/ou entropion (inversion des paupières), et anomalies de l'appareil ciliaire : blépharite squameuse antérieure, blépharite postérieure, madarose, trichiasis.
- L'évaluation de la sécheresse oculaire : avec un examen à la lampe à fente avec instillation de colorant vital, la fluorescéine, et l'évaluation du score d'Oxford de sécheresse oculaire qui évalue l'importance de l'atteinte épithéliale avec la quantification de la kératite ponctuée superficielle en 5 grades (**Figure 9**). Deux autres tests ont été pratiqués : la mesure du temps de rupture du film lacrymal (Break-Up Time, BUT) et le test de Schirmer. Le premier test consiste, après l'instillation d'une goutte de fluorescéine, à mesurer le délai d'apparition de la première zone de rupture du film lacrymal en l'absence de clignement. Ces mesures ont été répétées à trois reprises pour retenir la moyenne de celles-ci. Le chiffre normal moyen est de 10 secondes, à compter du dernier clignement palpébral. Le test, bilatéral et comparatif, a été effectué sans anesthésie locale et avant toute instillation ou geste local. Le deuxième test repose sur la mesure de la sécrétion lacrymale totale, basale et réflexe. Une bandelette de papier buvard graduée de cinq en cinq millimètres est placée dans le fornix inféro-externe pendant 5 minutes, en évitant tout contact cornéen. Le test, bilatéral et comparatif, est effectué sans anesthésie locale et avant toute instillation ou geste local. La mesure sera faite après 5 mn. On parle d'hyposécrétion lorsque l'imprégnation du papier buvard est inférieure à 10 millimètres en 5 minutes.

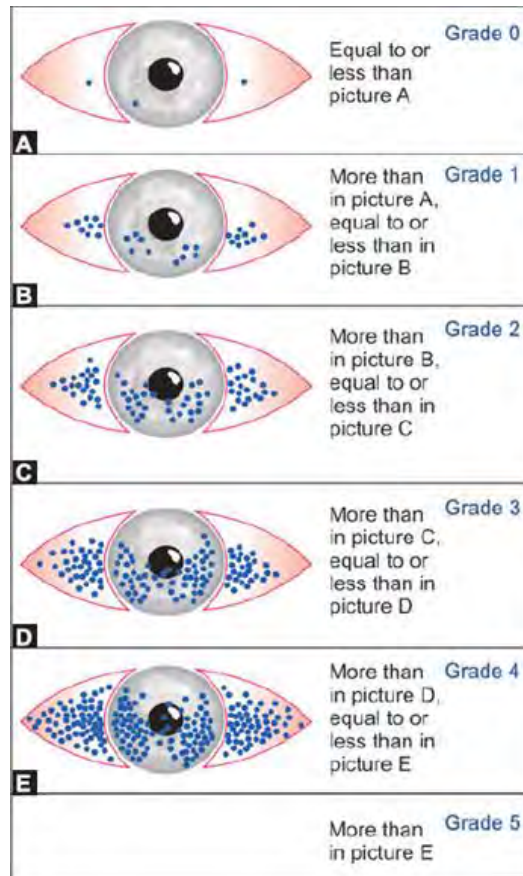


Figure 9 : Score d'Oxford

- Le recueil de questionnaires de qualité de vision et de vie, délivrés uniquement à partir de l'âge de 18 ans, pour évaluer le retentissement d'une atteinte oculaire sur la qualité de vision et sur la qualité de vie en rapport avec l'atteinte oculaire :

- ❖ Indice des maladies de la surface oculaire (Ocular Surface Disease Index - OSDI) (68,69) : formulaire auto-administré et le plus utilisé dans son aspect pratique pour évaluer l'impact de la sécheresse oculaire sur la fonction visuelle. Ce test explore la qualité de vie et de vue sur 12 items, notés de 0 (jamais) à 4 (tout le temps), et répartis en trois parties : symptômes visuels, limitations des activités liées à la vision et difficulté d'adaptation à des situations environnementales. L'indice OSDI se mesure de la façon suivante :

Indice OSDI = [(Somme des scores de toutes les questions) x 25] divisé par le nombre de questions répondues (n'incluant pas les questions

répondues « non concerné(e) »). Plus le score se rapproche de 100, plus l'altération de la qualité de la surface oculaire, en terme de sécheresse oculaire, est sévère. De façon consensuelle, on considère que le syndrome de sécheresse est patent quand le score est de 18 ou plus, et qu'il s'agit d'une atteinte sévère au-delà de 33 à 35 (70).

- ❖ Echelle Visuelle Analogique, EVA (questionnaire relatif aux symptômes de la gêne oculaire) : symptômes globaux d'inconfort oculaire incluant brûlures/picotements, démangeaisons, sensation de corps étrangers, vision trouble, sécheresse oculaire, photophobie, douleurs, sensation d'œil collé. Le test sera auto-administré au patient évaluant, lui-même, pour chaque critère son degré d'inconfort sur une échelle de 0 à 100%.

- ❖ NEI-VFQ 25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) : échelle de qualité de vie relative à l'ophtalmologie selon un questionnaire auto-administré. Il incorpore une plus grande palette de données en relation avec la qualité de vie liée à la vision, concernant l'exploration des différentes dimensions (71) : santé générale, vision générale, douleurs oculaires, vision de près, vision de loin, vision périphérique, vision des couleurs, conduite automobile, vie sociale, santé psychique en relation avec la vision, changements visuels attendus, limitation des activités, dépendance en relation avec la vision. Chaque question amène à une réponse qui est soit dichotomique (oui/non), soit graduée en 3, 4, 5 et 6 points. Le score de chaque item est transformé de 0 à 100, et la moyenne des scores par domaine est établie.

L'instrument utilisé est le NEI-VFQ 25, échelle américaine version courte de l'originelle version NEI-VFQ 51 développée dans les années 1990. Elle fut traduite en français par le Professeur Denis. Le National Eye Institute (NEI) développa cette échelle dans le but de se distinguer des questionnaires génériques par sa spécificité à l'évaluation de la qualité de vie liée à la vision, en y incorporant les dimensions psychologiques et subjectives qui ont un impact primordial auprès des personnes

souffrant de pathologies chroniques. Selon la littérature, ses propriétés psychométriques sont très satisfaisantes pour les pathologies oculaires rencontrées en Basse Vision. La fiabilité semble l'être également : les 12 dimensions sont statistiquement valides pour les comparaisons de groupes. Il est important de souligner que chaque item est corrélé avec sa dimension et beaucoup moins avec les dimensions auxquelles il ne contribue pas. L'administration prend approximativement 10 minutes et présente donc l'avantage d'être beaucoup plus courte que celle de la version longue pour une variance de chaque domaine évalué à 92% de la variance du NEI-VFQ 51.

Elle se compose donc de 25 items. Ces items représentent 12 dimensions qui sont (les chiffres entre parenthèses représentent les numéros des différents items relatifs à cette dimension dans l'ordre de leur présentation à l'administration du questionnaire) :

- L'état de santé (1) : item évaluant la santé générale. Selon les différentes études réalisées, cet item est un prédicteur fiable d'évolution de la santé et de la morbidité
- La vision globale (2) : item évaluant la vision générale.
- La douleur oculaire (4, 19) : items ayant but d'apprécier la douleur oculaire et l'impact de celle-ci sur les différentes activités.
- Les activités de près (5, 6, 7) : items évaluant la lecture et les différentes activités en vision de près nécessitant une acuité visuelle fine.
- Les activités de loin (8, 9, 14) : items relatant les difficultés à la lecture de la signalisation en milieu extérieur, des déplacements en condition de faible luminosité ainsi que les difficultés rencontrées pour les activités nécessitant une acuité visuelle fine en vision de loin (cinéma, théâtre, rencontres sportives). Ils rendent compte, en dehors des limitations induites par l'acuité visuelle, des altérations de la vision des contrastes, du besoin de lumière supplémentaire directe ou indirecte.
- La fonction sociale (11, 13) : un item évalue l'impact de l'acuité visuelle sur la communication par la reconnaissance ou non des visages et de leurs expressions.
- La santé mentale (3, 21, 22, 25) : domaine composé de quatre items rapportant les contrariétés et insatisfactions engendrées par la vue du sujet, les inquiétudes en général sur sa vision, les inquiétudes de faire des choses embarrassantes pour lui-même ou pour les autres.

Le troisième item, faisant part des situations embarrassantes pour le patient lui-même ou pour les autres, nécessite des explications pour sa compréhension.

- Les difficultés (17, 18) : items illustrant différentes limitations dans les activités entreprises par le sujet en raison de sa fatigabilité, de son manque d'endurance visuelle et sa volonté à les surpasser.
- La dépendance (20, 23, 24) : domaine précisant si la déficience visuelle du sujet est la raison aux limitations des déplacements hors du domicile.
- La conduite (15c, 16, 16a) : domaine rapportant les difficultés liées à la conduite de jour et de nuit.
- La vision des couleurs (12) : item mettant en évidence les difficultés à choisir et assortir ses vêtements. Il rapporte l'impact d'une dyschromatopsie dans les activités de la vie quotidienne.
- La vision périphérique (10) : item se rapportant aux difficultés de localisation rencontrées principalement par les sujets présentant un déficit majeur de leur champ visuel périphérique (dans les cas de glaucome évolué ou de rétinite pigmentaire par exemple).

Le calcul du score suit deux étapes. Dans un premier temps, à partir des réponses données, le score de chaque item est transformé de 0 à 100 via la table de score (**Tableau 2**). Plus le score est élevé, meilleur est le domaine en rapport : un score de 50 correspond à 50% du score maximum (**Tableau 3**). Les items sans réponse ou ceux pour lesquels le sujet dit renoncer à faire une activité sans que la vision en soit la cause ne sont pas pris en compte. Ensuite, on calcule la moyenne des scores transformés des différents items correspondant à un domaine.

Tableau 2 : Classement des items du questionnaire NEI-VFQ 25 selon le domaine correspondant.

Scale	Number of Items	Items to be averaged (after recoding per Table 2)
General Health	1	1
General Vision	1	2
Ocular Pain	2	4, 19
Near Activities	3	5, 6, 7
Distance Activities	3	8, 9, 14
Vision Specific:		
Social Functioning	2	11, 13
Mental Health	4	3, 21, 22, 25
Role Difficulties	2	17, 18
Dependency	3	20, 23, 24
Driving	3	15c, 16, 16a
Color Vision	1	12
Peripheral Vision	1	10

Tableau 3 : Clé de notation pour chaque item du questionnaire NEI-VFQ 25.

Item Numbers	Change original response category (a)	Recoded value
1,3,4,15c ^(b)	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
2	1	100
	2	80
	3	60
	4	40
	5	20
	6	0
5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 16a, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9 ^(c)	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
	6	*
17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, A11a, A11b, A12, A13	1	0
	2	25
	3	50
	4	75
	5	100
A1, A2	0	0
	to	to
	10	100

3. Critères d'évaluation :

Le **critère de jugement principal** était de montrer que la prévalence d'un kératocône fruste et/ou infra-clinique, mis en évidence par l'analyse à la fois morphologique qualitative et quantitative des cartes topographiques cornéennes, était supérieure dans la population de patients atteints d'ichtyose par rapport à une population témoin.

Le choix de comparer la prévalence du kératocône infra-clinique repose sur la pertinence d'évaluer ce facteur comme à risque d'évoluer de façon imprévisible vers un kératocône. Les kératocônes infra-cliniques dépistés sur une anomalie topographique sont considérés comme des kératocônes abortifs pour certains patients ou comme une simple « particularité » cornéenne pour d'autres patients sans répercussion sur l'acuité visuelle. Les kératocônes infra-cliniques sont également à risque d'évolution et peuvent nécessiter une surveillance plus rapprochée pour éventuellement débiter un traitement stabilisateur par crosslinking du collagène cornéen.

Les **critères de jugement secondaires** étaient d'évaluer :

- la présence ou l'absence d'un kératocône avéré avec un retentissement fonctionnel et avec des anomalies topographiques cornéennes,
- la présence ou l'absence d'une anomalie de la transparence cornéenne,
- la présence ou l'absence d'une anomalie palpébrale et/ou de l'appareil ciliaire,
- la présence ou l'absence d'une sécheresse oculaire,
- l'altération de la qualité de la vision et de la qualité de vie chez les plus de 18 ans.

4. Analyse statistique :

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Statistica. La durée de participation de chaque patient a été d'une seule visite, il n'y a pas eu de suivi nécessaire à réaliser. Aucune randomisation n'a été nécessaire dans cette étude.

Une analyse descriptive de l'ensemble de la population a été effectuée à l'inclusion. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne arithmétique, d'écart-type et d'étendue et les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage.

Les comparaisons en situation appariée (comparaison des yeux du groupe cas contre les yeux du groupe témoin) ont été analysées à l'aide du test T de Student pour les variables quantitatives indépendantes et le test T de Student apparié pour les variables appariées comme l'âge. Lors de cette analyse comparative, nous avons considéré les variables liées à l'œil droit complètement indépendantes de celles de l'œil gauche. Pour les variables qualitatives, une régression logistique binaire nous a permis de calculer l'odds ratio (OR) ainsi que son intervalle de confiance à 95%. Cette valeur est une bonne approximation du risque relatif lorsque la maladie est rare dans la population ce qui était le cas dans notre étude.

Les analyses en sous-groupes, par stratification par l'âge, adultes et enfants (<18 ans), concernant les variables qualitatives dont la variable d'intérêt présentait un sous-effectif nul, ont été réalisées grâce au test exact de Fisher.

La meilleure acuité visuelle corrigée de loin (MAVC) en dixièmes sur l'échelle de Monoyer était convertie en LogMAR pour permettre d'effectuer les calculs statistiques.

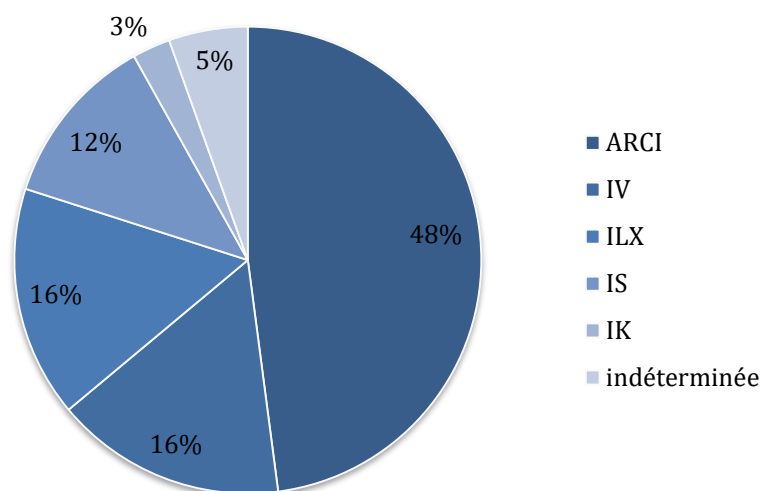
Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

IV. Les résultats :

1. Caractéristiques et comparabilité des groupes :

Nos deux groupes étaient comparables à l'inclusion sur l'ensemble des paramètres à savoir l'âge et le sexe. Il n'existait pas de différence statistiquement significative lorsque nous comparons l'âge moyen des cas (29.2 ± 17.4 ans) et des témoins ($29,7 \pm 17,01$ ans). Ce résultat suivait la logique de l'appariement sur l'âge et sur le sexe réalisé entre les cas et témoins dans notre étude. La cohorte était jeune avec une moyenne d'âge inférieure à 30 ans et près d'un tiers des patients étaient des enfants. Il y avait une majorité de femmes (60%).

Concernant les formes cliniques des ichtyoses dans notre population de cas, un peu moins de la moitié, 47,3%, des patients étaient atteints d'une ichtyose congénitale autosomique récessive (ARCI), 15,8% d'une ichtyose vulgaire (IV), 15,8% d'une ichtyose liée à l'X (ILX), 11,8% d'une ichtyose syndromique (IS), 2,6% d'une ichtyose kératinopathique (IK), et 5,4% d'une ichtyose indéterminée (**Graphique 1**).



Graphique 1 : Répartition des formes cliniques des ichtyoses au sein des patients cas.

Nous avons analysé pour chaque patient inclus systématiquement leurs deux yeux. Au total, 150 yeux de cas atteints d'ichtyose ont été comparés à 140 yeux de témoins. Tous les patients inclus ont bénéficié d'un examen ophtalmologique à la lampe à fente. Cependant, tous n'ont pas pu réaliser les examens topographiques, soit pour cause de difficulté de concentration face aux consignes exigées pour les patients les plus jeunes, soit pour cause d'un examen topographique non conforme par son manque d'interprétation et de fiabilité (problèmes de surface oculaire, instabilité du film lacrymal, anomalie de fixation oculaire).

2. Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) :

Nous n'avons pas retrouvé de **différence** significative de la MAVC en vision de loin, exprimée en unité logMAR, entre les deux groupes (moyenne de 0.018 ± 0.061 dans le groupe cas et de 0.007 ± 0.031 dans le groupe témoin ; $p=0.052$).

3. Équivalent sphérique moyen :

Nos deux groupes montraient une différence statistiquement significative de l'équivalent sphérique, mesuré en dioptries D, de -1.39 dans le groupe cas et -0.0008 dans le groupe témoin ($p=0.000023$) (Tableau 6). L'équivalent sphérique se rapprochait du zéro dans la population témoin. Ce résultat aurait pu être inattendu au vu de notre population témoin issue d'une population consultant, majoritairement, pour une chirurgie réfractive et présentant ainsi une amétropie sphéro-cylindrique. Cependant, notre population témoin était aussi composée de 30% d'enfants, pouvant expliquer en partie ce résultat.

