

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

**ÉTUDE DES DENSITÉS DE KÉRATOCYTES  
CHEZ DES PORTEURS DE LENTILLES  
CORNÉENNES AVEC ET SANS KÉRATOCÔNE**

PAR

Patrick Simard

ÉCOLE D'OPTOMÉTRIE

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)  
en Science de la Vision.

Janvier, 2006

©Simard, 2006



WW

5

US8

2006

V-001

## AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

## NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé

**ÉTUDE DES DENSITÉS DE KÉRATOCYTES  
CHEZ DES PORTEURS DE LENTILLES  
CORNÉENNES AVEC ET SANS KÉRATOCÔNE**

Présenté par

Patrick Simard

**MEMBRES DU COMITÉ ÉVALUATEUR**

Dr Nadia-Marie Quesnel O.D. MSc

Présidente du Jury

Dr Elvire Vaucher Ph.D.

Membre du Jury

Dr Claude Giasson O.D. Ph.D.

Membre du Jury

Mémoire accepté le :

\_\_\_\_\_

## Sommaire

**Objectif :** Le but principal de cette étude est d'évaluer *in vivo* les densités de kératocytes dans la cornée de sujets normaux et avec kératocône. **Méthodes :** Afin de remplir cet objectif, 15 sujets avec kératocône et 15 sujets normaux choisis en fonction de leur âge ont été recrutés. Par la suite, une biomicroscopie du segment antérieur, une analyse de la topographie cornéenne, une mesure de l'épaisseur cornéenne à l'aide d'un pachymètre à ultrasons et un examen de la cornée comportant un balayage du stroma cornéen au microscope confocal cornéen ont été effectués sur les 2 yeux de chaque sujet. **Résultats :** De façon respective du côté de la cornée la plus mince et la plus épaisse, les densités moyennes de kératocytes (cellules/mm<sup>2</sup>) des sujets avec kératocône sont de 673 ± 160 et de 658\* ± 155 dans le stroma profond (67-89% de l'épaisseur cornéenne) et de 721 ± 167 et de 748§ ± 165 dans le stroma postérieur (91-100%). Chez les normaux, les valeurs correspondantes s'élèvent à 556 ± 66 et de 540\* ± 55 dans le stroma profond et à 619 ± 77 et à 614§ ± 43 dans le stroma postérieur. Les sujets avec kératocône ont une densité moyenne de kératocytes apparente significativement plus grande dans le stroma profond (\*, p=0,010) et le stroma postérieur (§, p=0,005) par rapport aux sujets normaux lorsque les densités sont analysées du côté de la cornée la plus épaisse. Le coefficient de corrélation intra-classe global (normaux et kératocônes) pour les mesures d'épaisseurs cornéennes entre le topographe cornéen, le microscope confocal et le pachymètre à ultrasons est de 0,97 pour l'œil droit et de 0,96 pour l'œil gauche. Toutefois, le même coefficient pour les 3 mesures d'épaisseurs du microscope confocal est de 0,64 à l'œil droit et de 0,51 à l'œil gauche. **Conclusion :** Les densités de kératocytes sont très influencées par la profondeur chez les sujets normaux ou avec kératocône. Du côté de la cornée la plus mince, le kératocône n'a pas d'effet significatif sur la densité apparente des kératocytes. Du côté de la cornée la plus épaisse, les sujets avec kératocône ont une densité apparente de kératocytes plus grande dans le stroma profond et le stroma postérieur.

**Mots clés :** Microscope confocal, pachymétrie, topographe Orbscan II, kératocône, kératocytes, apoptose, lentilles cornéennes

## Summary

**Purpose:** The main purpose of this study is to evaluate the density of keratocytes in the cornea of patients with and without keratoconus. **Methods:** In order to fulfill this goal, 15 subjects with keratoconus and 15 control subjects with normal corneas, selected according to their age, were recruited. Anterior segment biomicroscopy, corneal topography analysis and a corneal exam using a confocal microscope were performed on both eyes of each subject. Corneal thickness was also measured using an ultrasonic pachometer. **Results:** Mean keratocytes densities respectively for the thinner and thicker cornea, in the keratoconus group were  $673 \pm 160$  and  $658^* \pm 155$  cells/mm<sup>2</sup> in the deep stroma (67-89% of the corneal thickness) and were  $721 \pm 167$  and  $748\text{\textasciitilde} \pm 165$  in the posterior stroma (91-100%). In the control group, mean corresponding keratocytes densities were  $556 \pm 66$  and  $540^* \pm 55$  in the deep stroma (67-89%) and were  $619 \pm 77$  and  $614\text{\textasciitilde} \pm 43$  in the posterior stroma (91-100%). Patients with keratoconus had a significant increase in mean keratocyte density in the deep stroma (\*,  $p=0,010$ ) and in the posterior stroma ( $\text{\textasciitilde}$ ,  $p=0,005$ ) compared to the subjects from the control group. The overall intraclass correlation coefficients for measurements of central corneal thickness obtained with the Orbscan corneal topograph, the confocal microscope and the ultrasonic pachymeter were 0.97 and 0.96 for the right and left eyes, respectively. However, the intraclass correlation coefficient between three measurements of corneal thickness with the confocal microscope were 0,64 for the right eye and 0,51 for the left eye. **Conclusion:** Mean keratocytes densities seem influenced by the depth of the stroma in the keratoconus and the control group. In the thinner cornea, keratoconus has no significant effect on mean keratocyte densities. In the thicker cornea, the keratoconus group has mean keratocytes densities higher in the deep and posterior stroma.

**Keywords:** Confocal microscopy, pachometry, Orbscan II topography, keratoconus, keratocytes, apoptosis, contact lenses

## TABLE DES MATIÈRES

<b>MEMBRE DU COMITÉ ÉVALUATEUR.....</b>	<b>ii</b>
<b>SOMMAIRE.....</b>	<b>iii</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>v</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>ix</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>xi</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>xiv</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>xvi</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>xvii</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Partie I : REVUE DE LITTÉRATURE .....</b>	<b>2</b>
<b>Chapitre 1 STRUCTURE GÉNÉRALE DU GLOBE OCULAIRE .....</b>	<b>2</b>
<b>Chapitre 2 STROMA CORNÉEN ET KÉRATOCYTES HUMAINS.....</b>	<b>5</b>
2.1 Matrice extracellulaire .....	5
2.1.1 Glycoaminoglycanes (GAG) .....	5
2.1.2 Le collagène, protéine structurale .....	8
2.1.3 Protéines d'adhésion .....	9
2.1.4 Protéines des membranes basales .....	11
2.1.5 L'élastine .....	11
2.2 Structure et organisation des kératocytes.....	12
2.3 Rôles et fonctions des kératocytes.....	15
2.3.1 Molécules produites .....	15
2.3.2 Réparation tissulaire.....	17
2.3.2.1 Modulation de la réparation tissulaire .....	20
2.3.2.2 Inhibition de l'angiogénèse.....	22
2.3.3 Mobilité .....	22
2.3.4 Réactions aux facteurs de croissance .....	23
2.3.4.1 Famille des TGF- $\beta$ .....	24
2.3.4.2 Autres facteurs de croissances .....	24
2.3.5 Rôle dans l'inflammation et dans l'immunité .....	25
2.3.6 Interactions avec l'épithélium.....	28

2.4 Densités de kératocytes .....	29
2.5 Apoptose .....	31
2.6 Toxicité .....	33
<b>Chapitre 3 EFFETS DES LENTILLES CORNÉENNES SUR LE STROMA .....</b>	<b>34</b>
3.1 Kératocytes.....	34
3.2 Nerfs cornéens .....	35
3.3 Épaisseur .....	35
<b>Chapitre 4 TECHNIQUES D'EXAMEN DU STROMA CORNÉEN.....</b>	<b>36</b>
4.1 Microscope confocal.....	36
4.2 Pachymétrie .....	38
4.3 Topographie.....	42
<b>Chapitre 5 KÉRATOCÔNE .....</b>	<b>44</b>
5.1 Description.....	44
5.2 Épidémiologie.....	44
5.3 Signes cliniques .....	45
5.3.1 Topographie .....	49
5.3.2 Diagnostic différentiel .....	52
5.4 Classification .....	54
5.5 Pathophysiologie multifactorielle .....	56
5.5.1 Génétique : chromosomes.....	56
5.5.2 Génétique : jumeaux.....	58
5.5.3 Frottements des yeux.....	58
5.5.4 Problèmes enzymatiques .....	59
5.6 Résultats de l'Étude sur l'Évaluation Multicentrique Longitudinale des Kératocônes (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus, CLEK) .....	60
5.7 Altérations moléculaires, cellulaires et biochimiques du kératocône .....	64
5.7.1 Types de collagène .....	64
5.7.2 Surface oculaire et épithélium.....	65
5.7.3 Endothélium.....	68
5.7.4 Altérations des protéinases et d'autres marqueurs dans le kératocône .....	69
5.7.4.1 Altérations des protéinases matricielles et de leurs inhibiteurs.....	69
5.7.4.2 Altérations du métabolisme cellulaire .....	72
5.7.4.3 Dérèglements inflammatoires et immunitaires .....	73
5.7.4.4 Altérations des facteurs de croissance .....	75
5.7.4.5 Altérations des molécules de la matrice extracellulaire.....	76

5.7.5 Apoptose des cornées avec kératocône .....	78
5.8 Études antérieures sur la densité de kératocytes dans les cornées avec kératocône.....	79
5.9 Associations.....	79
5.9.1 Maladies du collagène .....	80
5.9.2 Maladies atopiques .....	80
5.9.3 Maladies génétiques .....	81
5.9.4 Cas anecdotiques .....	82
5.9.5 Profil psychologique.....	84
5.9.6 Absence d'association .....	84
<b>Chapitre 6 TRAITEMENT .....</b>	<b>85</b>
6.1 Lentilles cornéennes.....	85
6.2 Kératoplastie pénétrante (PK) .....	86
6.3 Kératoplastie lamellaire profonde assistée par un microkératome .....	87
6.4 Anneaux intra-cornéens .....	87
6.5 Kératectomie photo-réfractive (KPR) et Photokératectomie thérapeutique (PTK).....	88
6.6 Lentilles intra-oculaires .....	89
6.7 Ultraviolet A et riboflavine .....	89
6.8 Thérapie génique .....	90
<b>Partie II : RECHERCHE PERSONNELLE .....</b>	<b>91</b>
<b>Chapitre 7 INTRODUCTION .....</b>	<b>91</b>
7.1 Hypothèses de l'étude .....	93
7.2 Buts et objectifs de l'étude .....	94
<b>Chapitre 8 MATÉRIEL ET MÉTHODE DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>96</b>
8.1 Critères d'inclusion et d'exclusion .....	96
8.2 Descriptions de la visite d'examen .....	98
8.3 Spécifications techniques du matériel utilisé .....	99
8.4 Choix des images du microscope confocal .....	101
8.5 Méthodes de décomptes .....	102
8.6 Analyses statistiques .....	104
<b>Chapitre 9 RÉSULTATS .....</b>	<b>109</b>
9.1 Les sujets.....	109
9.2 Évaluation de la sévérité des kératocônes .....	113
9.3 Comparaisons et corrélations entre les diverses méthodes de mesure de l'épaisseur de la cornée .....	116
9.4 Répétabilité de l'évaluation du décompte des kératocytes .....	122
9.5 Contraste des images.....	123

9,6 Densités des kératocytes selon la première ANOVA (analyse selon OD ou OS).....	123
9,7 Densité des kératocytes selon la seconde ANOVA (analyse selon la cornée la plus mince ou la plus épaisse).....	132
9.8 Corrélations entre les densités de kératocytes entre l'œil droit et l'œil gauche selon la profondeur de la cornée pour tous les patients .....	143
9.9 Corrélations entre les densités de kératocytes à chaque profondeur et un indice de sévérité du kératocône (épaisseur minimale) pour tous les patients.....	145
9.10 Corrélations entre les densités de kératocytes à chaque profondeur et l'âge pour tous les patients .....	146
<b>Chapitre 10 DISCUSSION ET CONCLUSION.....</b>	<b>147</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>163</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>210</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALDH	= Aldéhyde déshydrogénase
BAU	= Biomicroscope à ultrasons
Ca <sup>2+</sup>	= Calcium
COX	= Cyclo-oxygénase
Cl <sup>-</sup>	= Chlore
CLEK	= Évaluation multicentrique longitudinale des kératocônes
CTI	= Indice d'épaisseur cornéenne
DLK	= <i>Diffuse lamellar keratitis</i> : kératite lamellaire diffuse
EGF	= Facteur de croissance épithéliale
EMMPRIN	= <i>Extracellular matrix metallo-proteinase inducer</i> : inducteur des métallo-protéinases matricielles extracellulaires
FGF	= <i>Fibroblastic growth factor</i> : facteur de croissance fibroblastique
GAG	= Glycoaminoglycanes
HGF	= Facteur de croissance hépatocytaire
IGF	= Facteur de croissance de l'insuline
IL	= <i>Interleukin</i> : interleukine
K	= Keratocône
KI	= Indice kératométrique
KPR	= Kératectomie photo-réfractive
LASIK	= <i>Laser in situ keratomileusis</i>
LC	= Lentilles cornéennes
LPA	= <i>Lysophosphatidic acid</i> : acide lysophosphatidique
LPP	= <i>Lipid phosphate phosphatase</i> : phospholide phosphatase
MBP	= <i>Myelin basic protein</i> : protéine basique de la myéline
MEC	= Matrice extracellulaire
MMP	= <i>Matrix metallo-proteinase</i> : métallo-protéinase matricielle
N	= Normaux
Na	= Sodium
OD	= <i>Oculus dexter</i> : œil droit

OS	= <i>Oculus sinister</i> : œil gauche
PAF	= Facteur d'activation plaquettaire
PAU	= Pachymètre à ultrasons
PCT	= <i>Peripheral corneal thickness</i> : épaisseur cornéenne périphérique
PDGF	= <i>Platelet derived growth factor</i> : facteur de croissance dérivé des plaquettes
PDGS	= Prostaglandine D synthétase
PLGF	= <i>Phospholipidic growth factor</i> : facteur de croissance phospholipidique
PMCD	= Dégénérescence marginale pellucide de la cornée
PTK	= Photokéractectomie thérapeutique
PUMP	= <i>Putative metallo-proteinase</i> : metallo-proteinase supposée
S1P	= <i>sphingosin-1-phosphatase</i> : sphingosine-1-phosphatase
TCT	= <i>Thinnest corneal thickness</i> : épaisseur cornéenne la plus mince
TGF	= <i>Transforming growth factor</i> : facteur de croissance transformant
TIMP	= <i>Tissues inhibitor of metallo-proteinase</i> : inhibiteur des métallo-protéinases
TNF	= Facteur de nécrose tumorale
UV	= Rayons ultraviolets
VEGF	= <i>Vascular endothelial growth factor</i> : facteur de croissance vasculaire endothélial

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> Quelques protéoglycanes répandues.....	7
<b>Tableau II</b> Distribution de quelques types de collagène .....	9
<b>Tableau III</b> Métallo-protéinases matricielles .....	19
<b>Tableau IV</b> Densités des kératocytes chez l'humain .....	31
<b>Tableau V</b> Médiateurs de l'apoptose.....	32
<b>Tableau VI</b> Comparaison entre le Orbscan II et PAU.....	41
<b>Tableau VII</b> Signes cliniques.....	49
<b>Tableau VIII</b> Classification des kératocônes selon Krumeich .....	56
<b>Tableau IX</b> Chromosomes impliqués dans le kératocône .....	58
<b>Tableau X</b> Comparaison des types de collagène entre les cornées normales et les kératocônes .....	65
<b>Tableau XI</b> Atteintes de la surface oculaire observées avec le kératocône.....	68
<b>Tableau XII</b> Altérations des protéinases et du facteur de transcription SP1/SP3 dans les cornées avec kératocône .....	72
<b>Tableau XIII</b> Altérations du système immunitaire des cornées avec kératocônes .....	75
<b>Tableau XIV</b> Altérations des facteurs de croissance des cornées avec kératocône.....	76
<b>Tableau XV</b> Altérations stromales des molécules de la MEC dans le kératocône .....	78
<b>Tableau XVI</b> Densités de kératocytes chez des cornées avec kératocônes .....	79
<b>Tableau XVII</b> Cas anecdotiques d'atteintes oculaires présentes chez des kératocônes .....	83
<b>Tableau XVIII</b> Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets kératocôniques et normaux .....	97
<b>Tableau XIX</b> Profondeur des images utilisées afin de présenter une zone de profondeur stromale.....	105
<b>Tableau XX</b> Statistiques descriptives des patients par groupe .....	110