4. Kératométries :

Sur le TMS (Tableau 6) :

La moyenne de la kératométrie maximale (Kmax), mesurée en dioptries D, était de 43.71 ± 3.57 dans le groupe cas et de 43.85 ± 1.66 dans le groupe témoin. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative de la kératométrie maximale entre les 2 groupes ($p=0.68$).

La moyenne de la kératométrie minimale (Kmin), mesurée en dioptries D, était de 42.73 ± 1.37 dans le groupe cas et de 42.82 ± 1.54 dans le groupe témoin. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative de la kératométrie minimale entre les 2 groupes ($p=0.59$).

La moyenne de la kératométrie moyenne (Kmoy), mesurée en dioptries D, était de 43.56 ± 2.82 dans le groupe cas et de 43.33 ± 1.59 dans le groupe témoin. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative de la kératométrie moyenne entre les 2 groupes ($p=0.39$).

Sur le Pentacam (Tableau 6) :

La moyenne de la kératométrie maximale (Kmax), mesurée en dioptries D, était de 44.56 ± 1.68 dans le groupe cas et de 43.83 ± 1.60 dans le groupe témoin. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative de la kératométrie moyenne entre les 2 groupes ($p=0.18$).

La moyenne de la kératométrie minimale (Kmin), mesurée en dioptries D, était de 42.85 ± 1.30 dans le groupe cas et de 42.88 ± 1.58 dans le groupe témoin. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative de la kératométrie minimale entre les 2 groupes ($p=0.87$).

La moyenne de la kératométrie moyenne (Kmoy), mesurée en dioptries D, était de 43.39 ± 1.35 dans le groupe cas et de 43.34 ± 1.53 dans le groupe témoin. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative de la kératométrie moyenne entre les 2 groupes ($p=0.77$).

Sur l'Orbscan (Tableau 6) :

La moyenne de la kératométrie maximale (Kmax), mesurée en dioptries D, était de 43.74 ± 1.56 dans le groupe cas et de 43.94 ± 1.53 dans le groupe témoin. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative de la kératométrie maximale entre les 2 groupes ($p=0.33$).

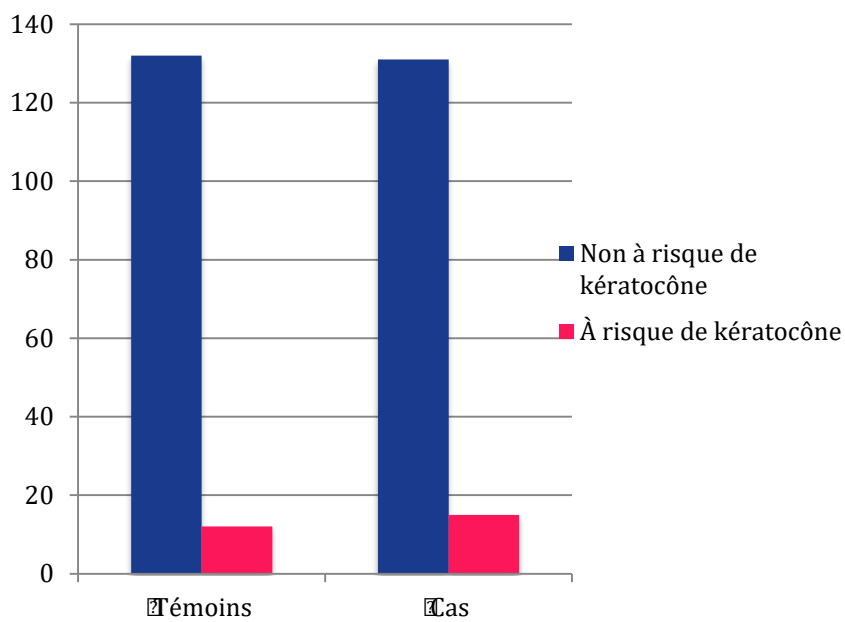
La moyenne de la kératométrie minimale (Kmin), mesurée en dioptries D, était de 42.78 ± 1.45 dans le groupe cas et de 42.97 ± 1.51 dans le groupe témoin. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative de la kératométrie minimale entre les 2 groupes ($p=0.33$).

La moyenne de la kératométrie moyenne (Kmoy), mesurée en dioptries D, était de 43.27 ± 1.49 dans le groupe cas et de 43.46 ± 1.47 dans le groupe témoin. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative de la kératométrie moyenne entre les 2 groupes ($p=0.33$).

Au total, il n'existait pas de variation significative des valeurs de kératométries (maximale, minimale, moyenne) que ce soit sur la topographie spéculaire du TMS ou sur les topographies d'élévation du Pentacam et de l'Orbscan.

5. Formes topographiques :

L'analyse visuelle des cartographies de la courbure cornéenne antérieure, définissant les profils topographiques à risque d'être un kératocône, ne montrait pas de différence significative entre les 2 groupes. Dans le groupe cas, nous avons retrouvé 10.27% de profils topographiques spéculaires à risque de kératocône contre 8.33% dans le groupe témoin ($p=0.98$) (**Graphique 2**).



Graphique 2 : Répartition des profils topographiques dans les groupes cas et témoin.

Pour exemple, voici la carte topographique spéculaire d'un patient, appartenant au groupe cas, que nous avons classé dans la catégorie « forme D » selon la classification topographique de Rabinowitz. En effet, l'aspect topographique montrait la présence d'un bombement inférieur, en se basant uniquement sur l'analyse visuelle de la carte topographique, pouvant faire suspecter un profil kératocônique (**Figure 10**).

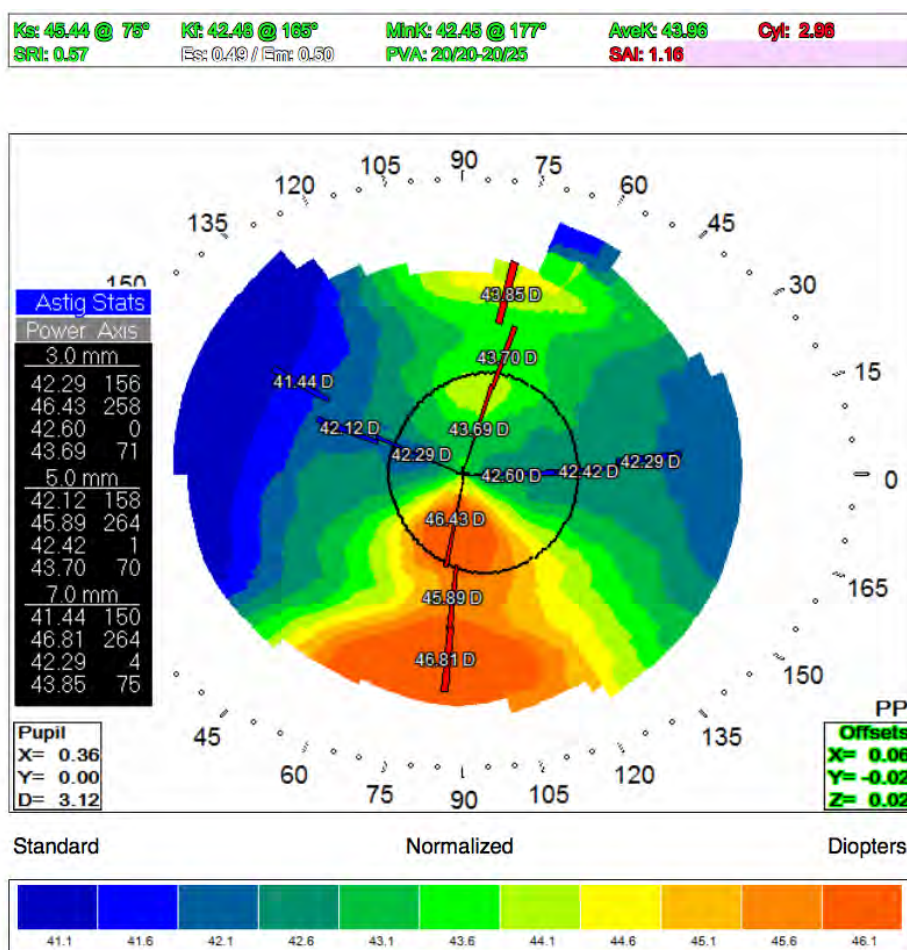


Figure 10 : Carte topographique spéculaire classée « forme D » selon Rabinowitz.

6. Indices de dépistage du kératocône sur la topographie spéculaire :

La moyenne de l'indice de sévérité KSI, mesuré en pourcentage %, était de 1.90 ± 7.47 dans le groupe cas et de 0.81 ± 4.14 dans le groupe témoin. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative entre les 2 groupes ($p=0.14$) (**Tableau 6**).

La moyenne de l'indice de similitude de forme kératocônique KCI, mesuré en pourcentage %, était de 0.82 ± 3.05 dans le groupe cas et de 0.58 ± 2.36 dans le groupe témoin. Nous n'avons pas mis en évidence de variation significative entre les 2 groupes ($p=0.62$) (**Tableau 6**).

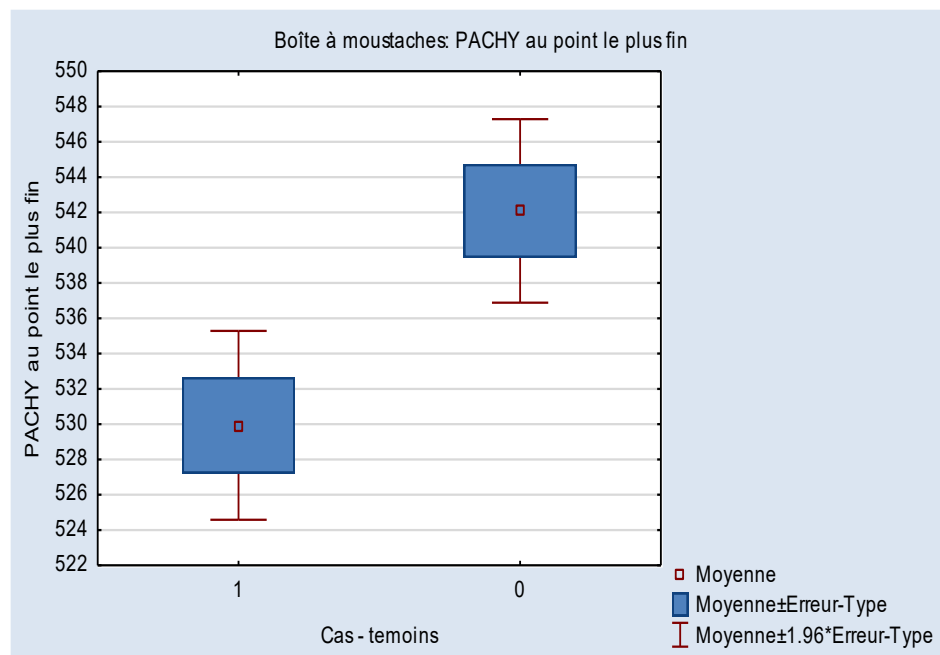
7. Indices de dépistage du kératocône sur les topographies d'élévation :

La moyenne du BAD, mesurée sur le Pentacam, était de 1.24 ± 0.83 dans le groupe cas et de 0.92 ± 0.68 dans le groupe témoin. Nous avons mis en évidence une variation significative de cet indice entre les 2 groupes ($p=0.0006$) (**Tableau 6**). Ce résultat montrait une valeur du score du BAD plus élevée dans le groupe cas comparé au groupe témoin. L'analyse du BAD suggérait ainsi que les patients atteints d'ichtyose présentaient plus fréquemment des topographies pouvant évoquer la présence d'un kératocône fruste et/ou infra-clinique, si l'on ne tenait compte que de ce seul paramètre. Toutefois, cette analyse uniquement isolée du BAD ne pouvait, en aucun cas, démontrer que la prévalence du kératocône fruste et/ou infra-clinique était plus élevée chez les cas.

Par ailleurs, cette significativité n'a pas été retrouvée lors de l'analyse du SCORE Analyzer. En effet, nous n'avons pas mis en évidence de variation significative de cet indice entre les 2 groupes ($p=0.89$). La moyenne du SCORE Analyzer, mesurée sur l'Orbscan, était de -1.38 ± 1.61 dans le groupe cas et de -1.42 ± 1.70 dans le groupe témoin (**Tableau 6**).

8. Pachymétrie au point le plus fin :

La médiane de la pachymétrie au point le plus fin, mesurée par le topographe d'élévation Pentacam, en micromètres (μm), était mesurée à 529 ± 32 dans le groupe cas et à 542 ± 30 dans le groupe témoin. Nous avons mis en évidence une variation significative de la pachymétrie la plus fine entre les deux groupes ($p=0.0016$) (**Graphique 3**). De plus, ce résultat était confirmé par la significativité de l'odds ratio de ce paramètre, calculé à 2.41 (95% IC 1.17 – 4.98 $p=0.017$) (**Tableau 8**), montrant qu'il existait plus de 2 fois plus de risque d'avoir une pachymétrie fine ($<500\mu\text{m}$) chez les patients atteints d'ichtyose comparé à la population témoin. Toutefois, nous avons pu constater que, malgré une pachymétrie dans l'ensemble plus fine chez les cas, la valeur moyenne restait au-dessus de la valeur minimale d'une cornée dite normale ($>520\mu\text{m}$).



Graphique 3 : Comparaison statistique en analyse univariée de la distribution de la pachymétrie au point le plus fin entre les cas et les témoins.

9. Sécheresse oculaire :

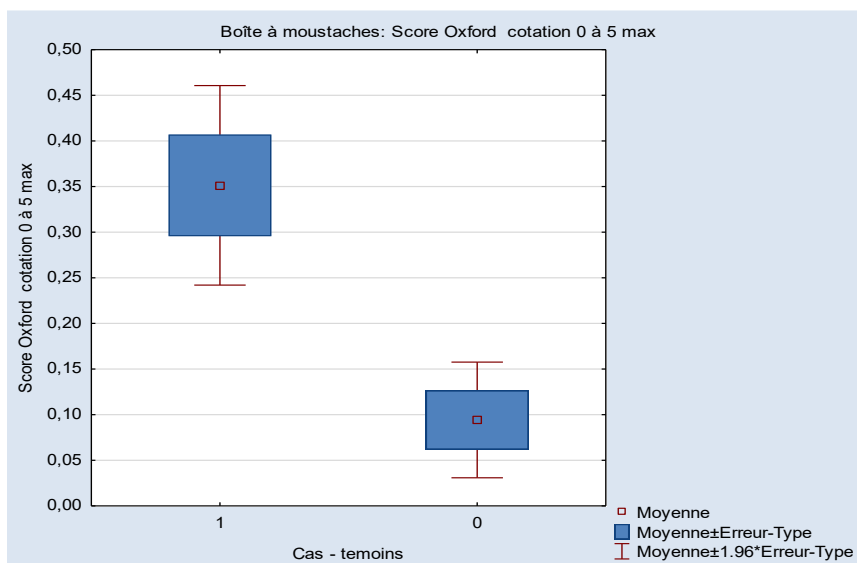
Le critère subjectif du score OSDI présentait une différence significative entre les deux groupes ($p=0.000015$). La moyenne du score OSDI chez les cas était de 24.88 ± 20.57 et de 10.02 ± 10.85 dans le groupe témoin (**Graphique 4**). Les résultats montraient que le score OSDI était plus élevé dans le groupe cas, ce qui mettait en évidence une sensation de sécheresse oculaire et/ou de gêne oculaire plus fréquente chez les cas par rapport aux témoins.



Graphique 4 : Comparaison statistique en analyse univariée de la distribution du score OSDI entre les cas et les témoins.

Concernant les mesures objectives, nous avons mis en évidence une augmentation significative de la présence d'une kératite ponctuée superficielle (KPS) dans le groupe cas comparé au groupe témoin ($p=0,000113$) (**Graphique 5**). En effet, les patients ichtyoses avaient 4 fois plus de risque de présenter une KPS (OR 4.57 ; 95% IC 2.11 – 9.90 ; $p=0.0001$) (Tableau 8). Ceci impliquait une altération épithéliale pathologique de la surface oculaire chez 38 des 150 yeux (25%) analysés dans le groupe cas contre 11 des 140 yeux (7.8%) analysés dans le groupe témoin.

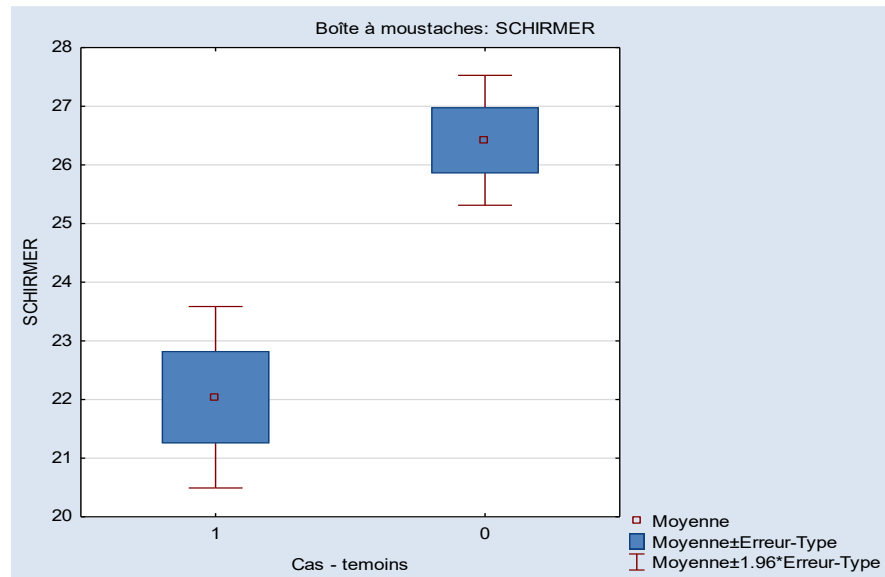
Chez les enfants, parmi les cas ayant un score d'Oxford supérieur ou égal à 1, on retrouvait 10 yeux parmi les 48 yeux inclus, soit que 20% d'enfants atteints d'ichtyose montraient des signes d'altération de la surface oculaire. L'analyse en sous-groupes chez les enfants confirmait cette tendance et montrait que les KPS étaient significativement plus élevées chez les cas par rapport aux témoins ($p=0.0079$).



Graphique 5 : Comparaison statistique en analyse univariée de la distribution du score d'Oxford entre les cas et les témoins.

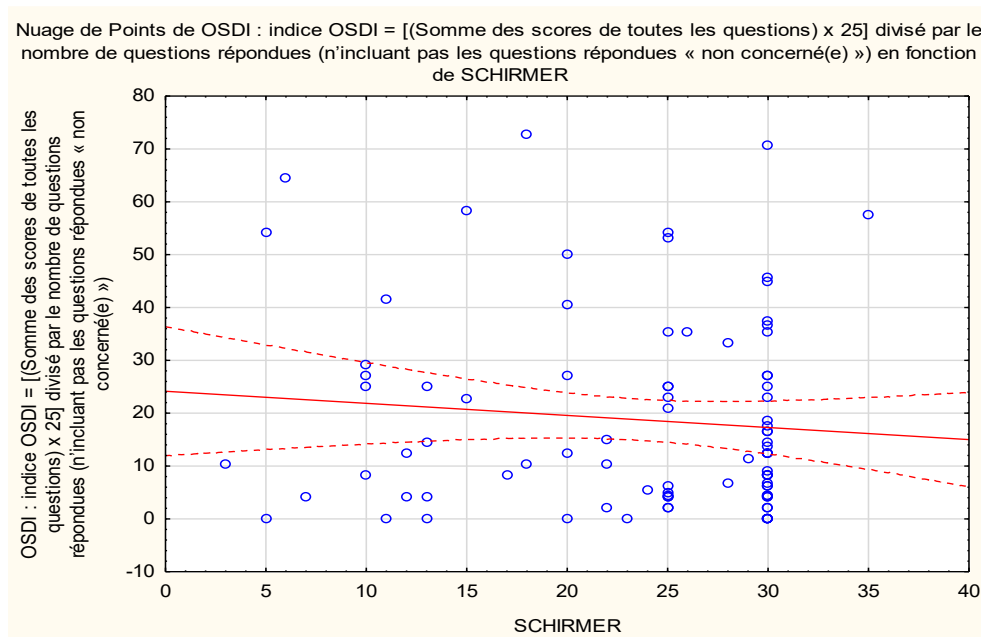
On retrouvait également une différence significative concernant la mesure du test de Schirmer entre les deux groupes, plus altérée dans le groupe cas. En effet, la moyenne du Schirmer, mesurée en millimètres (mm), était de 22 ± 8.8 dans le groupe cas et de 26 ± 5.9 dans le groupe témoin ($p=0.00015$) (**Graphique 6**). L'analyse en sous-groupe chez les enfants ne montrait pas de différence significative concernant le test de Schirmer ($p=0.61$).

Cependant, cette significativité n'a pas été retrouvée pour la mesure du BUT ($p=0.18$).



Graphique 6 : Comparaison statistique en analyse univariée de la distribution du test de Schirmer entre les cas et les témoins.

Nous avons analysé la corrélation (**Graphique 7**) entre le test de Schirmer, fourni par notre examen ophtalmologique clinique objectif, et le score subjectif OSDI. Nos résultats ne retrouvaient pas de corrélation entre ces deux paramètres.



Graphique 7 : Analyse de corrélation entre le test de Schirmer et le score OSDI à l'aide d'un graphique par nuage de points.

10. Anomalies palpébrales :

Nous avons mis en évidence une augmentation significative de la présence d'une blépharite dans le groupe cas comparé au groupe témoin. En effet, les patients atteints d'ichtyose avaient 10 fois plus de risque de présenter une blépharite (OR 10.78 ; 95% IC 1.34 – 86.60 ; $p=0.025$) (**Tableau 8**). On retrouvait une blépharite chez 20 des 150 yeux (13.3%) analysés dans le groupe cas contre 2 des 140 yeux (1.4%) analysés dans le groupe témoin.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence une augmentation significative de la présence d'un ectropion inférieur dans le groupe cas comparé au groupe témoin. En effet, les patients ichtyoses avaient aussi 10 fois plus de risque de présenter un ectropion inférieur (OR 10.24 ; 95% IC 1.44 – 75.45 ; $p=0.009$) (**Tableau 8**). On retrouvait cette atteinte palpébrale chez 11 des 150 yeux (7.3%) analysés dans le groupe cas contre 0 des 140 yeux analysés dans le groupe témoin.

De la même façon, nos résultats montraient une augmentation significative des indurations palpébrales inférieures chez les cas par rapport aux témoins, avec la présence de paupières indurées inférieures chez 7 des 150 yeux (4,6%) examinés dans le groupe cas contre 0 des 140 yeux dans le groupe témoin.

À contrario, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative d'une présence d'un entropion dans les deux groupes. En effet, aucun entropion n'a été décrit que ce soit chez les cas ou chez les témoins. Ce résultat correspondait parfaitement avec l'absence de cas d'entropion décrit lors de la revue de la littérature.

11. Qualité de vision et qualité de vie :

Entre les 2 bras de l'étude, il existait une différence significative du score de qualité de vision, l'EVA, révélant une altération significative de la qualité de vision dans la majorité des domaines étudiés, que ce soit une augmentation de la fréquence des symptômes globaux d'inconfort oculaire incluant des démangeaisons, une sensation de vision trouble, de sécheresse oculaire, de photophobie, de douleurs oculaires ou encore de sensation d'œil collé ($p=0.001$, $p=0.0002$, $p=0.029$, $p=0.00002$, $p=0.0002$ et $p=0.0008$ respectivement). Seuls les domaines étudiant la sensation de brûlures et/ou de démangeaisons oculaires ($p=0.10$) et de sensation de corps étranger ($p=0.76$) ne montraient pas de résultats significatifs (**Tableaux 4 et 5**).

Le score global moyen du NEI-VFQ25 était de 86.5 ± 10.26 chez les cas et de 93.8 ± 6.02 chez les témoins. Ce score global était significativement différent entre les deux groupes ($p=0.04$), montrant un score plus faible, autrement dit plus altéré, chez les cas par rapport aux témoins. Cela traduisait chez les ichtyoses un ressenti de qualité de vie impactait négativement sur le plan ophtalmologique, concordant alors avec l'altération de leur surface oculaire retrouvée précédemment. Les sous-scores chez les cas variaient de 61.4 (état de santé général) à au-delà de 98 (vision des couleurs et fonction sociale). Les témoins présentaient une variation des sous-scores de 83.3 (état de santé général) à 100 (vision des couleurs). La majorité des sous-scores ont également montré une différence significative entre les deux groupes, à l'exception de la vision des couleurs ($p=0.30$), de la fonction sociale ($p=0.30$), des difficultés de vision ($p=0.42$) et de la douleur oculaire ($p=0.10$) (**Tableaux 4 et 5**).

Tableau 4 : Pour chaque mesure des scores EVA et NEI-VFQ 25 : moyenne et déviation standard, variation observée entre les 2 groupes et indice de significativité (p).

Variables	Tests t ; Classement : Cas - témoins									
	Groupe 1 : 1		Groupe 2 : 0		Valeur t	dl	p	N Actifs cas	N Actifs témoins	Ecart-Type cas
Moyenne Cas	Moyenne témoins									
VFQ-25 état de santé	61,45833	83,3333	-5,38830	97	0,000000	48	51	23,60937	16,32993	
VFQ-25 vision globale	75,83333	83,9216	-2,60165	97	0,010730	48	51	16,98978	13,86772	
VFQ-25 douleur oculaire	82,60638	88,2549	-1,63238	96	0,105876	47	51	20,92921	12,62195	
VFQ-25 activités de près	86,19583	95,9143	-3,23683	97	0,001654	48	51	18,21714	10,97710	
VFQ-25 activités de loin	89,78979	97,2933	-3,73469	98	0,000316	48	52	13,57019	4,88857	
VFQ-25 fonction sociale	98,26375	99,1779	-1,02095	98	0,309792	48	52	5,62547	3,04755	
VFQ-25 contrariétés / insatisfactions	85,52083	94,3627	-3,69745	97	0,000361	48	51	14,88617	8,12547	
VFQ-25 difficultés	87,89063	90,4412	-0,80689	97	0,421704	48	51	18,79013	12,14193	
VFQ-25 dépendance	94,87750	99,5094	-2,82334	97	0,005768	48	51	11,54020	1,98188	
VFQ-25 la conduite	84,88432	94,1171	-3,38364	93	0,001048	44	51	16,22104	10,04163	
VFQ-25 vision des couleurs	98,43750	100,0000	-1,03111	97	0,305054	48	51	10,82532	0,00000	
VFQ-25 vision périphériques	92,39130	99,5098	-3,15458	95	0,002153	46	51	15,69639	3,50070	
EVA brûlures/picotements	20,38235	13,5686	1,63108	100	0,106019	51	51	21,48152	20,70121	
EVA démangeaisons	22,22549	8,6667	3,31080	100	0,001295	51	51	26,16091	13,07542	
EVA sensation de corps étranger	8,53922	7,7255	0,30110	100	0,763963	51	51	16,73166	9,61941	
EVA vision trouble	23,48039	6,9706	3,78072	100	0,000266	51	51	26,88902	15,79602	
EVA sécheresse oculaire	26,37255	14,8431	2,20730	100	0,029580	51	51	30,41510	21,59525	
EVA photophobie	25,63725	4,5098	4,44874	100	0,000022	51	51	31,70900	12,03266	
EVA douleurs	10,87255	1,7549	3,05863	100	0,002854	51	51	20,33786	6,28997	
EVA sensation d'œil collé	15,72549	1,7647	3,42452	100	0,000894	51	51	28,79398	4,30157	

Tableau 5 : Résultats de l'analyse descriptive des scores de qualité de vie et de vision : scores EVA et NEI-VFQ 25 : médiane, minimum, maximum et écart-type

Variables	Résultats agrégés Statistiques Descriptives						
	Cas - Témoins	Médiane	Minimum	Maximum	Ecart-type	Limite inférieure de l'écart-type	Limite supérieure de l'écart-type
VFQ-25 cat état de santé	Cas	1,0000	0,00000	1,0000	0,35667	0,29692	0,44676
VFQ-25 état de santé	Cas	50,0000	25,00000	100,0000	23,60937	19,65407	29,57264
VFQ-25 cat vision globale	Cas	1,0000	0,00000	1,0000	0,39444	0,32836	0,49407
VFQ-25 vision globale	Cas	80,0000	40,00000	100,0000	16,98978	14,14346	21,28106
VFQ-25 cat douleur oculaire	Cas	1,0000	0,00000	1,0000	0,49605	0,41221	0,62304
VFQ-25 douleur oculaire	Cas	87,5000	25,00000	100,0000	20,92921	17,39165	26,28679
VFQ-25 cat activités de près	Cas	1,0000	0,00000	1,0000	0,50485	0,42027	0,63237
VFQ-25 activités de près	Cas	91,6600	41,66000	100,0000	18,21714	15,16520	22,81843
VFQ-25 activités de loin	Cas	0,5000	0,00000	1,0000	0,50529	0,42064	0,63292
VFQ-25 activités de loin	Cas	95,8300	41,66000	100,0000	13,57019	11,29676	16,99776
VFQ-25 cat fonction sociale	Cas	0,0000	0,00000	1,0000	0,30871	0,25699	0,38668
VFQ-25 fonction sociale	Cas	100,0000	75,00000	100,0000	5,62547	4,68303	7,04635
VFQ-25 cat contrariétés / insatisfactions	Cas	1,0000	0,00000	1,0000	0,44909	0,37386	0,56252
VFQ-25 contrariétés / insatisfactions	Cas	87,5000	50,00000	100,0000	14,88617	12,39227	18,64612
VFQ-25 cat difficultés	Cas	0,0000	0,00000	1,0000	0,50133	0,41734	0,62795
VFQ-25 difficultés	Cas	100,0000	0,00000	100,0000	18,79013	15,64220	23,53615
VFQ-25 dépendance	Cas	0,0000	0,00000	1,0000	0,44909	0,37386	0,56252
VFQ-25 dépendance	Cas	100,0000	33,33000	100,0000	11,54020	9,60686	14,45503
VFQ-25 cat la conduite	Cas	1,0000	0,00000	1,0000	0,49254	0,40695	0,62407
VFQ-25 la conduite	Cas	83,3300	50,00000	100,0000	16,22104	13,40220	20,55248
VFQ-25 cat vision des couleurs	Cas	0,0000	0,00000	1,0000	0,14434	0,12016	0,18079
VFQ-25 vision des couleurs	Cas	100,0000	25,00000	100,0000	10,82532	9,01174	13,55958

VFQ-25 cat vision périphériques	Cas	0,0000	0,00000	1,0000	0,41703	0,34590	0,52526
VFQ-25 vision périphériques	Cas	100,0000	50,00000	100,0000	15,69639	13,01918	19,76997
EVA cat brûlures/picotements	Cas	1,0000	0,00000	1,0000	0,46862	0,39210	0,58254
EVA brûlures/picotements	Cas	10,0000	0,00000	75,0000	21,48152	17,97379	26,70321
EVA cat démangeaisons	Cas	1,0000	0,00000	1,0000	0,48829	0,40856	0,60699
EVA démangeaisons	Cas	10,0000	0,00000	90,0000	26,16091	21,88907	32,52005
EVA cat sensation de corps étranger	Cas	0,0000	0,00000	1,0000	0,47610	0,39835	0,59182
EVA sensation de corps étranger	Cas	0,0000	0,00000	80,0000	16,73166	13,99953	20,79876
EVA cat vision trouble	Cas	1,0000	0,00000	1,0000	0,50020	0,41852	0,62178
EVA vision trouble	Cas	10,0000	0,00000	95,0000	26,88902	22,49829	33,42516
EVA cat sécheresse oculaire	Cas	1,0000	0,00000	1,0000	0,48829	0,40856	0,60699
EVA sécheresse oculaire	Cas	10,0000	0,00000	92,5000	30,41510	25,44859	37,80835
EVA cat photophobie	Cas	1,0000	0,00000	1,0000	0,48829	0,40856	0,60699
EVA photophobie	Cas	12,5000	0,00000	100,0000	31,70900	26,53121	39,41677
EVA cat douleurs	Cas	0,0000	0,00000	1,0000	0,49705	0,41589	0,61787
EVA douleurs	Cas	0,0000	0,00000	80,0000	20,33786	17,01687	25,28155
EVA cat sensation d'œil collé	Cas	0,0000	0,00000	1,0000	0,49309	0,41257	0,61295
EVA sensation d'œil collé	Cas	0,0000	0,00000	100,0000	28,79398	24,09218	35,79316
VFQ-25 cat état de santé	Témoins	1,0000	0,0000	1,0000	0,49857	0,41647	0,62128
VFQ-25 état de santé	Témoins	75,0000	50,0000	100,0000	16,31951	13,63224	20,33629
VFQ-25 cat vision globale	Témoins	1,0000	0,0000	1,0000	0,47121	0,39362	0,58719
VFQ-25 vision globale	Témoins	80,0000	40,0000	100,0000	13,81511	11,54023	17,21546
VFQ-25 cat douleur oculaire	Témoins	1,0000	0,0000	1,0000	0,49857	0,41647	0,62128
VFQ-25 douleur oculaire	Témoins	87,5000	50,0000	102,0000	12,62684	10,54763	15,73473
VFQ-25 cat activités de près	Témoins	0,0000	0,0000	1,0000	0,38809	0,32418	0,48361
VFQ-25 activités de près	Témoins	100,0000	50,0000	100,0000	11,07286	9,24954	13,79826
VFQ-25 activités de loin	Témoins	0,0000	0,0000	1,0000	0,45356	0,37887	0,56519
VFQ-25 activités de loin	Témoins	100,0000	83,3300	102,0000	4,93930	4,13276	6,13994
VFQ-25 cat fonction sociale	Témoins	0,0000	0,0000	1,0000	0,27405	0,22892	0,34150