<b>Tableau XXI</b> Distribution des anneaux de Fleischer et des stries de Vogt chez les sujets avec kératocônes .....	112
<b>Tableau XXII</b> Moyennes et écarts-types de l'erreur de réfraction, des valeurs pachymétriques minimales et kératométriques maximales pour chacun des groupes.....	113
<b>Tableau XXIII</b> Évaluation de 7 critères de sévérité chez les kératocônes.....	115
<b>Tableau XXIV</b> Moyennes et écarts-types des 7 critères de sévérité selon les groupes pour chaque analyse statistique.....	116
<b>Tableau XXV</b> Moyennes des épaisseurs cornéennes pour chaque œil avec les 3 instruments selon la présence ou non de kératocône et degré de signification au test de t indépendant.....	117
<b>Tableau XXVI</b> Moyennes des épaisseurs cornéennes pour chaque œil avec les 3 instruments selon le port ou non de lentilles cornéennes et degré de signification au test de t indépendant .....	118
<b>Tableau XXVII</b> Moyennes des épaisseurs cornéennes pour chaque œil avec les 3 instruments chez les sujets avec kératocône selon le port ou non de lentilles cornéennes et degré de signification au test de t indépendant .....	119
<b>Tableau XXVIII</b> Moyennes des épaisseurs cornéennes pour chaque œil avec les 3 instruments chez les sujets normaux selon le port ou non de lentilles cornéennes et degré de signification au test de t indépendant .....	120
<b>Tableau XXIX</b> Valeurs pachymétriques moyennes et écarts-types selon le groupe pour chaque appareil.....	121
<b>Tableau XXX</b> Coefficients de corrélation intra-classes pour chaque appareil et global pour chaque œil .....	122
<b>Tableau XXXI</b> Densités moyennes de kératocytes selon la profondeur pour chaque œil dans chaque groupe (première analyse statistique) .....	124
<b>Tableau XXXII</b> Densités moyennes de kératocytes selon la profondeur pour l'œil droit des droitiers selon la présence ou non de kératocône et le port ou non de lentilles cornéennes .....	133
<b>Tableau XXXIII</b> Densités moyennes de kératocytes selon la profondeur pour la cornée la plus mince et la cornée la plus épaisse dans chaque groupe .....	137

<b>Tableau XXXIV</b> Niveaux de signification des comparaisons paires par paires des densités de kératocytes entre les différentes profondeurs chez les sujets avec kératocône et les sujets normaux pour la cornée la plus épaisse.....	141
<b>Tableau XXXV</b> Densités moyennes de kératocytes pour tous les patients selon la profondeur pour l'œil droit et l'œil gauche.....	144
<b>Tableau XXXVI</b> Corrélation entre les densités de kératocytes entre l'œil droit et l'œil gauche à chaque profondeur pour tous les patients.....	144
<b>Tableau XXXVII</b> Coefficients de corrélation entre les densités de kératocytes selon la profondeur et l'épaisseur minimale pour chaque œil chez tous les patients .....	146
<b>Tableau XXXVIII</b> Coefficients de corrélation entre les densités de kératocytes selon la profondeur et l'âge pour chaque œil .....	146
<b>Tableau XXXIX</b> Comparaison des densités de kératocytes pour les sujets normaux selon la profondeur entre la présente étude et la revue de littérature .....	155
<b>Tableau XXXX</b> Résumé des effets significatifs sur les densités apparentes de kératocytes ( $p < 0,05$ ) selon l'analyse, selon la profondeur et selon les groupes concernés .....	156

## LISTES DES FIGURES

<b>Figure 1</b> Coupe transversale des différentes couches cornéennes en microscopie optique .....	4
<b>Figure 2</b> Représentation schématique des 3 sous-populations morphologiques de kératocytes .....	13
<b>Figure 3</b> Imprimé provenant du topographe Orbscan II illustrant un kératocône typique .....	51
<b>Figure 4</b> Imprimé provenant du topographe Orbscan II illustrant une PMCD typique dans l'œil gauche.....	53
<b>Figure 5</b> Image des kératocytes du stroma cornéen chez un sujet du groupe témoin.....	103
<b>Figure 6</b> Densités de kératocytes selon profondeur pour l'œil droit dans chaque groupe (première analyse statistique).....	125
<b>Figure 7</b> Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil gauche dans chaque groupe (première analyse statistique).....	125
<b>Figure 8</b> Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil droit selon la présence ou non de kératocône (première analyse statistique).....	127
<b>Figure 9</b> Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil droit selon la présence ou non de kératocône chez les porteurs de lentilles cornéennes (première analyse statistique) .....	128
<b>Figure 10</b> Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil droit selon le port ou non de LC (première analyse statistique).....	128
<b>Figure 11</b> Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil gauche selon la présence ou non de kératocône (première analyse statistique).....	130
<b>Figure 12</b> Densités de kératocytes selon profondeur pour l'œil gauche selon le port ou non de LC (première analyse statistique).....	130
<b>Figure 13</b> Densités moyennes de toutes les profondeurs pour l'œil gauche selon la présence ou non de kératocône et le port ou non de lentilles cornéennes .....	131
<b>Figure 14</b> Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil droit des droitiers selon la présence ou non de kératocône et le port ou non de lentilles cornéennes.....	134

- Figure 15** Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil droit des droitiers selon la présence ou non de kératocône ..... 134
- Figure 16** Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil gauche des droitiers selon la présence ou non de kératocône et le port ou non de lentilles cornéennes ..... 136
- Figure 17** Densités de kératocytes selon la profondeur pour la cornée la plus mince dans chaque groupe (troisième analyse statistique) ..... 138
- Figure 18** Densités de kératocytes selon la profondeur pour la cornée la plus épaisse dans chaque groupe (troisième analyse statistique)..... 138
- Figure 19** Densités de kératocytes selon la profondeur pour la cornée la plus mince selon la présence ou non de kératocône (troisième analyse statistique)..... 139
- Figure 20** Densités de kératocytes selon la profondeur pour la cornée la plus mince selon le port ou non de LC (troisième analyse statistique) ... 140
- Figure 21** Densités de kératocytes selon la profondeur pour la cornée la plus épaisse qu'ils aient un kératocône ou non (troisième analyse statistique)..... 142
- Figure 22** Densités des kératocytes selon la profondeur pour la cornée la plus épaisse qu'ils soient porteurs ou non de lentilles cornéennes (troisième analyse statistique)..... 143

## LISTES DES ANNEXES

<b>Annexe 1</b> Affiches de recrutement .....	xviii
<b>Annexe 2</b> Demande au comité d'éthique et formulaire de consentement.....	xxi
<b>Annexe 3</b> Formulaire de cueillette de données.....	xxxix
<b>Annexe 4</b> Caractéristiques des patients kératocôniques et des patients normaux .....	xli
<b>Annexe 5</b> Analyses de variance des épaisseurs obtenues avec le microscope confocal, le topographe Orbscan II et la pachymétrie à ultrasons pour chaque œil .....	xlvi
<b>Annexe 6</b> Test t indépendant de l'épaisseur cornéenne pour chaque œil avec chaque instrument selon la présence ou non de kératocône .....	lx
<b>Annexe 7</b> Test t indépendant de l'épaisseur cornéenne pour chaque œil avec chaque instrument selon le port ou non de lentilles cornéennes.....	lxiii
<b>Annexe 8</b> Test t indépendant de l'épaisseur cornéenne chez les sujets avec kératocône pour chaque œil avec chaque instrument selon le port ou non de lentilles cornéennes.....	lxvi
<b>Annexe 9</b> Test t indépendant de l'épaisseur cornéenne chez les sujets normaux pour chaque œil avec chaque instrument selon le port ou non de lentilles cornéennes.....	lxix
<b>Annexe 10</b> Coefficients de corrélation intra-classe des décomptes de kératocytes.....	lxxii
<b>Annexe 11</b> Densités de kératocytes selon la profondeur pour chaque image à chaque patient.....	lxxiv
<b>Annexe 12</b> Imprimé en format pdf de la première et deuxième ANOVAs.....	lxxvii
<b>Annexe 13</b> Imprimé en format pdf de la troisième ANOVA.....	c

## REMERCIEMENTS

Tant de choses ont changé depuis le début de cette aventure. Tant de temps s'est écoulé. Tant de personnes ont contribué de près ou de loin à ce projet par un soutien parfois constant, parfois passager. Je tiens tout particulièrement à remercier Claude Giasson pour son extrême souci du détail et de perfection qui dépasse largement sa réputation. Je tiens également à remercier mon entourage immédiat d'avoir respecté l'isolement qui fut le mien depuis les trois derniers mois. Merci à tous ceux concernés.