VFQ-25 fonction sociale	Témoins	100,0000	87,5000	102,0000	3,09074	2,58605	3,84204
VFQ-25 cat contrariétés / insatisfactions	Témoins	0,5000	0,0000	1,0000	0,50508	0,42191	0,62939
VFQ-25 contrariétés / insatisfactions	Témoins	96,8750	56,2500	100,0000	8,20749	6,85600	10,22763
VFQ-25 cat difficultés	Témoins	0,0000	0,0000	1,0000	0,50143	0,41886	0,62484
VFQ-25 difficultés	Témoins	100,0000	62,5000	100,0000	12,06117	10,07511	15,02983
VFQ-25 dépendance	Témoins	0,0000	0,0000	1,0000	0,23990	0,20039	0,29894
VFQ-25 dépendance	Témoins	100,0000	91,6600	100,0000	2,00075	1,67129	2,49320
VFQ-25 cat la conduite	Témoins	0,0000	0,0000	1,0000	0,45356	0,37887	0,56519
VFQ-25 la conduite	Témoins	100,0000	66,6600	100,0000	10,10801	8,44356	12,59592
VFQ-25 cat vision des couleurs	Témoins	0,0000	0,0000	0,0000	0,00000	0,00000	0,00000
VFQ-25 vision des couleurs	Témoins	100,0000	100,0000	100,0000	0,00000	0,00000	0,00000
VFQ-25 cat vision périphériques	Témoins	0,0000	0,0000	1,0000	0,14142	0,11813	0,17623
VFQ-25 vision périphériques	Témoins	100,0000	75,0000	100,0000	3,53553	2,95335	4,40575
EVA cat brûlures/picotements	Témoins	1,0000	0,0000	1,0000	0,50346	0,42056	0,62738
EVA brûlures/picotements	Témoins	10,0000	0,0000	100,0000	20,90504	17,46269	26,05047
EVA cat démangeaisons	Témoins	0,0000	0,0000	1,0000	0,50346	0,42056	0,62738
EVA démangeaisons	Témoins	0,0000	0,0000	60,0000	13,20677	11,03206	16,45740
EVA cat sensation de corps étranger	Témoins	1,0000	0,0000	1,0000	0,50346	0,42056	0,62738
EVA sensation de corps étranger	Témoins	4,7500	0,0000	40,0000	9,71153	8,11237	12,10187
EVA cat vision trouble	Témoins	0,0000	0,0000	1,0000	0,44309	0,37013	0,55215
EVA vision trouble	Témoins	0,0000	0,0000	60,0000	15,92466	13,30241	19,84425
EVA cat sécheresse oculaire	Témoins	1,0000	0,0000	1,0000	0,50143	0,41886	0,62484
EVA sécheresse oculaire	Témoins	10,0000	0,0000	85,0000	21,70913	18,13437	27,05247
EVA cat photophobie	Témoins	0,0000	0,0000	1,0000	0,44309	0,37013	0,55215
EVA photophobie	Témoins	0,0000	0,0000	60,0000	12,13739	10,13878	15,12481
EVA cat douleurs	Témoins	0,0000	0,0000	1,0000	0,35051	0,29279	0,43678
EVA douleurs	Témoins	0,0000	0,0000	40,0000	6,34878	5,30335	7,91143
EVA cat sensation d'œil collé	Témoins	0,0000	0,0000	1,0000	0,41845	0,34955	0,52145

Tableau 6 : Pour chaque mesure ophtalmologique clinique et paraclinique analysées : moyenne et déviation standard, variation observée entre les 2 groupes et indice de significativité (p).

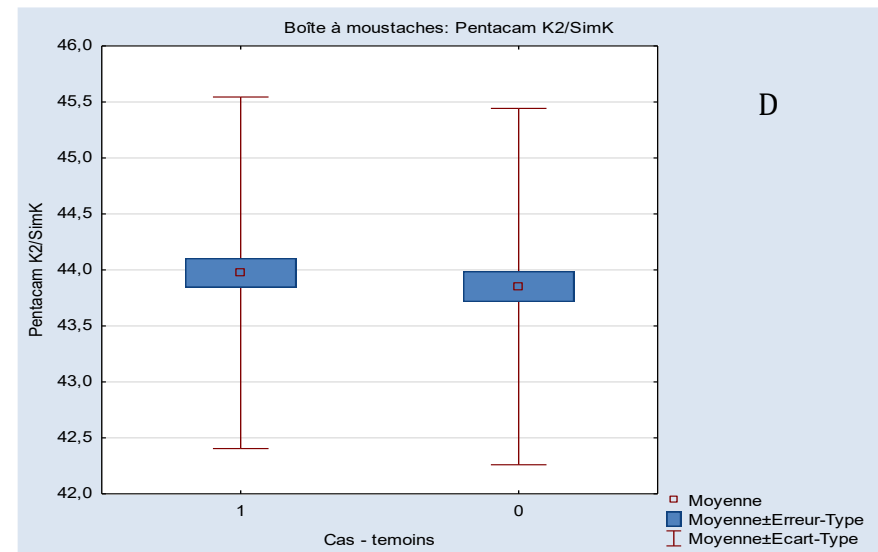
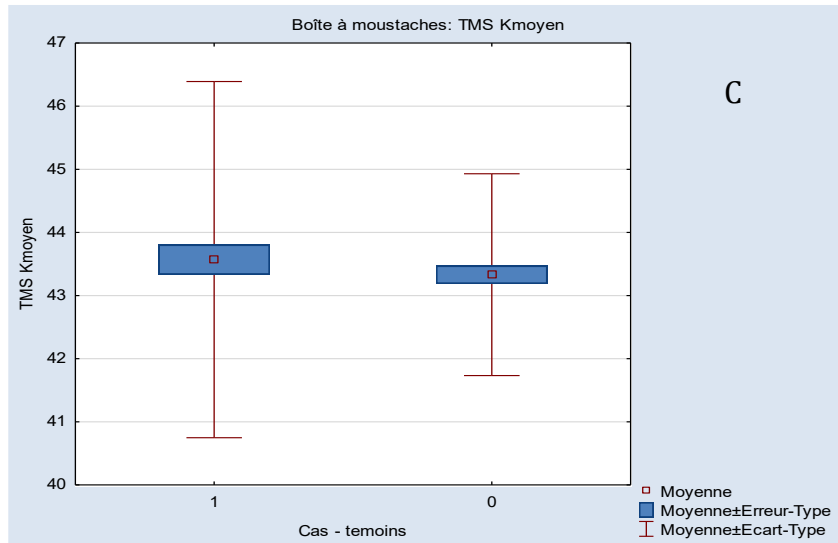
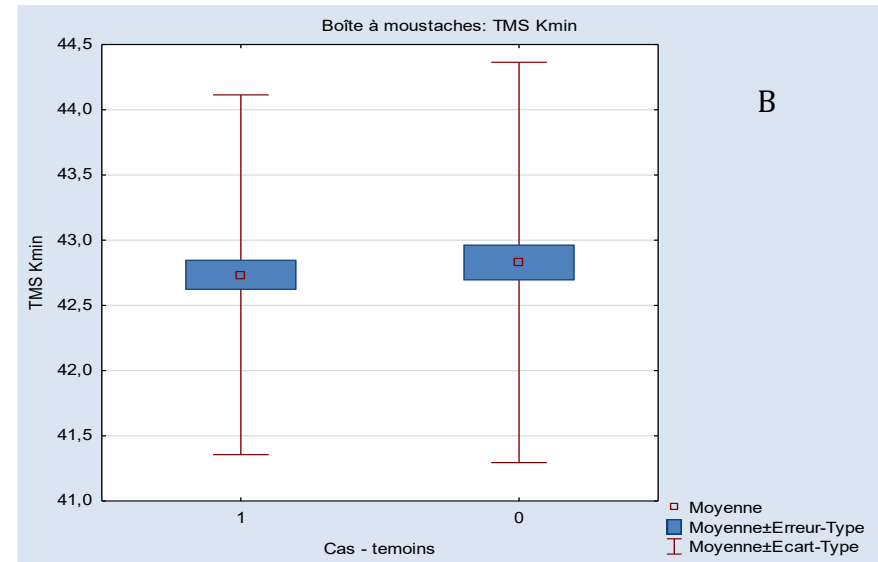
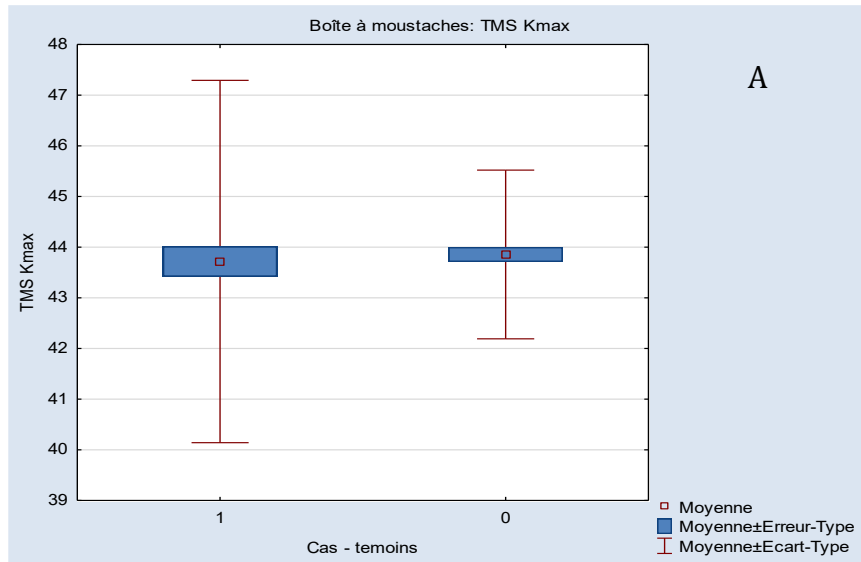
Variables	Tests t Classement : Cas - témoins Groupe 1 : 1 Groupe 2 : 0								
	Moyenne Cas	Moyenne Témoins	Valeur t	dl	p	N Actifs cas	N Actifs témoins	Ecart-Type cas	Ecart-Type témoins
Score d'Oxford	0,3514	0,0942	3,91484	284	0,000113	148	138	0,67878	0,37993
BUT	7,8944	8,3769	-1,32406	270	0,186604	142	130	3,22162	2,74290
Schirmer	22,0397	26,4196	-4,41470	236	0,000015	126	112	8,85655	5,97990
PACHY au point le plus fin	529,9357	542,0859	-3,18073	266	0,001643	140	128	32,29545	30,03411
TMS Kmax	43,7171	43,8553	-0,40985	279	0,682232	146	135	3,57587	1,66474
TMS Kmin	42,7349	42,8292	-0,52864	265	0,597499	142	125	1,37915	1,53466
TMS Kmoy	43,5690	43,3310	0,85402	277	0,393829	147	132	2,82139	1,59857
Pentacam Kmax	44,5618	44,2978	1,33955	278	0,181484	144	136	1,68797	1,60520
Pentacam Kmin	42,8569	42,8853	-0,16367	278	0,870113	144	136	1,30736	1,58463
Pentacam Kmoy	43,3972	43,3478	0,28551	278	0,775465	144	136	1,35615	1,53902
Orbscan Kmax	43,7479	43,9481	-0,97274	227	0,331716	121	108	1,56797	1,53996
Orbscan Kmin	42,7860	42,9750	-0,96111	227	0,337518	121	108	1,45604	1,51868
Orbscan Kmoy	43,2740	43,4662	-0,97594	227	0,330131	121	108	1,49591	1,47904
KCI %	0,8278	0,5871	0,48252	274	0,629825	144	132	4,64287	3,50738
KSI %	1,9021	0,8122	1,47443	273	0,141518	144	131	7,47692	4,14894
SCORE Analyzer	-1,3894	-1,4200	0,12677	187	0,899260	94	95	1,61668	1,70429
BAD	1,2451	0,9229	3,43615	266	0,000684	136	132	0,83672	0,68915
OSDI	24,88660	10,02745	4,551018	99	0,000015	50	51	20,57975	10,85613
MAVAC VL logMAR	0,018662	0,007246	1,951434	280	0,052010	144	138	0,061485	0,031129
Equivalent sphérique	-0,008503	-1,39142	4,302524	279	0,000023	147	134	2,075401	3,234750

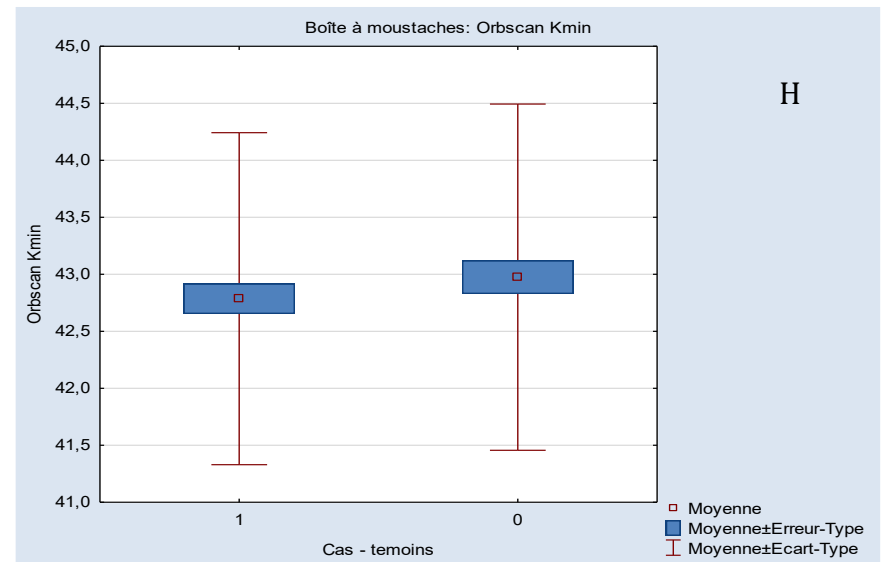
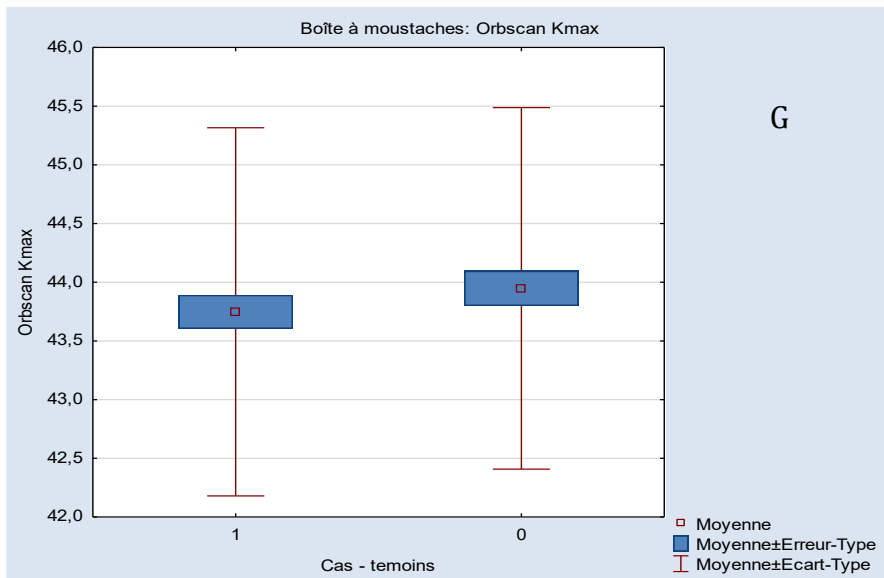
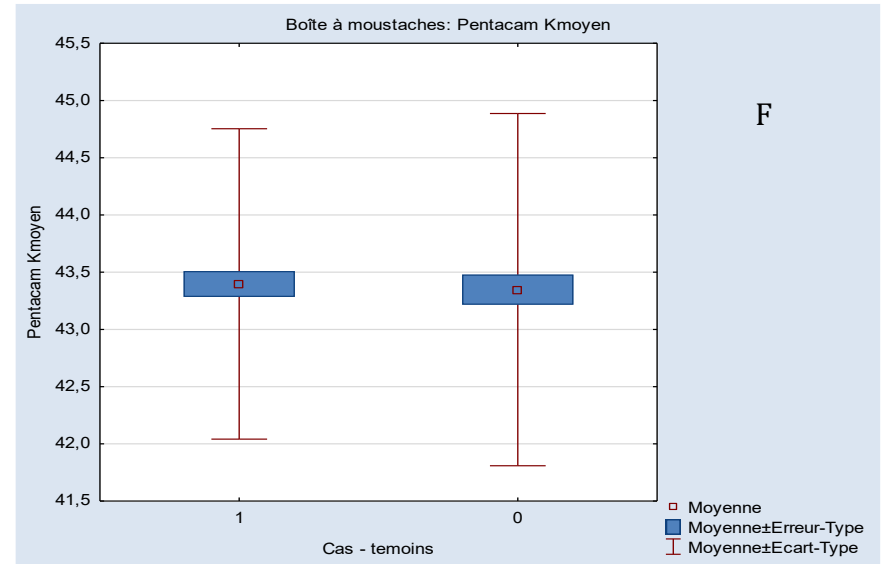
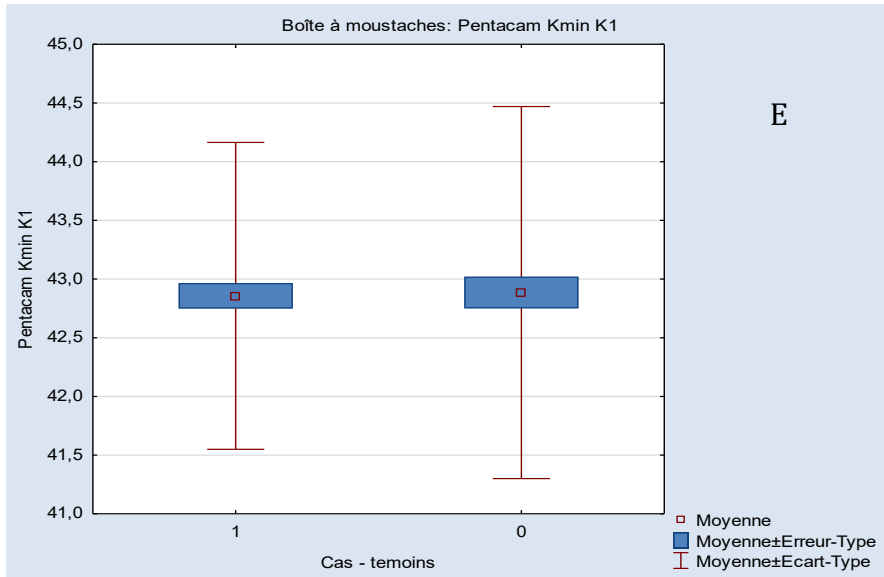
Tableau 7 : Résultats de l'analyse descriptive des mesures ophtalmologiques cliniques et paracliniques analysées : médiane, minimum et maximum.