## Introduction

Le kératocône est la plus fréquente des dystrophies induisant une ectasie de la cornée. Selon le « *National Keratoconus Institute* », l'incidence de cette maladie serait de un sur 2000. Le kératocône est caractérisé par un amincissement progressif du stroma cornéen et une ectasie de la cornée s'écoulant sur plusieurs décades. Cette maladie débute généralement dans une période très productive de la vie des patients, la vingtaine. Ce processus non-inflammatoire habituellement bilatéral induit de la myopie et de l'astigmatisme irrégulier limitant ainsi la correction à l'aide de lentilles ophtalmiques. Une apoptose accrue des kératocytes se rencontre chez les kératocônes.<sup>245</sup> Au même moment, il est possible d'observer une augmentation de la quantité des enzymes protéolytiques des kératocytes du stroma cornéen comme les cathepsines B, G et V/12<sup>521;299;240</sup> et les MMP-2 et -14<sup>89</sup> et une diminution des inhibiteurs des protéinases comme le TIMP-1.<sup>240</sup> Ces enzymes produites par les kératocytes augmentent la dégradation de la matrice extracellulaire. Comme le présent projet évalue la densité apparente de kératocytes chez les cornées de kératocônes comparativement à celles des normaux, une revue complète des rôles et fonctions des kératocytes s'impose.

# Partie I : REVUE DE LITTÉRATURE

## Chapitre 1 Structure générale du globe oculaire

L'œil est composé de trois tuniques concentriques : une tunique externe fibreuse, une tunique moyenne nommée l'uvée et une tunique interne neurorétinienne. La cornée forme le sixième antérieur de la tunique externe et est séparée de la sclère qui forme le reste de cette tunique par le limbe scléro-cornéen. La cornée est une structure transparente et ovale, d'une épaisseur au centre de  $545 \pm 34 \mu\text{m}^{109}$  et de  $644 \pm 48 \mu\text{m}^{336}$  en périphérie. Elle confère un soutien mécanique et forme une barrière imperméable entre l'œil et l'environnement. En plus, cette lentille est responsable de près de 70% du pouvoir réfractif de l'œil.

La cornée peut être divisée en 5 couches : l'épithélium, la membrane de Bowman, le stroma, la membrane de Descemet et l'endothélium. L'épithélium qui représente 10% de l'épaisseur de toute la cornée est formé de 4 à 6 couches de cellules. L'épithélium cornéen agit comme une barrière contre l'invasion de microbes et l'entrée d'eau dans la cornée. L'épithélium peut être divisé en trois couches morphologiques différentes : les cellules superficielles, les cellules à ailes et les cellules basales. Les cellules de l'épithélium possèdent des jonctions serrées et des desmosomes permettant la cohésion cellulaire. Cette structure inter-cellulaire assure l'étanchéité de l'épithélium qui repose sur la membrane de Bowman. Elle est constituée d'un tapis de fibrilles de collagènes entremêlées en tous sens. Cette couche acellulaire amorphe sépare l'épithélium du stroma. Le stroma constitue 90% de toute l'épaisseur cornéenne et se compose principalement de fibres de collagène disposées en rubans de largeur variée, mais

d'épaisseur sensiblement constante. Ces rubans restent parallèles les uns aux autres et donne l'impression d'une couche continue ou lamelle. Le stroma cornéen comprend 200 à 250 de ces lamelles superposées les unes sur les autres. Les fibrilles qui composent les rubans possèdent un diamètre uniforme, sont rigoureusement parallèles entre elles et à égale distance les unes des autres. Une telle architecture contribue à la transparence de la cornée. L'ensemble des fibrilles baigne dans une substance riche en glycoaminoglycanes. Cette couche contient également des cellules appelées kératocytes et d'autres constituants de la matrice extracellulaire. Les kératocytes de forme aplatie occupent d'étroits espaces entre les lamelles de collagène. Des prolongements cytoplasmiques très allongés des kératocytes s'étirent entre les rubans fibreux. Cette structure permet aux kératocytes de communiquer entre eux afin de maintenir l'homéostasie du stroma. Le présent projet de recherche consiste à évaluer les densités de ces kératocytes. Les kératocytes se répartissent dans tout le stroma. Ils sont en contact avec la membrane de Bowman et la membrane de Descemet. Cette membrane basale très résistante est sécrétée par l'endothélium. La membrane de Descemet est composée de plusieurs couches arrangées de façon régulière. L'endothélium cornéen est un endothélium non vasculaire. Il est constitué d'une couche unique de cellules de 4 à 6  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. L'endothélium cornéen agit comme une barrière limitant l'entrée d'eau. Les organites cellulaires abondants de ces cellules reflètent la forte activité métabolique nécessaire au pompage de l'eau par un mécanisme de transport actif vers la chambre antérieure de l'œil. L'endothélium assure également l'approvisionnement en nutriments de l'épithélium et du stroma par l'humeur aqueuse. La figure 1 montre une coupe transversale de la cornée en microscopie optique.



**Figure 1 Coupe transversale des différentes couches cornéennes en microscopie optique**

A Épithélium B Membrane de Bowman C Stroma D Membrane de Descemet E Endothélium

Modifiée de [www.city.ac.uk/optometry/Biolabs/Tissue/TISSUE1\\_2003.html](http://www.city.ac.uk/optometry/Biolabs/Tissue/TISSUE1_2003.html)

## Chapitre 2 Stroma cornéen et kératocytes humains

### 2.1 Matrice extracellulaire

Les composantes primaires de la matrice extracellulaire se divisent en deux groupes: les chaînes de polysaccharides (les glycosaminoglycanes (GAG) et les protéoglycanes) et les protéines fibreuses (le collagène, l'élastine, la fibronectine et la laminine).

#### 2.1.1 Glycoaminoglycanes (GAG)

Les GAG sont des chaînes de polysaccharides sans ramification composées d'unités répétées de disaccharides qui occupent beaucoup d'espace et forment les gels. L'hyaluronane (acide hyaluronique), les sulfates de dermatane et de chondroïtine, le sulfate d'héparane et l'héparine de même que le sulfate de kératane constituent les 4 principaux groupes de GAG. La rigidité de ces polysaccharides empêche les molécules de se replier sur elles-mêmes, leur permettant d'occuper plus d'espace. La charge de ces chaînes peut attirer des ions contraires, principalement le sodium ( $\text{Na}^+$ ), permettant aux molécules d'emmagasiner une grande quantité d'eau. Les GAG se lient à une protéine porteuse pour former les protéoglycanes. Le tableau I résume les principales protéoglycanes du corps. Les protéoglycanes régulent l'activité des facteurs sécrétés de plusieurs façons : ils immobilisent les protéines près de leur site d'action, bloquent l'activité des protéines, offrent un réservoir pour une libération ultérieure, protègent les protéines de la dégradation prolongeant leur activité et, finalement, altèrent la concentration effective des composés présents pour une présentation plus efficace. Les protéoglycanes et les GAG peuvent faire varier leur charge et l'espace entre leurs chaînes afin de faciliter ou d'empêcher le passage de certaines molécules. Certains

facteurs de croissance, comme le facteur de croissance fibroblastique (*fibroblastic growth factor*, FGF) et le facteur de croissance et de transformation (*transforming growth factor beta*, TGF- $\beta$ ), sont régulés par les protéoglycanes. Dans la cornée normale, le sulfate de chondroïtine est présent à des niveaux élevés dans l'épithélium, l'endothélium et les kératocytes; le sulfate d'héparane, dans les membranes de Bowman et de Descemet; le sulfate de kératane, dans le stroma et les deux membranes nommées précédemment.<sup>25</sup>

**Tableau I**  
**Quelques protéoglycane répandues<sup>6</sup>**

<b>Protéoglycane</b>	<b>Types de chaînes de GAG</b>	<b>Nombre de chaînes de GAG</b>	<b>Localisation</b>	<b>Fonctions</b>
Agrécane	Sulfate de chondroïtine +sulfate de kératane	130	Cartilage	Support mécanique, formation d'agrégat avec l'hyaluronane
Bêtaglycan	Sulfate de chondroïtine +sulfate de dermatane	1	Matrice et cellule de surface	Liaison au TGF- $\beta$
Décorine	Sulfate de chondroïtine +sulfate de dermatane	1	Tissus conjonctifs	Liaison au collagène de type I et au TGF- $\beta$
Kératocane	Sulfate de kératane	1-3	Cornée, sclère	Liaison au collagène de type 1
Lumicane	Sulfate de kératane	1-3	Cornée	Liaison au collagène de type 1
Mimécane (ostéoglycine)	Sulfate de kératane	1-3	Cornée, peau	Croissance cellulaire, angiogénèse, inflammation
Perlecane	Sulfate d'héparane	2-15	Membrane basale	Molécule structurale et filtrante de la membrane basale
Serglycine	Sulfate de chondroïtine +sulfate de dermatane	1-3	Vésicules sécrétées dans les cellules blanches sanguines	Emmagasinage des molécules sécrétées

### 2.1.2 Le collagène, protéine structurale

Le collagène est le constituant majeur de la peau et des os et constitue 25% de la masse totale corporelle des protéines chez les mammifères. Il est composé d'une longue structure hélicoïdale rigide formée de 3 chaînes  $\alpha$ . Il existe 25 gènes distincts codant pour les chaînes  $\alpha$  conférant un niveau élevé d'hétérogénéité à la triple hélice. Les acides aminés glycine et proline sont des composantes importantes de l'hélice. Le tableau II résume la distribution de quelques types de collagène classés par famille. L'organisation régulière du collagène permet de former des fibrilles et des fibres à plus grande échelle. Dans la cornée normale, les forces reliant les fibres de collagène entre elles sont les plus faibles en zone centrale et en zone inférieure.<sup>448</sup> C'est dans cette zone que les kératocônes se développent le plus fréquemment.

**Tableau II**  
**Distribution de quelques types de collagène<sup>6</sup>**

<b>Classe</b>	<b>Type</b>	<b>Forme polymérisée</b>	<b>Distribution</b>
<b>Fibrilles</b>	I	Fibrille	Os, peau, tendons, ligaments, cornée, organes internes (90% du collagène total du corps)
	II	Fibrille	Cartilage, disque vertébral, colonne vertébrale, humeur vitrée de l'oeil
	III	Fibrille	Peau, vaisseaux sanguins, organes internes
	V	Fibrille (avec type I)	Os, peau, tendons, ligaments, cornée, organes internes
	XI	Fibrille (avec type II)	Cartilage, disque vertébral, colonne vertébrale, humeur vitré de l'oeil
<b>Associés aux fibrilles</b>	IX	Association latérale avec les fibrilles de type II	Cartilage
	XII	Association latérale avec quelques fibrilles de type I	Tendons, ligaments, autres tissus
<b>Formation de réseau</b>	IV	Réseau en feuille	Membrane basale
	VII	Fibrilles d'ancrage	En-dessous de l'épithélium stratifié squameux
<b>Transmembranaire</b>	XVII	Inconnue	Hémidesmosomes
<b>Autres</b>	XVIII	Inconnue	Membrane basale autour des vaisseaux sanguins

### 2.1.3 Protéines d'adhésion

Les molécules d'adhésion permettent de lier le collagène, les protéoglycanes et les récepteurs de la surface cellulaire. Ces protéines sont essentielles afin d'organiser les autres composantes de la matrice extracellulaire (MEC). Elles régulent non seulement l'adhésion cellulaire à la MEC, mais déterminent la migration et la forme des cellules.

Parmi les molécules d'adhésion répandues dans la matrice extra-cellulaire, les intégrines et la fibronectine sont des plus importantes. La fibronectine est un dimère composé de 2 grandes sous-unités dont la principale contient des acides aminés et une séquence de 3 acides aminés (séquence RGD ou Arginine-Glycine-Acide Aspartique) reconnue par les récepteurs des intégrines, des molécules d'adhésion. La fibronectine contient plusieurs sites d'adhésion spécifiques au collagène, à l'héparine (un type de GAG) et aux molécules de surface des cellules. La fibronectine a également la capacité de guider la migration cellulaire. D'autres molécules d'adhésion sont également impliquées dans la régulation de la migration cellulaire. La ténascine qui a une distribution beaucoup plus limitée que la fibronectine se retrouve principalement dans les tissus embryogéniques où elle peut promouvoir ou inhiber l'adhésion des cellules.<sup>6</sup>

Outre les molécules d'adhésion plus spécifiques comme la ténascine, les cellules disposent également de molécules ayant une partie à l'intérieur de la cellule et l'autre, capable d'interagir avec la matrice extracellulaire. Les intégrines forment une famille de protéines transmembranaires créant ces liaisons entre les composantes de la matrice extra-cellulaire comme la fibronectine et les filaments d'actine du cytosquelette cellulaire. Les intégrines peuvent aussi activer certaines protéases intra-cellulaires. Les intégrines diffèrent des récepteurs hormonaux et des autres hormones solubles par une faible affinité mais une grande distribution sur la surface cellulaire. Les intégrines sont composées de deux sous-unités de glycoprotéines, les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ . Il existe 9 types de sous-unités  $\beta$  et 14 types de sous-unités  $\alpha$  formant une vingtaine d'intégrines différentes. La liaison des intégrines à leurs ligands est affectée par les charges extra-cellulaires de  $Mg^{2+}$  et  $Ca^{2+}$ .<sup>6</sup>

### 2.1.4 Protéines des membranes basales

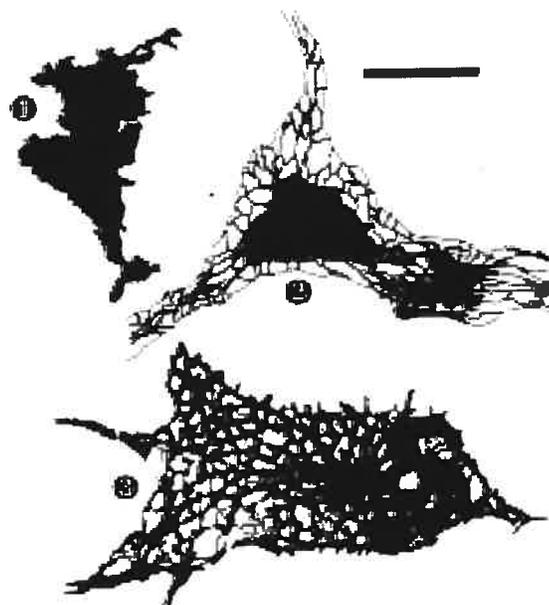
La composition des membranes basales varie d'un tissu à l'autre. Généralement, la membrane basale contient du collagène de type IV, du perlecane, de la laminine et de l'entactine. La laminine consolide la membrane de base; un complexe flexible formé de trois chaînes de polypeptides en forme de croix asymétrique compose la laminine. Elle contient plusieurs domaines fonctionnels : un pour le collagène de type IV, un pour le perlecane, un pour l'entactine et deux ou plus pour d'autres molécules de laminine. L'entactine se lie à la laminine et au collagène de type IV. Cette liaison apporte un pont supplémentaire entre les molécules de la membrane basale.<sup>6</sup>