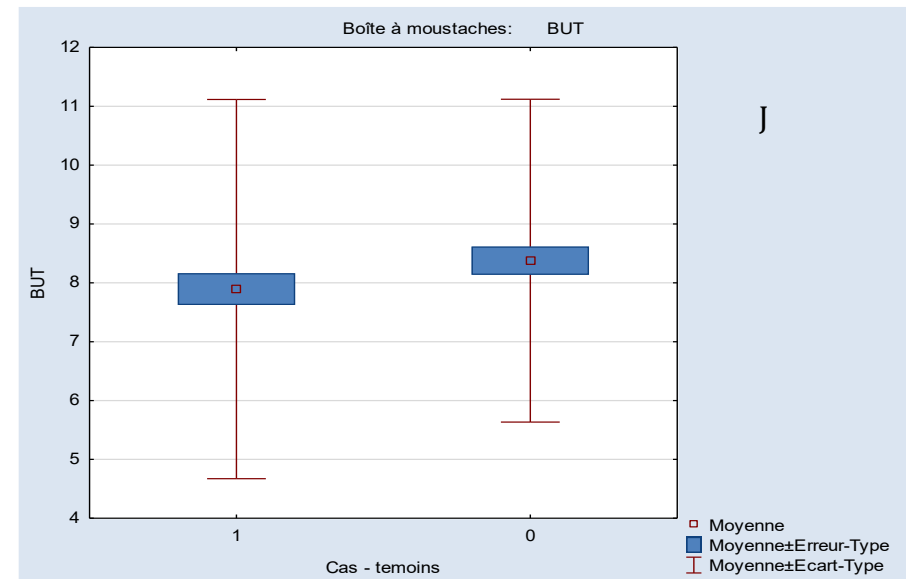
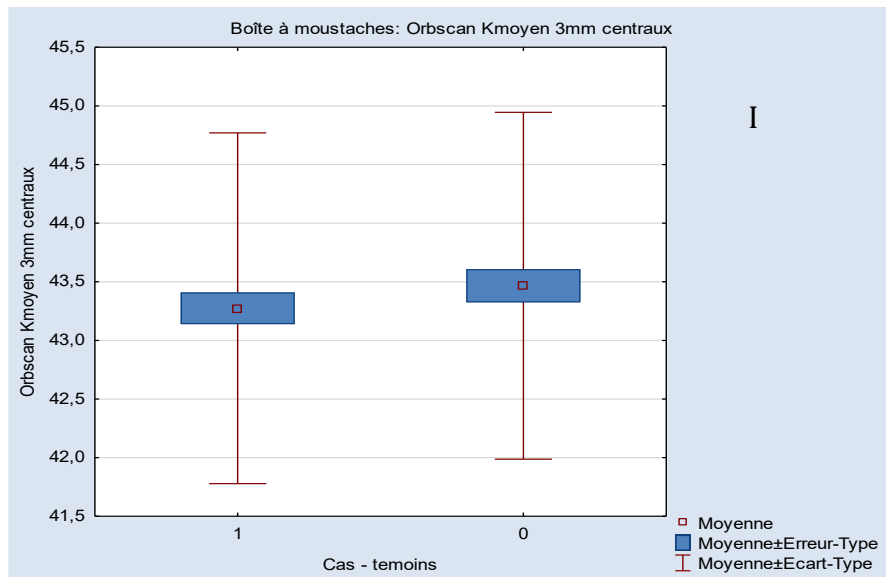
Variables	Cas			Témoins		
	Médiane	Minimum	Maximum	Médiane	Minimum	Maximum
Score d'Oxford	0,0000	0,0000	3,0000	0,0000	0,0000	2,0000
BUT	8,0000	2,0000	17,0000	9,5000	1,0000	16,0000
Schirmer	25,0000	1,0000	30,0000	30,0000	7,0000	35,0000
Pachymétrie au point le plus fin	531,5000	469,0000	617,0000	543,0000	477,0000	611,0000
TMS Kmax	44,5000	40,6000	50,3000	44,2500	40,1000	47,8000
TMS Kmin	42,8700	39,0000	46,7100	42,8900	38,5100	46,6000
TMS Kmoy	43,5800	38,9600	72,8700	43,3550	38,8800	47,1500
Pentacam Kmax	44,0500	40,4000	49,2000	43,7500	39,3000	47,6000
Pentacam Kmin	42,9500	39,0000	46,8000	42,9500	38,7000	46,7000
Pentacam Kmoy	43,5500	39,7000	47,0000	43,3500	39,0000	47,1000
Orbscan Kmax	43,9000	39,3000	48,0000	43,8000	40,3000	47,3000
Orbscan Kmin	42,9000	38,2000	45,7000	43,0000	39,8000	46,6000
Orbscan Kmoy	43,4500	38,7500	46,6000	43,4500	40,1500	46,9500
KCI %	0,0000	0,0000	45,8000	0,0000	0,0000	29,5000
KSI %	0,0000	0,0000	45,4000	0,0000	0,0000	24,7000
SCORE Analyzer	-1,6000	-4,0000	6,2000	-1,5000	-5,2000	3,8000
BAD	1,2250	-0,7300	4,9900	0,8950	-0,7600	2,8400

Tableau 8 : Calcul de l'odd ratio des valeurs catégorielles, de l'intervalle de confiance (IC) et de l'indice de significativité (p).

Variables	Odd ratio	Limite inférieure IC	Limite supérieure IC	p
Pachymétrie au point le plus fin <500µm	2,416	1,171	4,987	0,017
Kmax >47,2D	1,274	0,43	3,773	0,661
KCI kératocône fruste > 0%	1,391	0,384	5,043	0,615
KSI kératocône fruste > 15%	1,895	0,63	5,697	0,254
Blépharite	10,781	1,342	86,608	0,025
Ectropion inférieur	10,245	1,44	75,45	0,009
KPS	4,571	2,11	9,905	0
Score d'Oxford	4,777	2,209	10,333	0
BUT <10s	1,333	0,745	2,386	0,332
SCORE Analyzer (Orbscan)	0,736	0,335	1,616	0,445
Formes topographiques (D+G+H+J)	1,301	0,575	2,942	0,527







Graphique 8 : A à J : Analyses univariées de la distribution des données analysées non significatives ($p > 0.05$) : médiane, premier quartile, troisième quartile et étendue :

A : K_{max} sur le TMS

B : K_{min} sur le TMS

C : K_{moyen} sur le TMS

D : $K2/SimK$ sur le Pentacam

E : K_{min} sur le Pentacam

F : K_{moyen} sur le Pentacam

G : K_{max} (3mm centraux) sur l'Orbscan

H : K_{min} (3mm centraux) sur l'Orbscan

I : K_{moyen} (3mm centraux) sur l'Orbscan

J : BUT

V. **Discussion** :

A. **Discussion méthodologique** :

La taille de notre échantillon de patients atteints d'ichtyoses héréditaires s'avère être un facteur limitant de cette étude, pouvant conduire à un manque de puissance et nous mener à ignorer la présence d'anomalies ophtalmologiques. En effet, si nous considérons la faible prévalence des deux maladies qui nous importent, à savoir le kératocône et les ichtyoses héréditaires, il est d'autant plus important de présenter un recueil conséquent en termes de nombre de patients inclus. Ce faible nombre de patients s'explique par le caractère rare de l'ichtyose. Toutefois, la force de notre étude vient, en partie, du fait qu'elle ait rendu possible l'analyse de près de 10% des patients atteints d'ichtyoses héréditaires dans la population française. Cette raison fait de notre étude la plus importante analyse menée, jusqu'à présent, au sein de cette population de patients, ayant permis de détecter certaines atteintes ophtalmologiques. Cette étude doit être considérée comme une étude de faisabilité à plus grande échelle. En effet, elle ouvre la voie à d'autres études de plus grande ampleur pour étayer et confirmer nos résultats.

La présence d'un groupe témoin constitue une force supplémentaire, d'autant plus, grâce à l'appariement de chaque cas avec son propre témoin, à la fois sur l'âge (+/- 1 an chez les adultes et +/- 6 mois chez les enfants) et sur le sexe. Nous ne retrouvons aucune étude dans la littérature entreprise sur la population des ichtyoses héréditaires avec une telle démarche méthodologique. L'identification des cas éligibles fut exhaustive puisqu'ils provenaient du registre des ichtyoses suivies dans le service de dermatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, centre de référence national dans la prise en charge des maladies rares de la peau. Toutefois, un biais de sélection ne pouvait pas être évité lié à un recrutement hospitalier des cas. En effet, il est légitime de considérer que les patients suivis dans ces centres experts pourraient être plus touchés sévèrement par les atteintes que ce soit sur le plan cutané et/ou sur le plan ophtalmologique. Par ailleurs, nous devons tenir compte que les patients atteints d'ichtyoses ne soient pas systématiquement tous recensés, particulièrement les formes peu sévères. Concernant le choix du groupe contrôle, patients consultants pour une chirurgie réfractive de tout venant, il apparaît représentatif de la population générale puisque la fréquence des amétropies est considérée comme élevée au sein

de cette sous-population. En effet, selon la source de l'IRDES, l'Institut de Recherche et de Documentation en Économie de la Santé, la fréquence des amétropies s'élèverait à plus de 50% dans ce groupe de patients. L'identification des témoins a été réalisée à partir de listes de consultations spécialisées de chirurgie réfractive pour la très grande majorité des adultes. Ce choix permettait l'accord des patients, à tout propos, à la participation à notre étude avec une plus grande facilité. Effectivement, les examens cliniques et complémentaires qui devaient être réalisés pour notre étude, afin d'en extraire des données, correspondaient exactement à ceux exécutés lors d'un bilan initial de chirurgie réfractive.

Notre étude est une étude transversale, au cours de laquelle une seule visite ophtalmologique a été réalisée. Au vu des résultats trouvés, notamment sur l'existence d'une sécheresse oculaire plus fréquente ainsi que d'une altération de la qualité de vie et de vision chez les patients atteints d'ichtyoses en comparaison aux témoins, il serait intéressant de suivre l'évolution de ces anomalies ophtalmologiques et de leurs retentissements au cours du temps. Cela paraît encore plus fondé si un traitement symptomatique a été prescrit au patient le jour de cette première consultation. L'absence de mise en élaboration d'une étude longitudinale se justifiait par le fait qu'il s'agissait d'une étude épidémiologique évaluant des prévalences et qu'elle ne limitait pas la participation positive des patients atteints d'ichtyoses, notamment de ceux habitant loin, en dehors de la région Midi-Pyrénées.

Les questionnaires auto-administrés aux patients, concernant la qualité de vision et la qualité de vie, n'ont pas été explicités systématiquement par le même médecin au sein des cas et de leurs témoins appariés. Ceci aurait pu induire un biais de l'intervieweur. En effet, des études antérieures ont montré que les patients rapportaient de moins bons scores de qualité de vie et de vision avec l'utilisation de versions auto-administrées. Cependant, l'effet de ce biais restait faible au vu de la nature des questions qui ne laissait pas lieu à l'interprétation personnelle par celui qui les énonçait aux participants. La question de savoir si les mesures de la qualité de vie et de vision seraient affectées par le format d'administration des questionnaires restent sujettes à discussion. Toutefois, nous nous sommes servis de questionnaires validés et utilisés dans de nombreuses études en ophtalmologie. À posteriori, ils ne permettent pas d'induire un risque conséquent de biais de déclaration, puisqu'ils n'accordent pas l'intérêt d'un attribut, qu'il soit positif ou négatif.

B. Discussion des résultats :

1. Critère de jugement principal :

Durant les 180 années passées, il n'y eut que peu d'études rapportant l'association entre les ichtyoses et les anomalies ophtalmologiques. Cette observation met ainsi en perspective la difficulté d'établir une description de ces désordres oculaires, à l'exception de la description majoritaire des ectropions. La récente classification des ichtyoses, établie lors de la conférence de Sorèze en 2009, est une opportunité d'apprécier une ou plusieurs corrélations entre les ichtyoses et les atteintes oculaires.

Dans la présente étude, aucun des résultats concernant les mesures de kératométries topographiques (Kmax, Kmin, Kmoy) n'ont montré de différence significative entre les patients atteints d'ichtyose et les patients témoins. Notre analyse statistique, de 150 yeux de patients atteints d'ichtyose, a permis de mettre en évidence l'existence d'une seule suspicion de kératocône fruste unilatéral chez une patiente âgée de 19 ans. Ce résultat montre que le kératocône fruste et/ou infra-clinique ne représente pas une anomalie ophtalmologique fréquemment décrite dans cette population au sein de notre étude. Malgré une revue exhaustive de la littérature, nous n'avons trouvé que deux revues de cas isolés d'ichtyoses dépeignant l'existence de données topographiques concernant la prévalence d'un kératocône avéré dans les ichtyoses héréditaires. En effet, Palamar et al. ont décrit deux patients présentant un kératocône avéré parmi douze patients inclus atteints d'ichtyose lamellaire. Les kératocônes ont été détectés à l'aide de l'analyse des topographies cornéennes (72). Par ailleurs, Dundar et al ont récemment montré l'existence d'une dégénérescence marginale pellucide, supérieure, unilatérale, chez un patient de 47 ans atteint d'ichtyose vulgaire (73). Dans ce dernier cas de figure, contrairement au kératocône, la saillie cornéenne a tendance à se produire plutôt « au-dessus » et non au sein de la zone d'amincissement maximal. La dégénérescence marginale pellucide pourrait être liée au kératocône sur le plan de sa physiopathogénie, ne serait-ce que par les facteurs biomécaniques communs qui régissent la localisation de l'ectasie. Jusqu'à aujourd'hui, il s'agit du premier et unique rapport mettant en lien ces deux affections.

L'absence d'association retrouvée dans la littérature entre le kératocône et les ichtyoses peut s'expliquer tout d'abord par le fait que les anomalies ophtalmologiques ne sont pas recherchées en pratique courante chez les patients atteints d'ichtyoses héréditaires. La deuxième raison pourrait être également la conséquence du manque de précision et d'efficacité des moyens de dépistage utilisés dans les anciennes publications. En effet, on peut supposer que seuls les kératocônes sévères avaient pu être dépistés avant l'avènement de nouvelles technologies. Si l'on analyse dans leur globalité les anomalies oculaires dans notre étude, nous pouvons distinguer qu'aucune d'entre elles ne comportait de graves complications. Cette observation concorde avec les rapports précédents de faible morbidité des anomalies ophtalmologiques dues à l'ichtyose.

Concernant l'un des questionnements de départ de notre étude, l'hypothèse biomoléculaire commune entre certaines formes d'ichtyoses et le kératocône n'a pas pu être établie à ce jour. À l'opposé, Droitcourt et al. ont accompli le cheminement de pensée inverse, en examinant la prévalence de l'ichtyose vulgaire dans une population de kératocône et en étudiant l'expression de la filaggrine dans les cornées des kératocônes (perte de fonction de certains allèles : R501X et 2282del4) (51). Leurs résultats ont montré que sur quatre-vingt-neuf patients atteints d'un kératocône, trente-huit présentaient des antécédents de dermatite atopique et/ou d'ichtyose vulgaire. Cinq patients étaient porteurs d'au moins un allèle mutant de la filaggrine et pour lesquels un diagnostic clinique de dermatite atopique et/ou d'ichtyose vulgaire plus sévère avait été posé.

Par ailleurs, Kara et al., en analysant trente individus sains et trente patients atteints d'ichtyose vulgaire, ont pu démontrer que, bien que les yeux des patients atteints d'ichtyose vulgaire présentaient des résultats topographiques cornéens et une hystérésis cornéenne similaires à ceux des témoins sains, certaines propriétés biomécaniques cornéennes telles que les valeurs de résistance cornéenne et de l'épaisseur cornéenne centrale étaient significativement plus faibles chez les patients atteints d'ichtyose vulgaire, comme nous l'avons retrouvé dans notre étude (74). En effet, nos résultats mettaient en évidence une pachymétrie au point le plus fin, valeur extrapolée de la topographie d'élévation du Pentacam, plus fine chez les patients atteints d'ichtyose par rapport aux patients témoins. Ces observations montrent l'intérêt que peut susciter, pour les années futures, l'évaluation biomécanique cornéenne pour la différenciation de cornées saines et anormales au sein des patients atteints d'ichtyose.

2. Critères de jugement secondaires :

a) Anomalies cornéennes :

Nos résultats montraient des modifications de la surface oculaire comprenant, entre autre, une kératite ponctuée superficielle légère à modérée. En effet, les patients atteints d'ichtyose avaient 4 fois plus de risque de développer une sécheresse oculaire. L'origine de cette kératite pourrait être la conséquence de plusieurs facteurs plus ou moins intriqués. Des études de cas ont mis en avant l'existence d'un déficit en cellules souches limbiques, provoquant ainsi une kératite sévère chez les patients atteints d'ichtyose. La plupart des atteintes cornéennes décrites semblaient secondaires à des anomalies des paupières telles qu'une kératopathie d'exposition, la présence d'un trichiasis ou encore l'absence de point lacrymal secondaire à un remaniement cutané hyperplasique et inflammatoire palpébral. Des cas d'ulcères cornéens, malgré tout extrêmement rares, pourraient être causés par de nombreux éléments puisque les patients atteints d'ichtyose présentent souvent de multiples facteurs de risque, notamment un ectropion, une éventuelle déficience en cellules souches limbiques et/ou un syndrome sec oculaire.

Une carence en cellules souches limbiques peut provoquer un descémétocèle, voire une perforation cornéenne dans l'ichtyose (75–77). Le déficit en cellules souches limbiques a été rapporté, certes rarement, mais majoritairement dans des revues de cas de patients atteints d'une forme d'ichtyose particulière, appelée syndrome KID (Kératite-Ichtyose-Surdité) (78). Ces patients présentaient une néovascularisation cornéenne diffuse et pour certains des opacités cornéennes secondaires (79,80) ayant entraîné la décision d'interventions chirurgicales à type de kératoplasties transfixiantes, pour autant infructueuses (81). En effet, l'indication d'une greffe cornéenne transfixiante dans ces cas peut s'avérer non judicieuse . Elle pourrait être compromise par l'incapacité de l'épithélium cornéen à se régénérer, provenant de l'absence ou de la diminution de la migration épithéliale des cellules souches limbiques. La tarsorrhaphie associée à une greffe de membrane amniotique peuvent être utilisées pour traiter les défauts épithéliaux cornéens persistants et même les perforations cornéennes lorsque celles-ci sont inférieures à 2mm de diamètre. Par ailleurs, très récemment, Lee et al. ont suggéré l'existence d'une maturation dysfonctionnelle de l'épithélium basal cornéen, à l'aide de la microscopie confocale in vivo, qui pourrait contribuer à la physiopathologie de la kératopathie dans le syndrome KID (82).

En outre, les altérations de la surface oculaire peuvent entraîner des complications oculaires dévastatrices, avec un risque de kératite microbienne accru en raison de la perte de fonction de barrière épithéliale (83). Dans cette description de cas d'ichtyose lamellaire, l'évaluation microbiologique du grattage cornéen a révélé une infection bactérienne mixte causée par des bacilles Gram négatif et des cocci Gram positif. Le patient a été traité avec une association d'antibiotiques locaux à base de ciprofloxacine (famille des quinolones) et des collyres enrichis de Céfazoline (groupe des céphalosporine de 1^{ère} génération). Les kératites microbiennes décrites chez les patients atteints d'ichtyose lamellaire ont majoritairement un mauvais pronostic visuel. Les cas documentés doivent être gérés efficacement, sinon cela pourrait accélérer le risque de perforation cornéenne très rapidement au vu de l'état cornéen initial.

Une altération de la surface oculaire, telle qu'une sécheresse oculaire, a été retrouvée dans une étude comparant vingt-quatre yeux de 12 patients atteints d'ichtyose lamellaire et vingt-quatre yeux de 12 individus sains. Malgré qu'aucune différence significative, concernant le test de Schirmer et le score d'Oxford, n'ait été détectée entre les deux groupes, le temps moyen de rupture du film lacrymal, le score OSDI, et les Meiboscores (analyse de la fonction des glandes de Meibomius par Meibographie : classées du grade 0 (aucune perte de glandes de Meibomius) au grade 3 (abandon des glandes > 2/3 du total des glandes de Meibomius) étaient significativement plus altérés dans le groupe de patients atteints d'ichtyose lamellaire par rapport au groupe sain ($p=0.013$, $p<0.001$, $p=0.001$, respectivement). Cette analyse appuie nos résultats et ainsi démontre que l'ichtyose peut être associée à une sécheresse oculaire de type évaporative avec une diminution du temps de rupture du film lacrymal et un dysfonctionnement des glandes de Meibomius (84).

Afin d'étudier le ressenti personnel des patients atteints d'ichtyose concernant cette sécheresse oculaire avérée objectivement, nous nous sommes servis du score OSDI. Ce score est un instrument capable d'évaluer à la fois la fréquence des symptômes de sécheresse oculaire et leur impact sur le fonctionnement lié à la vision. L'OSDI présente une fiabilité, une validité, une sensibilité et une spécificité bonnes, voire excellentes. Dans notre étude, l'altération de ce score chez les patients atteints d'ichtyose permettait de consolider les résultats objectifs de sécheresse oculaire évalués. Ce score devrait s'avérer un complément

précieuses à d'autres mesures cliniques, plus objectives, explorant l'existence des symptômes de sécheresse oculaire et de l'impact de ces symptômes sur le fonctionnement lié à la vision. C'est ce que nous avons voulu montrer dans notre étude avec la mise en évidence d'une dégradation de la qualité de la surface oculaire chez les patients atteints d'ichtyose, et cela dans la majorité des domaines comme décrit précédemment dans nos résultats.

Il faut toutefois souligner que les tests actuellement utilisés en pratique courante présentent eux aussi leurs limites. En effet, le test de Schirmer reste très critiqué dans la littérature devant sa variabilité, de la même façon que le score OSDI qui, bien que reconnu et validé, n'est pas toujours adapté à la situation clinique. De ce fait, il semble primordial de faire une analyse la plus exhaustive possible pour mesurer pleinement le caractère pathologique ou non de la surface oculaire chez les patients atteints d'ichtyose.

D'autres anomalies cornéennes ont été décrites, telles que la présence de dystrophie cornéenne pré-descémétique, forme rare de dystrophie cornéenne, caractérisée par la présence de nombreuses opacités polymorphes microscopiques dans le stroma postérieur juste en avant de la membrane de Descemet. Ces observations ont toutes été retrouvées chez des patients atteints d'une forme spécifique d'ichtyose, celle liée à l'X, la 2^{ème} forme d'ichtyose la plus courante (75,76). Les opacités cornéennes ont été examinées et imagées à la fois par biomicroscopie à la lampe à fente, par tomographie par cohérence optique du segment antérieur montrant une ligne hyper-réfléctive pré-descémétique, par microscopie spéculaire sans contact, et par microscopie confocale in vivo ne retrouvant aucune particularité. Il a été démontré que les opacités de type granulaires fines dans le stroma postérieur sont une manifestation courante de l'ichtyose liée à l'X. Bien que le défaut biochimique sous-jacent de l'ichtyose liée à l'X ait été découvert (mutations dans le gène codant pour la sulfatase stéroïdienne STS situé sur le chromosome Xp22.3), la question de savoir comment ces opacités se développent reste toujours un sujet de débat au sein des scientifiques (85). Les kératopathies stromales, sous-épithéliales ou les irrégularités épithéliales, quant à elles, sont rares et restent peu décrites dans la littérature.

b) Anomalies palpébrales :

Les anomalies ophtalmologiques décrites dans les ichtyoses héréditaires sont, en grande majorité, la présence de malpositions palpébrales à type d'ectropion. Les ectropions sont observés le plus souvent dans l'ichtyose lamellaire (86).

En effet, depuis la première description d'un cas d'ectropion chez un patient atteint d'ichtyose en 1834 par Arnold (87), de nombreuses revues de cas ont été rapportées depuis les dernières décennies (78,88–90). Nos résultats, retrouvant une différence significative entre les deux groupes avec un risque d'ectropions 10 fois supérieur dans le groupe cas, viennent étayer les données de la littérature. La physiopathologie des ectropions retrouvée dans les ichtyoses, correspond à celle des ectropions cicatriciels. Ils sont la conséquence d'une perte d'élasticité de la peau des paupières et de la mobilité restreinte de la peau péri-oculaire secondaire à la rigidité de l'épiderme cutané, mais aussi de la présence de contractions musculaires raccourcissant la lamelle antérieure de la paupière inférieure.

De plus, il est à noter la description fréquente d'anomalies de l'appareil ciliaire, de blépharites squameuses secondaires à une dysplasie ectodermique, de madaroses, ou encore de trichiasis. Cruz et al. (91) avaient postulé que les dommages cornéens n'étaient pas directement liés à la présence d'un ectropion inférieur. Cependant dans la plupart des cas décrits dans la littérature c'était bien l'ectropion, lui-même, qui favorisait une plus grande zone d'exposition cornéenne. D'autres facteurs impliqués seraient l'absence du phénomène de protection de Bell et la présence de rétraction des cils.

Des études histopathologiques ont été réalisées sur des échantillons cutanés de paupières excisées lors de la greffe de peau de chirurgie d'ectropion. Les résultats étaient généralement cohérents avec les changements dermatologiques classiques confirmant la maladie. Les caractéristiques histopathologiques étaient une hyperkératose, une parakératose et/ou un colmatage kératosique et, dans certains cas, une hyperplasie épidermique psoriasique associée à une réaction inflammatoire chronique du derme (92).

Bien que la réparation chirurgicale de l'ectropion soit la pierre angulaire du traitement, il est primordial d'introduire une lubrification topique qui a montré une amélioration spontanée significative des conséquences sur la surface oculaire des ectropions. Les dommages cornéens résultant de l'ectropion cicatriciel peuvent être soulagés, en effet, avec l'instillation de larmes artificielles et de pommades cicatrisantes tandis que l'inflammation chronique doit être contrôlée par des stéroïdes locaux voir des immunomodulateurs selon la

gravité de l'atteinte. Par ailleurs, il a été décrit le rôle bénéfique de l'acitrétine dans le traitement de l'ectropion, un rétinoïde oral de deuxième génération employé couramment dans le traitement des désordres de kératinisation chez les patients atteints d'ichtyose (93–95). Les preuves de l'efficacité de ce traitement dans cette indication restent très limitées. Ils sont largement utilisés en association à des agents topiques afin de réduire l'ectropion modéré à sévère. Toutefois, les rétinoïdes oraux peuvent induire des effets secondaires ophtalmologiques d'intensité légère tels qu'une conjonctivite, une sécheresse oculaire et/ou un prurit oculaire.

Toutefois, la chirurgie s'avère indispensable pour traiter les ectropions les plus sévères. Cinar et al. (96) ont rapporté une perforation cornéenne bilatérale, spontanée, chez un nourrisson de 8 mois atteint d'ichtyose lamellaire, secondaire à l'existence d'un ectropion extrêmement sévère inférieur aux deux yeux. Le but de la chirurgie consiste à allonger la lamelle antérieure. Elle doit être idéalement entreprise avant la kératinisation de la conjonctive palpébrale. Pour cela, il est parfois nécessaire d'utiliser des lambeaux cutanés. Les autogreffes de peau sont les interventions chirurgicales les plus fréquemment rapportées. Cependant, il est quelques fois difficile de prélever une autogreffe cutanée satisfaisante, au vu de l'atteinte cutanée étendue de l'ichtyose notamment au niveau péri-oculaire. La gestion du greffon dans les ichtyoses semble délicate en raison du risque d'échec, d'une faible survie et d'un risque de récurrences élevées de l'ectropion cicatriciel secondaire à une rétraction du greffon (86). Les autogreffes cutanées proviennent, le plus souvent, de la région rétro-auriculaire, de la région supra-claviculaire, de la région de l'aîne ou encore du prépuce, seul site parfois non atteint par la maladie (97,98). Par ailleurs, des greffes de muqueuses provenant de la muqueuse buccale d'un même patient ont été décrites afin de réparer des ectropions inférieurs par la technique d'un lambeau de transposition, lorsque la peau du patient n'est pas intacte (99–101). Quand les autogreffes ne sont pas possibles pour cause de défaut de peau disponible, une description de cas utilisant des allogreffes maternelles cutanées rétro-auriculaires a été décrite avec succès (102). L'ajout d'une procédure de bande tarsale latérale à la greffe de peau est parfois nécessaire pour aider à maintenir une meilleure apposition du bord libre de la paupière. Le compromis trouvé par certains auteurs pour préparer à la greffe était l'association d'un traitement chirurgical précédé par un traitement médical intégrant une lubrification et une application d'une pommade à base d'isotrétinoïdes pendant une courte durée (103).

D'autres promesses thérapeutiques ont été élaborées réduisant temporairement les ectropions cicatriciels. Une étude de cas chez un patient atteint d'une ichtyose lamellaire expose l'utilisation secondaire, après une intervention chirurgicale pour réparer l'ectropion, de l'aprémilast (104). Il s'agit du premier inhibiteur de la phosphodiesterase 4, traitement de seconde intention, indiqué chez l'adulte dans le traitement du psoriasis en plaques et du rhumatisme psoriasique. Ce traitement aurait permis la minimisation de la récurrence de l'ectropion palpébral après vingt-six mois de suivi. Par ailleurs, l'efficacité des injections répétées d'acide hyaluronique de comblement ont été rapportées dans une série de trois nourrissons souffrant d'une ichtyose lamellaire sévère ou d'ichtyose harlequin (105). Ce traitement pourrait aider à retarder les interventions chirurgicales invasives chez des patients très jeunes. Des études de sécurité devront être élaborées pour confirmer l'innocuité du traitement.

c) Qualité de vision et qualité de vie :

La capacité de rechercher une altération de la qualité de vision semble essentielle dans une étude concernant les anomalies ophtalmologiques des patients atteints d'ichtyose. Effectivement, au vu des altérations de la surface oculaire décrites précédemment, nous nous devons de mesurer ce score à l'aide d'une échelle d'évaluation analogique, EVA. Conformément à nos attentes, nous avons retrouvé une différence significative entre les deux groupes révélant une altération significative de la qualité de vision dans la majorité des domaines étudiés, que ce soit une augmentation de la fréquence des symptômes globaux d'inconfort oculaire incluant des démangeaisons, une sensation de vision trouble, de sécheresse oculaire, de photophobie, de douleurs oculaires ou encore de sensation d'œil collé.

L'utilisation du National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 (NEI-VFQ 25), en tant que méthode d'évaluation des impressions des patients sur leur qualité de vie spécifique à la vision, est de plus en plus appliquée chez les patients atteints d'une sécheresse oculaire. D'où l'utilisation rationnelle de ce score dans notre étude. Nous avons trouvé une différence significative du score NEI-VFQ 25 entre les cas et les témoins dans la majorité des domaines, ce qui soutient le pouvoir discriminant de ce score, à la fois pour le score global et la plupart des sous-scores, à l'exception de la vision des couleurs, de la fonction sociale, des

difficultés de vision et de la douleur oculaire. Le pouvoir discriminant du NEI-VFQ 25 a également été démontré dans d'autres études concernant d'autres maladies oculaires, telles que les dégénérescences maculaires néovasculaires liées à l'âge (106). Ce score a montré des compétences psychométriques acceptables dans l'évaluation de la qualité de vie. Cela suggère que la reproductibilité des mesures fournira des données réévaluables et valides selon des conditions de gravités variables (107).

L'intérêt de l'utilisation de ces scores de qualité de vie et de vision est essentiel pour comprendre, implicitement, les attentes et les préoccupations des patients quant à leur maladie. Mazereeuw-Hautier et al. (58) ont utilisé une approche qualitative, qui permet de mieux comprendre l'impact de la maladie sur la qualité de vie, sans la mesurer avec une échelle et/ou un score. Ils ont observé que l'acceptation de la maladie et le soutien des familles ou des amis étaient considérés comme influençant positivement la qualité de vie des patients. Des difficultés dans les relations avec les autres étaient souvent rapportées par les patients. Dreyfus et al. (59), au décours de deux études, ont montré que la sévérité clinique de l'ichtyose avait des corrélations les plus fortes avec l'inconfort, la douleur et les aspects sociaux. Par ailleurs, il convient de mentionner qu'en 2013, un outil innovant a été créé par l'équipe du service de dermatologie du CHU de Toulouse : l'indice IQOL 32 spécifiquement conçu pour l'ichtyose (108). Les questions sont spécifiquement dédiées à l'ichtyose et explorent toutes les particularités de la maladie telles que les douleurs/inconforts cutanés, les problèmes liés aux oreilles et aux yeux, l'intolérance à la chaleur, les odeurs cutanées, l'atteinte du cuir chevelu, les restrictions liées à la maladie (pansements, sports, loisirs), les dépenses, les aspects psychologiques et les conséquences du traitement.

VI. Conclusion :

Notre étude a montré résolument l'existence d'anomalies de la surface oculaire, étayées par une nette hausse des signes cliniques et para-cliniques de sécheresse oculaire, chez les patients atteints d'ichtyoses héréditaires. Cette association est appuyée par une altération significative de la qualité de vision au sein de cette population.

Toutefois, nos résultats n'ont pas pu démontrer que la population d'ichtyose héréditaire serait associée à une augmentation du risque de développer un kératocône malgré l'analyse des valeurs kératométriques et des indices topographiques. Malgré tout, il est à préciser que les patients atteints d'ichtyoses présentaient une pachymétrie plus fine que la population témoin, un des critères orientant le diagnostic de kératocône fruste selon des classifications bien définies et couramment utilisées par les ophtalmologistes.