### 2.1.5 L'élastine

Les élastines sont des glycoprotéines ayant la capacité de s'étirer sous l'influence d'une force mécanique et de se rétracter lors du retrait de la force. Les molécules d'élastines sont sécrétées dans l'espace extra-cellulaire pour y être assemblées en fibres élastiques. L'élastine est formée de deux segments: un segment hydrophobe responsable des propriétés élastiques de la molécule et un segment  $\alpha$ -hélicoïdal riche en lysine et alanine. Ce dernier segment est responsable de l'adhésion aux molécules adjacentes. Les fibres élastiques contiennent également des microfibrilles essentielles à leur formation. Toutefois, il est possible de retrouver des microfibrilles dans la matrice extra-cellulaire en absence d'élastine. Les microfibrilles sont composées de glycoprotéines distinctes incluant la fibrilline. La mutation du gène codant pour la fibrilline provoque le syndrome de Marfan. Cette maladie affecte les tissus riches en fibres élastiques comme l'aorte et est associée au kératocône.<sup>6</sup>

## 2.2 Structure et organisation des kératocytes

La morphologie et l'orientation des kératocytes varient selon leurs positions dans le stroma. L'étude de la morphologie des kératocytes à la microscopie confocale au laser montre 3 sous-populations distinctes de kératocytes. Le schéma de la figure 2 représente la morphologie de ces trois sous-populations de kératocytes. Les kératocytes du stroma antérieur sont minces, denses et se distribuent aléatoirement entre les fibres de collagène. La taille des kératocytes dans cette région est d'environ 22 par 11  $\mu\text{m}$ .<sup>177</sup> Dans le stroma moyen, le corps cellulaire des kératocytes aplatis forme des couches successives de kératocytes munis de longues et fines ramifications. Le corps cellulaire est de 27 par 11  $\mu\text{m}$ .<sup>177</sup> Près de la membrane de Descemet, les kératocytes se présentent avec de grands corps cellulaires de 30 par 13  $\mu\text{m}$ <sup>177</sup> et de courtes ramifications.<sup>385;386</sup> Ces kératocytes disposent de petites fenestrations permettant aux molécules franchissant l'endothélium de circuler plus librement.<sup>356</sup>



**Figure 2 Représentation schématique des 3 sous-populations morphologiques de kératocytes<sup>177</sup>**

1-Kératocytes antérieurs 2-kératocytes stroma moyen 3-kératocytes postérieurs. Borne d'échelle, 25 $\mu$ m. Les corps cellulaires sont représentés par les surfaces noires. Notez la différence entre les prolongements cellulaires et les fenestrations, représentées par les surfaces blanches des kératocytes postérieurs (3).

Les kératocytes ont la capacité de s'activer pour se transformer en fibroblastes et en myofibroblastes. Les fibroblastes sont des kératocytes activés alors que les myofibroblastes ont acquis des filaments d'actine  $\alpha$  de muscle lisse. L'activation des kératocytes en fibroblastes ou myofibroblastes permet aux kératocytes de devenir mobiles dans le stroma cornéen. L'activation des kératocytes peut survenir suite à une infection ou une inflammation. Les myofibroblastes acquièrent la capacité de contracter les éléments de la matrice extracellulaire. La transformation des kératocytes en d'autres phénotypes est réversible *in vitro* lorsque le milieu de culture est changé<sup>35</sup> ou en présence des FGF-1 ou FGF-2 et d'héparine.<sup>294</sup> Lors de leur activation en myofibroblastes, les kératocytes ne passent pas nécessairement par un phénotype

transitoire de fibroblaste.<sup>218</sup> La mutation des kératocytes en myofibroblastes est induite par le TGF- $\beta$  et est modulée par une boucle de rétroaction positive impliquant le facteur de croissance dérivé des plaquettes (*platelet derived growth factor, PDGF*).<sup>219</sup> Lorsqu'ils sont mis en culture sur une membrane amniotique, les kératocytes ne se différencient pas.<sup>81</sup> Un type de cellules souches situées dans le stroma du limbe a la capacité de se transformer en kératocytes sous l'action du FGF-2. Ce type de cellules souches est le premier type de cellule humaine capable de se différencier en kératocytes à être identifié.<sup>115</sup> Les kératocytes ne sont pas des cellules complètement différenciées. Lorsque les kératocytes du stroma cornéen sont placés avec les cellules migratoires de la crête neurale, ils contribuent à former l'endothélium cornéen et les couches du stroma, la musculature de l'œil, les procès alvéolaires de la mandibule, les vaisseaux sanguins et les tissus de soutien cardiaque. Cependant, ils ne réussissent pas à se transformer en ganglions crâniens et en cartilage. Aussi, les kératocytes ne sont pas des cellules souches, mais représentent une progéniture de ces cellules souches avec certaines restrictions de différenciation.<sup>290</sup>

Les kératocytes forment un réseau entre eux.<sup>356</sup> Ils sont reliés par des jonctions communicantes.<sup>110;512</sup> Même les fibroblastes et les myofibroblastes possèdent des jonctions gap.<sup>451</sup> Ces jonctions permettent aux cellules de communiquer entre elles. Des ramifications latérales et antéro-postérieures présentes dans tout le stroma cornéen permettent une communication cellulaire rapide.<sup>386</sup> Les extensions d'un kératocyte communiquent avec le corps cellulaire d'un autre kératocyte.<sup>226</sup> Ces ramifications

peuvent être modifiées selon l'état de la cornée. Lors d'une blessure cornéenne, les fibroblastes forment plusieurs couches de cellules très interconnectées.<sup>155</sup>

## 2.3 Rôles et fonctions des kératocytes

Les kératocytes jouent plusieurs rôles primordiaux dans le maintien du métabolisme et de l'intégrité de la cornée. Ils sécrètent les molécules formant et entretenant la matrice extracellulaire. Les kératocytes sont étroitement impliqués dans la réparation tissulaire. La mobilité acquise par la transformation en fibroblastes permet une migration cellulaire locale selon la nécessité. Ils réagissent sous l'influence de divers facteurs de croissance. En plus, les kératocytes peuvent acquérir des propriétés immunitaires grâce aux interactions avec l'épithélium.

### 2.3.1 Molécules produites

Les kératocytes produisent les composants de la matrice extracellulaire comme le collagène, les protéoglycanes et les molécules d'adhésion. Le phénotype des kératocytes semble influencer le type de protéoglycanes sécrétées. Les kératocytes non différenciés expriment un niveau élevé de kératocane, d'aldéhyde déshydrogénase de classe 3 et des protéoglycanes contenant du sulfate de kératane. La production de ces molécules est réduite chez les fibroblastes et les myofibroblastes. Cependant, ces derniers synthétisent plus de collagène des types I et III, de la fibronectine, du biglycane (protéoglycane présente dans les tissus fibrotiques), de l'actine  $\alpha$  du muscle lisse et du sulfate de chondroïtine et de dermatane. L'hyaluronane, absente des kératocytes, est par contre produite par les fibroblastes et myofibroblastes.<sup>90</sup> L'hyaluronane stimule la

prolifération des kératocytes.<sup>199</sup> Toutefois, une diminution de la production de lumican, de kératocane, de mimécan et de décorine par les fibroblastes est observée.<sup>150</sup> La synthèse du lumican et du kératocane est diminuée lors des 6 premières semaines suite à un retrait mécanique de l'épithélium pour ensuite atteindre un niveau supérieur aux cornées normales à 12 semaines chez les souris.<sup>68</sup> Le domaine riche en cystéine du lumican est important dans le processus de fibrogénèse du collagène et dans l'assemblage de la matrice stromale.<sup>67</sup> Le lumican supprime la prolifération des kératocytes et contribue à l'apoptose par le couple Fas/Fas ligand.<sup>501</sup> L'expression du mimécan par les kératocytes est influencée par les rayons ultraviolets (UV).<sup>477</sup> La décorine produite est nécessaire à l'espacement régulier des fibres de collagènes. Une mutation dans le gène codant pour la décorine produit une opacification complète de la cornée.<sup>53</sup> Les kératocytes produisent la prostaglandine D synthétase (PGDS), une molécule présente dans le sulfate de kératane et agissant comme transporteur de la vitamine A.<sup>34</sup>