Les anomalies ophtalmologiques les plus décrites dans la littérature, telles que sont les atteintes palpébrales à type d'ectropions cicatriciels et de blépharites, sont, elles aussi, les plus représentées et les plus significatives dans notre étude.

Bien qu'aucune complication grave n'ait été révélée, notre étude témoigne de l'importance d'un suivi ophtalmologique des patients atteints d'ichtyoses héréditaires. En effet, nos résultats arboraient une altération de la qualité de vie notable, retranscrite à l'aide de scores standardisés, dans de nombreux domaines de vie quotidienne.

À notre connaissance, notre étude se trouve être la première à rechercher, de façon si conséquente en termes de population et d'exhaustivité de données analysées, une relation entre les ichtyoses héréditaires, le kératocône, les anomalies de la surface oculaire et les anomalies palpébrales. Notre étude a pour ambition de permettre aux ophtalmologistes de mieux comprendre les attentes et les plaintes oculaires des patients atteints d'ichtyoses héréditaires. En effet, nous pouvons considérer qu'un examen de dépistage des anomalies ophtalmologiques semble nécessaire dès l'âge de 10 ans, au vu des atteintes de la surface oculaire décrites dès cet âge. Il pourrait s'établir annuellement afin de traiter, de soulager les patients et d'éviter des complications ophtalmologiques plus sévères. Cette étude s'inscrit dans une démarche de prévention primaire et secondaire.

Des études complémentaires, incluant un plus grand nombre de patients, idéalement avec un suivi au long court sur le plan dermatologique et ophtalmologique, seraient souhaitables pour consolider nos données. D'autres études vont ainsi pouvoir débuter très prochainement afin de rechercher, éventuellement, des corrélations entre les anomalies ophtalmologiques et la forme clinique de l'ichtyose, la sévérité et le gène mis en défaut.

Professeur Juliette MAZEREEUW-HAUTIER
N° 31 1 05578 0 60 3 33 1 05
Honoraires libres-Conventionné
Consultation de Dermatologie
CHU Toulouse - Hôpital Larrey
24, Chemin de Pouvoirville
TSA 30030 - 31059 Toulouse cedex 9

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

29.07.2021

VII. Bibliographies :

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* févr 1998;42(4):297- 319.
2. Amsler M. Classic keratocene and crude keratocene; Unitary arguments. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* mars 1946;111(2- 3):96- 101.
3. Amsler M. [Some data on the problem of keratoconus]. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1961;129:331- 54.
4. Zadnik K, Steger-May K, Fink BA, Joslin CE, Nichols JJ, Rosenstiel CE, et al. Between-eye asymmetry in keratoconus. *Cornea.* oct 2002;21(7):671- 9.
5. Chopra I, Jain AK. Between eye asymmetry in keratoconus in an Indian population. *Clin Exp Optom.* mai 2005;88(3):146- 52.
6. Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The Genetics of Keratoconus: A Review. *Microsc Oxf Engl [Internet].* 3 juin 2012 [cité 27 avr 2021];(Suppl 6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3686480/>
7. Cozma I, Atherley C, James N. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asian and white patients. *Eye Lond Engl.* 1 sept 2005;19:924- 5; author reply 925.
8. Ferrari G, Rama P. The keratoconus enigma: A review with emphasis on pathogenesis. *Ocul Surf.* juill 2020;18(3):363- 73.
9. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet.* 28 août 2000;93(5):403- 9.
10. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet.* 28 août 2000;93(5):403- 9.
11. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MDP. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom.* mars 2013;96(2):214- 8.
12. Shapiro BL. Down syndrome and associated congenital malformations. *J Neural Transm Suppl.* 2003;(67):207- 14.
13. Cullen JF, Butler HG. MONGOLISM (DOWN'S SYNDROME) AND KERATOCONUS. *Br J Ophthalmol.* juin 1963;47:321- 30.
14. McMahon TT, Kim LS, Fishman GA, Stone EM, Zhao XC, Yee RW, et al. CRB1 gene mutations are associated with keratoconus in patients with leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* juill 2009;50(7):3185- 7.
15. Robertson I. Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med J Aust.* 3 mai 1975;1(18):571- 3.
16. Masson E. Kératocône [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/835098/keratocone>
17. Weed KH, MacEwen CJ, Cox A, McGhee CNJ. Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. *Eye Lond Engl.* mai 2007;21(5):614- 23.
18. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* juin 2005;46(6):1948- 56.
19. Ku JYF, Niederer RL, Patel DV, Sherwin T, McGhee CNJ. Laser scanning in vivo confocal analysis of keratocyte density in keratoconus. *Ophthalmology.* mai

2008;115(5):845- 50.

20. Pahuja NK, Shetty R, Nuijts RMMA, Agrawal A, Ghosh A, Jayadev C, et al. An In Vivo Confocal Microscopic Study of Corneal Nerve Morphology in Unilateral Keratoconus. *BioMed Res Int* [Internet]. 2016 [cité 27 avr 2021];2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745354/>
21. CASSETTE NB Studio. Eye rubbing: a sine qua non for keratoconus? D Gatinel. *Int K Kerat Ect Cor Dis*, 2016;5(1):6-12 - Docteur Damien Gatinel [Internet]. 2016 [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.gatinel.com/2016/07/eye-rubbing-a-sine-qua-non-for-keratoconus/>
22. Harrison RJ, Klouda PT, Easty DL, Manku M, Charles J, Stewart CM. Association between keratoconus and atopy. *Br J Ophthalmol*. oct 1989;73(10):816- 22.
23. Zimmermann DR, Fischer RW, Winterhalter KH, Witmer R, Vaughan L. Comparative studies of collagens in normal and keratoconus corneas. *Exp Eye Res*. mars 1988;46(3):431- 42.
24. Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophthalmic Res*. 1986;18(1):1- 10.
25. Morishige N, Wahlert AJ, Kenney MC, Brown DJ, Kawamoto K, Chikama T-I, et al. Second-harmonic imaging microscopy of normal human and keratoconus cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. mars 2007;48(3):1087- 94.
26. Buddi R, Lin B, Atilano SR, Zorapapel NC, Kenney MC, Brown DJ. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc*. mars 2002;50(3):341- 51.
27. Lema I, Sobrino T, Durán JA, Brea D, Díez-Feijoo E. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol*. juin 2009;93(6):820- 4.
28. Héon E, Greenberg A, Kopp KK, Rootman D, Vincent AL, Billingsley G, et al. VSX1: a gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus. *Hum Mol Genet*. 1 mai 2002;11(9):1029- 36.
29. Macé M, Galiacy SD, Erraud A, Mejía JE, Etchevers H, Allouche M, et al. Comparative Transcriptome and Network Biology Analyses Demonstrate Antiproliferative and Hyperapoptotic Phenotypes in Human Keratoconus Corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 août 2011;52(9):6181- 91.
30. Tachibana M, Adachi W, Kinoshita S, Kobayashi Y, Honma Y, Hiai H, et al. Androgen-dependent hereditary mouse keratoconus: linkage to an MHC region. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. janv 2002;43(1):51- 7.
31. Parapuram SK, Huh K, Liu S, Leask A. Integrin $\beta 1$ is necessary for the maintenance of corneal structural integrity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 3 oct 2011;52(11):7799- 806.
32. Donnenfeld ED, Perry HD, Gibraltar RP, Ingraham HJ, Udell IJ. Keratoconus associated with floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology*. nov 1991;98(11):1674- 8.
33. La kératocône en 2015 [Internet]. Éditions Med-Line. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.med-line.fr/catalogue/la-keratocone-en-2015/>
34. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg*. déc 1989;5(6):400- 8.
35. Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, Akkina J, Riley C, Rotter JI, et al. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J Ophthalmol*. juill 1996;80(7):610- 6.
36. Steinberg J, Siebert M, Katz T, Frings A, Mehlan J, Druchkiv V, et al. Tomographic and Biomechanical Scheimpflug Imaging for Keratoconus Characterization: A Validation of Current Indices. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 1 déc 2018;34(12):840- 7.
37. Chan C, Ang M, Saad A, Chua D, Mejia M, Lim L, et al. Validation of an Objective

- Scoring System for Forme Fruste Keratoconus Detection and Post-LASIK Ectasia Risk Assessment in Asian Eyes. *Cornea*. sept 2015;34(9):996- 1004.
38. Krumeich JH, Daniel J, Knülle A. Live-epikeratophakia for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. avr 1998;24(4):456- 63.
 39. Sandali O, El Sanharawi M, Temstet C, Hamiche T, Galan A, Ghouali W, et al. Fourier-domain optical coherence tomography imaging in keratoconus: a corneal structural classification. *Ophthalmology*. déc 2013;120(12):2403- 12.
 40. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res*. janv 1998;66(1):97- 103.
 41. Asri D, Touboul D, Fournié P, Malet F, Garra C, Gallois A, et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. déc 2011;37(12):2137- 43.
 42. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology*. janv 2011;118(1):209- 18.
 43. Dreyfus I, Chouquet C, Ezzedine K, Henner S, Chiavérini C, Maza A, et al. Prevalence of inherited ichthyosis in France: a study using capture-recapture method. *Orphanet J Rare Dis*. 6 janv 2014;9:1.
 44. Présentation | Association Ichtyose France [Internet]. AssoConnect. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ichtyose.fr/page/248746-presentation>
 45. Rapport SFO 2017 - OPHTALMOLOGIE PÉDIATRIQUE [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2017/file_100026.html
 46. Oji V, Tadani G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodemer C, Bourrat E, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. oct 2010;63(4):607- 41.
 47. Oji V. [Clinical presentation and etiology of ichthyoses. Overview of the new nomenclature and classification]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*. oct 2010;61(10):891- 902; quiz 903- 4.
 48. Elias PM, Williams ML, Holleran WM, Jiang YJ, Schmuth M. Pathogenesis of permeability barrier abnormalities in the ichthyoses: inherited disorders of lipid metabolism. *J Lipid Res*. avr 2008;49(4):697- 714.
 49. Smith FJD, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. mars 2006;38(3):337- 42.
 50. Lapp T, Auw-Haedrich C, Reinhard T, Evans R, Rodríguez E, Weidinger S, et al. Analysis of filaggrin mutations and expression in corneal specimens from patients with or without atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163(1):20- 4.
 51. Droitcourt C, Touboul D, Ged C, Ezzedine K, Cario-André M, de Verneuil H, et al. A prospective study of filaggrin null mutations in keratoconus patients with or without atopic disorders. *Dermatol Basel Switz*. 2011;222(4):336- 41.
 52. Li M, Cheng R, Shi M, Liu J, Zhang G, Liu Q, et al. Analyses of FLG mutation frequency and filaggrin expression in isolated ichthyosis vulgaris (IV) and atopic dermatitis-associated IV. *Br J Dermatol*. juin 2013;168(6):1335- 8.
 53. Vahlquist A, Gånemo A, Virtanen M. Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(1):4- 14.
 54. Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(6):351- 64.
 55. Frascari F, Dreyfus I, Rodriguez L, Gennero I, Ezzedine K, Salles J-P, et al. Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in inherited ichthyosis: a French

- prospective observational study performed in a reference center. *Orphanet J Rare Dis.* 5 août 2014;9:127.
56. Gånemo A, Sjöden P-O, Johansson E, Vahlquist A, Lindberg M. Health-related quality of life among patients with ichthyosis. *Eur J Dermatol EJD.* févr 2004;14(1):61- 6.
 57. Gånemo A, Lindholm C, Lindberg M, Sjöden P-O, Vahlquist A. Quality of life in adults with congenital ichthyosis. *J Adv Nurs.* nov 2003;44(4):412- 9.
 58. Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus I, Barbarot S, Serrentino L, Bourdon-Lanoy E, Ezzedine K, et al. Factors influencing quality of life in patients with inherited ichthyosis: a qualitative study in adults using focus groups. *Br J Dermatol.* mars 2012;166(3):646- 8.
 59. Dreyfus I, Bourrat E, Maruani A, Bessis D, Chiavérini C, Vabres P, et al. Factors associated with impaired quality of life in adult patients suffering from ichthyosis. *Acta Derm Venereol.* mai 2014;94(3):344- 6.
 60. Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Keratoconus: classification scheme based on videokeratography and clinical signs. *J Cataract Refract Surg.* sept 2009;35(9):1597- 603.
 61. Smolek MK, Klyce SD. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* oct 1997;38(11):2290- 9.
 62. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. oct 1995;11(5):371- 9.
 63. Belin MW, Ambrósio R. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol.* août 2013;61(8):401- 6.
 64. Shetty R, Rao H, Khamar P, Sainani K, Vunnava K, Jayadev C, et al. Keratoconus Screening Indices and Their Diagnostic Ability to Distinguish Normal From Ectatic Corneas. *Am J Ophthalmol.* sept 2017;181:140- 8.
 65. Vinciguerra R, Ambrósio R, Elsheikh A, Roberts CJ, Lopes B, Morenghi E, et al. Detection of Keratoconus With a New Biomechanical Index. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995. 1 déc 2016;32(12):803- 10.
 66. Ramos I, Correia FF, Salomão MQ, Correa RO. Topometric and Tomographic Indices for the Diagnosis of Keratoconus. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis.* août 2012;1(2):92- 9.
 67. Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* nov 2010;51(11):5546- 55.
 68. OSDI - Ocular Surface Disease Index [Internet]. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/ocular-surface-disease-index>
 69. Dougherty BE, Nichols JJ, Nichols KK. Rasch Analysis of the Ocular Surface Disease Index (OSDI). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* nov 2011;52(12):8630- 5.
 70. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* avr 2007;5(2):108- 52.
 71. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD, et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. juill 2001;119(7):1050- 8.
 72. Palamar M, Onay H, Ertam I, Ates EA, Dereli T, Ozkinay F, et al. Genotype and Anterior Segment Phenotype in a Cohort of Turkish Patients with Lamellar Ichthyosis. *Ophthalmic Genet.* 2015;36(3):229- 33.
 73. Dundar H, Kara N, Kaya V, Bozkurt E, Yazici AT, Hekimhan PK. Unilateral superior pellucid marginal degeneration in a case with ichthyosis. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc.* févr 2011;34(1):45- 8.
 74. Kara N, Yildirim Y, Demircan A, Cankaya I, Kutlubay Z, Engin B, et al. Topographic and biomechanical evaluation of cornea in patients with ichthyosis vulgaris. *Contact Lens*

- Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc. oct 2012;35(5):208- 12.
75. Shi H, Qi X, Liu T, Hao Q, Li X, Liang L, et al. In vivo confocal microscopy of pre-Descemet corneal dystrophy associated with X-linked ichthyosis: a case report. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 16 mars 2017 [cité 28 avr 2021];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5356324/>
 76. Hung C, Ayabe RI, Wang C, Frausto RF, Aldave AJ. Pre-Descemet corneal dystrophy and X-linked ichthyosis associated with deletion of Xp22.31 containing the STS gene. *Cornea*. sept 2013;32(9):1283- 7.
 77. Watanabe D, Zako M, Tamada Y, Matsumoto Y. A case of keratitis–ichthyosis–deafness (KID) syndrome. *Int J Dermatol*. 2007;46(4):400- 2.
 78. Messmer EM, Kenyon KR, Rittinger O, Janecke AR, Kampik A. Ocular manifestations of keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome. *Ophthalmology*. févr 2005;112(2):e1-6.
 79. Jen M, Nallasamy S. Ocular manifestations of genetic skin disorders. *Clin Dermatol*. avr 2016;34(2):242- 75.
 80. Boere PM, Bonnet C, Frausto RF, Fung SSM, Aldave AJ. Multimodal Imaging of Pre-Descemet Corneal Dystrophy Associated With X-Linked Ichthyosis and Deletion of the STS Gene. *Cornea*. nov 2020;39(11):1442- 5.
 81. Gicquel J-J, Lami M-C, Catier A, Balayre S, Dighiero P. [Limbal stem cell deficiency associated with KID syndrome, about a case]. *J Fr Ophtalmol*. déc 2002;25(10):1061- 4.
 82. Lee Lenis T, Zhang W, Shibayama V, Al-Hashimi S, Aldave AJ, Deng SX, et al. Multitmodal Corneal Imaging of Genetically Confirmed Keratitis-Ichthyosis-Deafness Syndrome. *Cornea*. nov 2020;39(11):1446- 9.
 83. Chaurasia S, Das S, Ramamurthy B. Microbial keratitis in a case of lamellar ichthyosis. *Int Ophthalmol*. oct 2008;28(5):367- 8.
 84. Palamar M, Karaca I, Onay H, Ertam I, Yagci A. Dry eye and Meibomian gland dysfunction with meibography in patients with lamellar ichthyosis. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc*. avr 2018;41(2):154- 6.
 85. Haritoglou C, Ugele B, Kenyon KR, Kampik A. Corneal manifestations of X-linked ichthyosis in two brothers. *Cornea*. nov 2000;19(6):861- 3.
 86. Zachara MG, Drozdowski PH, Łątkowski IT. Surgical management of ichthyosis-related ectropion. Description of four cases and a literature review. *J Plast Surg Hand Surg*. juin 2014;48(3):179- 82.
 87. Jay B, Blach RK, Wells RS. Ocular manifestations of ichthyosis. *Br J Ophthalmol*. mars 1968;52(3):217- 26.
 88. Pinna A, Ena P, Carta F. Eye changes in a patient with lamellar ichthyosis and toe pseudoainhum. *Eye*. avr 2004;18(4):445- 6.
 89. V P, B.V TR, V D, Deshmukh SN. Lamellar Ichthyosis – A case Report. *J Clin Diagn Res JCDR*. nov 2014;8(11):ZD01- 2.
 90. Singh AJ, Atkinson PL. Ocular manifestations of congenital lamellar ichthyosis. *Eur J Ophthalmol*. févr 2005;15(1):118- 22.
 91. Cruz AA, Menezes FA, Chaves R, Pinto Coelho R, Velasco EF, Kikuta H. Eyelid abnormalities in lamellar ichthyoses. *Ophthalmology*. oct 2000;107(10):1895- 8.
 92. Al-Amry MA. Ocular manifestation of Ichthyosis. *Saudi J Ophthalmol*. 2016;30(1):39- 43.
 93. Singh M, Kaur M, Kaur R, Singh S. Severe ectropion in lamellar ichthyosis managed medically with oral acitretin. *Pediatr Dermatol*. mars 2018;35(2):e117- 20.
 94. Pehamberger H, Neumann H, Holubar K. Oral treatment of ichthyosis with an

- aromatic retinoid. *Br J Dermatol.* sept 1978;99(3):319- 24.
95. DiGiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM, Schmuth M, Toro J. SYSTEMIC RETINOIDS IN THE MANAGEMENT OF OF ICHTHYOSSES AND RELATED SKIN TYPES. *Dermatol Ther.* 2013;26(1):10.1111/j.1529-8019.2012.01527.x.
96. Cinar Y, Selcuk CT, Cingu AK, Turkcu FM, Yuksel H, Yildirim A, et al. Spontaneous bilateral corneal perforation in a patient with ichthyosis. *Int Ophthalmol.* août 2014;34(4):919- 21.
97. Karadağ R, Sevimli N, Karadağ AS, Wollina U. Successful correction of ichthyosis-related ectropion by autografts. *Dermatol Ther.* nov 2020;33(6):e13851.
98. Uthoff D, Gorney M, Teichmann C. Cicatricial ectropion in ichthyosis: a novel approach to treatment. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* juin 1994;10(2):92- 5.
99. Soparkar CN, Patrinely JR, Hunt MG, Shenaq SM. Transforming mucous membrane grafts into skin grafts. *Ophthalmology.* nov 2001;108(11):1933- 4.
100. Nayak S, Rath S, Kar BR. Mucous membrane graft for cicatricial ectropion in lamellar ichthyosis: an approach revisited. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* déc 2011;27(6):e155-156.
101. Alkatan HM, Aljebreen MA, Alsuhaibani AH. Long term follow up of mucous membrane grafting for cicatricial ectropion in Ichthyosis: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 16 févr 2017;33:21- 3.
102. Das S, Honavar SG, Dhepe N, Naik MN. Maternal skin allograft for cicatricial ectropion in congenital ichthyosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* févr 2010;26(1):42- 3.
103. Subramanian N, Nivean PD, Alam MS. Combined medical and surgical management for cicatricial ectropion in lamellar ichthyosis: A report of three cases. *Indian J Ophthalmol.* nov 2020;68(11):2615- 7.
104. Abboud J-PJ, Whittington A, Ahmed M, Himebaugh JT, Wiley LA, Haffar A, et al. Apremilast Use in a Case of Cicatricial Ectropion Secondary to Severe Lamellar Ichthyosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* juin 2018;34(3):e76- 7.
105. Litwin AS, Kalantzis G, Drimtzias E, Hamada S, Chang B, Malhotra R. Nonsurgical treatment of congenital ichthyosis cicatricial ectropion and eyelid retraction using Restylane hyaluronic acid. *Br J Dermatol.* août 2015;173(2):601- 3.
106. Jelin E, Wisløff T, Moe MC, Heiberg T. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ 25) in a Norwegian population of patients with neovascular age-related macular degeneration compared to a control population. *Health Qual Life Outcomes.* 14 août 2019;17:140.
107. Suzukamo Y, Oshika T, Yuzawa M, Tokuda Y, Tomidokoro A, Oki K, et al. Psychometric properties of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), Japanese version. *Health Qual Life Outcomes.* 26 oct 2005;3:65.
108. Dreyfus I, Taïeb C, Barbarot S, Maza A, Galera I, Bourrat E, et al. IQoL-32: a new ichthyosis-specific measure of quality of life. *J Am Acad Dermatol.* juill 2013;69(1):82- 7.

VIII. Annexes :

ANNEXE 1 : Échelle d'évaluation : OSDI

Questionnaire sur les affections de la surface oculaire (French version of the OSDI)

Veillez répondre aux questions suivantes en cochant la case qui correspond le mieux à votre cas.

La semaine passée, avez-vous eu les problèmes suivants :

		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais
1	Sensibilité des yeux à la lumière ?					
2	Sensation de sable dans les yeux ?					
3	Douleur ou irritation au niveau des yeux ?					
4	Vision trouble ?					
5	Mauvaise vision ?					

La semaine passée, les problèmes que vous avez aux yeux vous ont-ils gêné(e) pour...

		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)
6	lire ?						
7	conduire de nuit ?						
8	utiliser un ordinateur ou un distributeur automatique de billets ?						
9	regarder la télévision ?						

La semaine passée, avez-vous eu une sensation désagréable au niveau des yeux...

		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)
10	quand il y avait du vent ?						
11	quand vous étiez dans un endroit peu humide (air très sec) ?						
12	quand vous étiez dans un endroit climatisé ?						

Copyright © 1995 Allergan, Inc.

ANNEXE 2 : Échelle d'évaluation : EVA

Echelle Visuelle Analogue

Questionnaire relatif aux symptômes de gêne oculaire
(SANS RELATION avec l'instillation du traitement à l'étude)

A compléter par le patient avec un stylo bille noir

Pour chaque œil, merci d'évaluer chaque symptôme oculaire lié à l'œil sec en plaçant un trait vertical sur la ligne horizontale pour indiquer le niveau de gêne :

- 0% correspond à aucun inconfort
- 100% correspond au maximum d'inconfort

Remarque: les lignes de «a» à «h» sont pour l'œil droit et de «i» à «p» pour l'œil gauche.

OEIL DROIT

a. Brûlures / Picotements	0%	50%	100%
b. Démangeaisons	0%	50%	100%
c. Sensation de corps étrangers	0%	50%	100%
d. Vision trouble	0%	50%	100%
e. Sécheresse oculaire	0%	50%	100%
f. Photophobie	0%	50%	100%
g. Douleurs	0%	50%	100%
h. Sensation d'œil collé	0%	50%	100%

OEIL GAUCHE

i. Brûlures / Picotements	0%	50%	100%
j. Démangeaisons	0%	50%	100%
k. Sensation de corps étrangers	0%	50%	100%
l. Vision trouble	0%	50%	100%
m. Sécheresse oculaire	0%	50%	100%
n. Photophobie	0%	50%	100%
o. Douleurs	0%	50%	100%
p. Sensation d'œil collé	0%	50%	100%

Questionnaire sur la fonction visuelle - 25

1^{ère} PARTIE - ETAT DE SANTE GENERAL ET VUE

1. **Dans l'ensemble**, pensez-vous que votre **santé** est :

(Entourez un chiffre)

- Excellente 1
- Très bonne 2
- Bonne..... 3
- Médiocre 4
- Mauvaise..... 5

2. Actuellement, lorsque vous regardez avec les deux yeux en même temps, vous diriez que votre vue (avec lunettes ou lentilles, si vous les portez) est **excellente**, **bonne**, **moyenne**, **mauvaise**, ou **très mauvaise**, ou bien êtes-vous **complètement aveugle** ?

(Entourez un chiffre)

- Excellente 1
- Bonne..... 2
- Moyenne 3
- Mauvaise..... 4
- Très mauvaise..... 5
- Complètement aveugle 6

3. Etes-vous inquiet(ète) au sujet de votre vue ?

(Entourez un chiffre)

- Jamais 1
- Rarement 2
- Quelquefois..... 3
- Très souvent 4
- Tout le temps 5

4. Avez-vous eu des douleurs ou une gêne dans les yeux ou autour des yeux (par exemple : brûlures ou démangeaisons) ?

(Entourez un chiffre)

- Aucune douleur ou gêne 1
- Douleurs ou gêne légère(s) 2
- Douleurs ou gêne modérée(s)..... 3
- Douleurs ou gêne forte(s)..... 4
- Douleurs ou gêne très forte(s) 5

2^{ème} PARTIE - DIFFICULTES DANS VOS ACTIVITES

Les questions suivantes portent sur les difficultés que vous pouvez rencontrer dans certaines activités quand vous portez vos lunettes ou vos lentilles (si vous les utilisez pour ces activités).

5. Avez-vous du mal à lire les caractères d'imprimerie de taille normale dans les journaux ?

(Entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
- Un peu..... 2
- Moyennement 3
- Enormément..... 4
- Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
- Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt 6

6. Avez-vous du mal à faire certaines tâches ou certains passe-temps qui exigent de bien voir de près, comme faire la cuisine, de la couture, bricoler dans la maison ou utiliser des petits outils ?

(Entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
Un peu..... 2
Moyennement 3
Enormément..... 4
Arrêté de le faire à cause de votre vue..... 5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou
par manque d'intérêt 6

7. A cause de votre vue, avez-vous du mal à retrouver quelque chose sur une étagère encombrée ?

(Entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
Un peu..... 2
Moyennement 3
Enormément..... 4
Arrêté de le faire à cause de votre vue..... 5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou
par manque d'intérêt 6

8. Avez-vous du mal à lire les panneaux de circulation ou les enseignes de magasins dans la rue ?

(Entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
Un peu..... 2
Moyennement 3
Enormément..... 4
Arrêté de le faire à cause de votre vue..... 5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou
par manque d'intérêt 6

9. A cause de votre vue, avez-vous du mal à descendre des marches, un escalier ou les rebords de trottoirs la nuit ou quand l'éclairage est faible ?

(Entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
Un peu..... 2
Moyennement 3
Enormément..... 4
Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou
par manque d'intérêt 6

10. A cause de votre vue, avez-vous du mal à remarquer ce qui se trouve sur le côté quand vous marchez ?

(Entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
Un peu..... 2
Moyennement 3
Enormément..... 4
Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou
par manque d'intérêt 6

11. A cause de votre vue, avez-vous du mal à voir comment les gens réagissent à ce que vous dites ?

(Entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
Un peu..... 2
Moyennement 3
Enormément..... 4
Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou
par manque d'intérêt 6

12. A cause de votre vue, avez-vous du mal à choisir vos vêtements et à les assortir ?

(Entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
- Un peu..... 2
- Moyennement 3
- Enormément..... 4
- Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
- Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt 6

13. A cause de votre vue, avez-vous du mal à rendre visite à des gens, à aller dans des soirées ou au restaurant ?

(Entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
- Un peu..... 2
- Moyennement 3
- Enormément..... 4
- Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
- Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt 6

14. A cause de votre vue, avez-vous du mal à aller au cinéma, au théâtre, ou à assister à des rencontres sportives ?

(Entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
- Un peu..... 2
- Moyennement 3
- Enormément..... 4
- Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
- Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt 6

15. **Conduisez-vous actuellement**, au moins une fois de temps en temps ?

(Entourez un chiffre)

Oui..... 1 *Passez à la question 15c*

Non..... 2

15a. **SI VOTRE REPONSE EST NON : est-ce parce que vous n'avez jamais conduit ou bien vous avez arrêté de conduire ?**

(Entourez un chiffre)

Jamais conduit..... 1 *Passez à la 3e partie, question 17*

Arrêté de conduire... 2

15b. **SI VOUS AVEZ ARRETE DE CONDUIRE : c'était surtout à cause de votre vue ou surtout pour d'autres raisons, ou à la fois à cause de votre vue et pour d'autres raisons ?**

(Entourez un chiffre)

Surtout à cause de votre vue..... 1 *Passez à la 3e partie, question 17*

Surtout pour d'autres raisons 2 *Passez à la 3e partie, question 17*

Pour les deux à la fois..... 3 *Passez à la 3e partie, question 17*

15c. **SI VOUS CONDUISEZ ACTUELLEMENT : avez-vous du mal à conduire de jour dans des endroits familiers ?**

(Entourez un chiffre)

Pas du tout 1

Un peu..... 2

Moyennement..... 3

Enormément..... 4

16. Avez-vous du mal à conduire de nuit ?

(Entourez un chiffre)

- Pas du tout..... 1
- Un peu 2
- Moyennement 3
- Enormément 4
- Arrêté de le faire à cause de votre vue ... 5
- Arrêté de le faire pour d'autres raisons
ou par manque d'intérêt 6

16a. Avez-vous du mal à conduire dans des conditions difficiles, comme par mauvais temps, aux heures de pointe, sur l'autoroute ou en ville ?

(Entourez un chiffre)

- Pas du tout..... 1
- Un peu 2
- Moyennement 3
- Énormément 4
- Vous avez arrêté de le faire à cause de votre vue 5
- Vous avez arrêté de le faire pour d'autres raisons
ou par manque d'intérêt 6

3^{ème} PARTIE - VOS REACTIONS A VOS PROBLEMES DE VUE

Les questions suivantes portent sur ce qui vous arrive peut-être à cause de votre vue. Pour chaque question, entourez le chiffre qui indique si, dans votre situation, cette question est vraie en permanence, très souvent, quelquefois, rarement ou jamais.

VEUILLEZ LIRE LES CHOIX DE REPONSE :	<i>(Entourez un chiffre sur chaque ligne)</i>				
	En perma- nence	Très souven t	Quelque- fois	Rare- ment	Jamais
17. <u>Faites-vous moins de choses</u> que vous ne le voudriez à cause de votre vue ?	1	2	3	4	5
18. <u>Etes-vous limité(e)</u> dans le temps que vous pouvez consacrer à votre travail ou à vos activités à cause de votre vue ?	1	2	3	4	5
19. Les douleurs ou la gêne ressentie(s) <u>dans ou autour des yeux</u> , par exemple brûlures ou démangeaisons, vous empêchent-elles de faire ce que vous aimeriez faire ?	1	2	3	4	5

Pour chacune des phrases suivantes, entourez le chiffre qui indique si, dans votre situation, c'est entièrement vrai, plutôt vrai, plutôt faux, entièrement faux ou si vous n'en n'êtes pas certain(e).

(Entourez un chiffre sur chaque ligne)

	Entière- ment vrai	Plutôt vrai	Pas certain(e)	Plutôt faux	Entière- ment faux
20. Je <u>reste chez moi la plupart du temps</u> à cause de ma vue.....	1	2	3	4	5
21. Je me sens souvent <u>contrarié(e) et insatisfait(e)</u> à cause de ma vue	1	2	3	4	5
22. Je <u>maîtrise beaucoup moins bien</u> ce que je fais à cause de ma vue	1	2	3	4	5
23. A cause de ma vue, je dois <u>trop compter sur ce que me disent les autres</u>	1	2	3	4	5
24. J'ai <u>beaucoup besoin de l'aide</u> des autres à cause de ma vue.....	1	2	3	4	5
25. Je m'inquiète à l'idée de <u>faire des choses embarrassantes pour moi-même ou pour les autres</u> , à cause de ma vue	1	2	3	4	5

PRÉVALENCE DES ANOMALIES OPHTALMOLOGIQUES CHEZ LES PATIENTS ENFANTS ET ADULTES ATTEINTS D'ICHTYLOSES HÉRÉDITAIRES

Thèse soutenue à Toulouse le 09 Septembre 2021

RÉSUMÉ :

Objectif : Évaluer la prévalence du kératocône fruste, infraclinique et des autres anomalies ophtalmologiques chez les patients, enfants et adultes, atteints d'ichtyoses héréditaires.

Méthode : Étude prospective monocentrique incluant des patients (> 6 ans) atteints d'ichtyoses héréditaires, appariés à leurs témoins par âge et par sexe, inclus entre Juillet 2017 et Juin 2021, au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. Réalisation d'un examen ophtalmologique de la surface oculaire, des paupières, associé à trois examens de topographies cornéennes et recueil de questionnaires auto-administrés de qualité de vie et de vision pour chaque patient adulte inclus.

Résultats : 150 yeux d'ichtyoses et 140 yeux de témoins appariés et analysés. Augmentation significative de kératite ponctuée superficielle 4 fois plus fréquente chez les ichtyoses ($p < 0.001$), confirmée par une altération du score OSDI (Ocular Surface Disease Index) (24.88 ± 20.57 chez les ichtyoses contre 10.02 ± 10.85 chez les témoins, $p < 0.001$). Majoration du risque par 10 d'ectropions et de blépharite chez les ichtyoses ($p < 0.05$). Aucune différence significative concernant la détection topographique de kératocône fruste et/ou infraclinique, hormis une pachymétrie plus fine chez les ichtyoses ($p = 0.001$). Altération significative des scores de qualité de vision et de vie dans la majorité des domaines étudiés chez les ichtyoses.

Conclusion : L'augmentation significative de la sécheresse oculaire, des anomalies palpébrales à types d'ectropions et de blépharites ainsi que la détérioration de la qualité de vie et de vision justifient l'adaptation du dépistage systématique, dès l'âge de 10 ans, des anomalies ophtalmologiques chez les patients atteints d'ichtyoses héréditaires.

TITRE EN ANGLAIS : Prevalence of ophthalmological anomalies in child and adult patients with affection hereditary ichthyosis

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : ichtyose héréditaire, kératocône, sécheresse oculaire, ectropion, topographie cornéenne, pachymétrie, qualité de vie, OSDI, NEI-VFQ 25

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pierre FOURNIÉ