Les kératocytes expriment l'antigène de surface CD34, un marqueur des cellules souches hématopoïétiques, et la sélectine, deux molécules d'adhésion.<sup>221</sup> Dans les maladies dégénératives cornéennes, l'expression des molécules d'adhésion est diminuée.<sup>503</sup> La perte d'expression de CD 34 est associée aux cicatrices dans les traumatismes cornéens et dans les kératites herpétiques.<sup>485</sup> La thrombospondine 4, une molécule d'adhésion ayant des fonctions inconnues, est présente dans les kératocytes du stroma.<sup>438</sup> Des récepteurs de la mélatonine 1 sont présents à la surface des kératocytes.<sup>313</sup> Les kératocytes expriment les récepteurs des neurotensines 1 et 3, des molécules impliquées dans la prolifération cellulaire et l'apoptose.<sup>46</sup> Les récepteurs

prostanoïdes EP3, EP4 et FP sont exprimés à la surface des kératocytes. La fonction de ces récepteurs prostanoïdes à la surface des kératocytes demeurent encore inconnue. Toutefois, ces récepteurs sont responsables de la contraction et la relaxation du muscle lisse ailleurs dans le corps humain.<sup>423</sup> Les kératocytes et les cellules épithéliales contiennent de la substance P endogène, une neurokinine qui régulariserait les fonctions biologiques de ces cellules.<sup>510;511</sup>

### 2.3.2 Réparation tissulaire

Les kératocytes réagissent à une blessure cornéenne pour amorcer le processus de guérison. Ils vont enclencher l'apoptose dans la région atteinte et repeupler cette région en migrant pour sécréter les molécules nécessaires à la réparation.

La famille des métalloprotéinases matricielles (*matrix metallo-proteinase, MMP*) sont des enzymes protéolytiques capables de briser les liens moléculaires dans les tissus conjonctifs. Elles sont produites par les kératocytes du stroma cornéen. L'équilibre entre les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (*tissues inhibitors of metallo-proteinase, TIMP*) et les MMP contribue à maintenir et à remodeler l'architecture des tissus sains. Les composantes de la matrice extracellulaire, les cytokines et les molécules de surface sont les substrats des MMP (voir tableau III). Ces enzymes sont impliquées dans la réparation tissulaire, l'angiogénèse, l'inflammation et les métastases tumorales. Cette classe d'enzymes représente 95% de toutes les protéases produites par les kératocytes *in vitro*.<sup>441</sup> Les MMP-2, 9, 13 et 14 sont activées dans le processus de guérison oculaire. La MMP-13 est associée à la cascade protéolytique rapide de la

gélatinase B (MMP-9) et la MMP-14 à la cascade de la gélatinase A (MMP-2).<sup>546</sup> La MMP-1 apparaît très rapidement après des brûlures cornéennes induites chez le lapin. La TIMP-2 est exprimée une semaine après la brûlure et les MMP-2 et -9 à la troisième semaine.<sup>437</sup> La MMP-9 détruit la barrière épithéliale chez les souris souffrant de sécheresse oculaire en brisant les jonctions serrées des cellules épithéliales superficielles.<sup>378</sup> Certaines composantes et de la matrice extracellulaire et des facteurs de croissance influencent la synthèse des MMP par les kératocytes. L'inducteur des métalloprotéinases matricielles CD147 (*extracellular matrix metalloproteinase inducer*, EMMPRIN) produit par les fibroblastes induit la production de MMP-1 et MMP-2 lors de la guérison épithéliale.<sup>151</sup> L'hyaluronane des kératocytes et des fibroblastes fait augmenter l'expression des MMPs dans ces cellules.<sup>206</sup> L'hydroxamate de peptidyle, un inhibiteur des MMPs, en présence de plasminogène inhibe les MMP-1, -3 et -9 qui sont activées par IL-1 $\alpha$  (interleukine  $\alpha$ ).<sup>182</sup> Le L-fucose diminue la production de MMP-9 suite à une brûlure cornéenne ce qui accélère la régénération de l'épithélium.<sup>208</sup> *In vitro*, la présence du plasminogène est nécessaire afin que les kératocytes puissent dégrader le collagène.<sup>319</sup>

**Tableau III**  
**Métallo-protéinases matricielles<sup>518</sup>**

<b>MMP</b>	<b>Noms alternatifs</b>	<b>Chromo- some</b>	<b>Substrats</b>
1	-Collagénase type 1 -Collagénase interstitielle	11q22	Collagènes (I, II, III, VII, VIII et X) ; gélatine; agrécane; sélectine; protéoglycanes; entactine; ovostatine; MMP-2; MMP-9
2	-Gélatinase A 72 kDa -Gélatinase type IV	16q13	Collagènes (I, IV, V, VII, X et XI); gélatine; élastine; fibronectine; agrécane; protéine basique de la myéline (MBP); ostéonectine; laminine; MMP-1; MMP-9; MMP- 13
3	-Stromélysine-1 -Protéoglycanase	11q23	Collagènes (III, IV, V et IX); gélatine; agrécane; perlecane; décorine; laminine; élastine; MBP; caséine; ostéonectine; ovostatine; entactine; plasminogène; IL-1 $\beta$ ; MMP-2/TIMP-2; MMP-7; MMP-8; MMP-9; MMP-13
7	-Matrilysine -Métalloprotéinase supposée ( <i>Putative metalloproteinase, PUMP</i> )	11q21	Collagènes (IV et X); gélatine; agrécane; décorine; fibronectine; laminine; entactine; élastine; caséine; transferrine; plasminogène; MBP; intégrine; MMP-1; MMP-2; MMP-9; MMP-9/TIMP-1
8	-Collagénase neutrophile	11q21	Collagènes (I, II, III, V, VII, VIII, X); gélatine; agrécane; fibronectine
9	-Gélatinase B	20q11	Collagènes (IV, V, VII, X, XIV); gélatine; entactine; agrécane; élastine; fibronectine; ostéonectine; plasminogène; MBP; IL-1 $\beta$
10	-Stromélysine-2	11q22	Collagènes (III à V); gélatine; caséine; agrécane; élastine; MMP-1; MMP-8
11	-Stromélysine-3	22q11	Caséine
12	-Métallo-élastase du macrophage	11q22	Collagène IV; gélatine; élastine; caséine; fibronectine; vitronectine; laminine; entactine; MBP; fibrinogène; fibrine; plasminogène
13	-Collagénase-3	11q22	Collagènes (I, II, III, IV, IX, X, et XIV); gélatines; plasminogène; agrécane; perlecane; fibronectine; ostéonectine; MMP-9

14	-MMP membranaire type 1	14q11	Collagènes (I à III); gélatine; caséine; fibronectine; laminine; vitronectine; entactine; protéoglycanes; MMP-2; MMP-13
15	-MMP membranaire type 2	16q12	Fibronectine; entactine; laminine; perlecane; MMP;2
16	-MMP membranaire type 3	8q21	Collagène III; gélatine; caséine; fibronectine; MMP-2
17	-MMP membranaire type 4	12q24	Inconnus
19	-RASI-1 (Nom du gène codant pour MMP-19)	12q14	Gélatine; agrécane; fibronectine
20	-Énamélysine	Inconnu	Amélogrénéine; agrécane
24	-MMP membranaire type 5	20q11	Inconnus
25	-Leucolysine	16	Pro-gélatinase A
26	-Endométase ou matrilysine-2	inconnu	Gélatine; inhibiteur protéique

### 2.3.2.1 Modulation de la réparation tissulaire

Certaines réactions observées lors de la guérison cornéenne peuvent compromettre la transparence cornéenne. Il peut parfois s'avérer utile d'inhiber ces processus de réparation tissulaire comme la formation de brouillard cornéen suite à une chirurgie photoréfractive. Certains récepteurs membranaires comme les récepteurs aux glucocorticoïdes sont présents à la surface des kératocytes ce qui permet de moduler la guérison par l'action d'agents pharmacologiques.<sup>45</sup> L'utilisation topique de diclofenac de sodium (Voltaren), un anti-inflammatoire non-stéroïdien, stimule l'activation des MMP-1, -2 et -8 par les kératocytes.<sup>406</sup> Le dérivé de la vitamine E agissant comme agent de conservation contenu dans le diclofenac de sodium topique serait responsable de cette augmentation.<sup>185</sup> Le diclofenac et le flurbiprofène, deux anti-inflammatoires non-stéroïdiens, de même que la dexaméthasone, un anti-inflammatoire stéroïdien, inhibent la prolifération des kératocytes en fonction de la dose.<sup>289</sup> L'utilisation topique

de la vitamine E suite à une kératectomie photo-réfractive (KPR) diminue l'apoptose des kératocytes chez le lapin. Une diminution de l'apoptose en chirurgie réfractive est souhaitable afin de diminuer l'activation des kératocytes responsable du brouillard cornéen post-opératoire.<sup>36</sup> La formation de brouillard cornéen est un problème occasionnel rencontré en chirurgie photoréfractive. *In vitro*, la vitamine E inhibe la synthèse de fibronectine.<sup>417</sup> La fibronectine ou la vitronectine doivent être présentes pour que les myofibroblastes contractent la matrice extracellulaire lors de la guérison.<sup>471</sup> Les polyamines sont également impliqués dans la prolifération cellulaire des kératocytes. La putrescine, la spermidine et la spermine sont des exemples de polyamines. Les polyamines jouent un rôle important dans les processus de réplication, de transcription et de translation. En plus, elles contribuent à la mort cellulaire programmée, l'apoptose.<sup>114</sup>

La réflectivité des kératocytes suite à la guérison des cornées endommagées peut amener une perte de transparence.<sup>327</sup> La mitomycine C, utilisée peu de temps et à faible concentration, ne semble pas cytotoxique et devient un agent anti-prolifératif pour les kératocytes.<sup>410</sup> La mitomycine C à 0,02% est couramment utilisée en mode peropératoire lors de KPR afin d'éviter le brouillard cornéen post-opératoire.<sup>152</sup> Des amas locaux de kératocytes activés de cornées traitées par LASIK causent un brouillard stromal.<sup>59</sup> L'interféron  $\alpha$ -2b inhibe la formation de brouillard stromal par les kératocytes de cornées de lapins traitées au KPR myopique.<sup>560</sup> Le tranilast, un anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), inhibe également cette prolifération.<sup>357</sup> Le tranilast agit en diminuant l'expression du TGF- $\beta$ 1.<sup>450</sup> La contraction des fibres de

collagène essentielle à la guérison induite par les myofibroblastes est inhibée par l'interféron  $\gamma$ .<sup>364</sup>

### 2.3.2.2 Inhibition de l'angiogénèse

Les kératocytes activés ont un rôle dans l'angiogénèse.<sup>85</sup> Les fibroblastes synthétisent les trombospondines 1, 2 et 3 lors de la guérison cellulaire.<sup>16;191</sup> Les thrombospondines 1 et 2 ont des propriétés anti-angiogéniques.<sup>16</sup> Dans les infections au virus de l'herpès simplex de type 1, la production de trombospondines 1 et 2 par les kératocytes est diminuée par le virus ce qui peut causer de la néovascularisation cornéenne.<sup>83</sup> L'endothéline 1 est également un facteur de croissance angiogénique retrouvé dans l'épithélium des cornées néovascularisées.<sup>254</sup> La rapamycine inhibe le VEGF et la substance P qui induisent la néovascularisation.<sup>259</sup> La MMP-2 est nécessaire à la création des néovaisseaux cornéens chez la souris.<sup>415</sup> Les concentrations de facteurs de croissance phospholipidiques (*phospholipidic growth factor, PLGF*) dans la cornée sont augmentées suite à une blessure. La quantité de récepteurs des PLGF est alors diminuée à la surface des kératocytes et augmentée à la surface des cellules épithéliales.<sup>505</sup> Les récepteurs de la sphingosine-1-phosphatase (*sphingosin-1-phosphatase, S1P*), de l'acide lysophosphatidique 1 (*lysophosphatidic acid 1, LPA-1*), de la LPA-3 et de la phospholipide phosphatase 1 (*lipid phosphate phosphatase 1, LPP1*) font partie de la famille des récepteurs des PLGF. Les molécules de la LPA et de la S1P sont impliquées dans la régulation des courants ioniques cellulaires du calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et du chlore ( $\text{Cl}^-$ ) des kératocytes par l'action de ces récepteurs.<sup>506</sup> La LPA et une stimulation hyposmotique activent l'efflux de  $\text{Cl}^-$ , ce qui permet d'éviter l'éclatement de la

cellule.<sup>513</sup> L'aquaporine 1, une protéine membranaire permettant à l'eau d'entrer sélectivement, se retrouve sur la membrane plasmique des kératocytes.<sup>179,518</sup> Les kératocytes ont également des canaux épithéliaux à sodium qui sont régulés par les corticostéroïdes minéraux comme l'aldostérone.<sup>317</sup> Les courants ioniques déclenchés lors de la guérison sont nécessaires à la contraction de la matrice par les kératocytes et à leur motilité.

### 2.3.3 Mobilité

Lorsque les kératocytes sont activés en fibroblastes ou myofibroblastes, ils expriment la molécule S100A4, une protéine liant le calcium.<sup>409</sup> La mobilité des fibroblastes et des myofibroblastes est engendrée par une augmentation du calcium intracellulaire ce qui produit une force de contraction.<sup>12;111</sup> Le calcium est également impliqué dans les changements d'adhérence nécessaire à la motilité.<sup>112</sup> Chez les poissons, la vitesse de déplacement des fibroblastes de l'épiderme augmente avec la température.<sup>404</sup>

### 2.3.4 Réactions aux facteurs de croissance

L'action des kératocytes lors du processus de réparation tissulaire est influencée par les facteurs de croissance de la famille des TGF- $\beta$  et les autres facteurs de croissance comme les FGF-1 et 2.

### 2.3.4.1 Famille des TGF- $\beta$

Les kératocytes expriment les récepteurs de la famille des TGF- $\beta$ .<sup>355</sup> *In vitro*, les kératocytes activés produisent des tissus fibreux (cicatrices) sous l'influence du TGF- $\beta$ 2 libéré par les cellules de l'épithélium lorsque la membrane basale est brisée. Sans bris de la membrane, les kératocytes se répliquent uniquement pour compenser le tissu perdu.<sup>459</sup> TGF- $\beta$ 1 et 2 ont la capacité de moduler l'activité des kératocytes au bord de la lamelle créée lors d'un LASIK.<sup>210</sup> TGF- $\beta$ 1 inhibe la prolifération des kératocytes, alors que PDGF et EGF (facteur de croissance épithélial) la stimulent *in vitro*.<sup>176</sup> Toutefois, le TGF- $\beta$ 1 induit la différenciation des kératocytes en myofibroblastes. Cette réaction implique une synergie avec le PDGF et les récepteurs de la fibronectine.<sup>218</sup> Le EGF et le TGF- $\beta$  1 induisent la libération de EMMPRIN.<sup>151</sup> Chez les lapins, les kératocytes se transforment également en myofibroblastes sous l'influence du facteur de croissance fibroblastique 2 (FGF2) et du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) mais à un niveau moindre que lors de l'effet du TGF- $\beta$ 1.<sup>220</sup> Le PDGF agit comme agent mitogène pour les fibroblastes.<sup>104</sup> L'insuline induit la prolifération des kératocytes *in vitro* sans différenciation en d'autres phénotypes.<sup>339</sup> TGF- $\beta$ 1 stimule la formation de brouillard cornéen par les kératocytes dans des cornées de lapins traitées par PRK.<sup>541</sup>

### 2.3.4.2 Autres facteurs de croissances

Les FGF-1 et 2 et l'héparine transforment les kératocytes et les myofibroblastes en fibroblastes.<sup>294</sup> Le FGF-2 stimule l'expression des sulfates de kératane par les kératocytes.<sup>287</sup> Les kératocytes formant les cicatrices expriment le facteur de croissance

vasculaire endothéliale (VEGF).<sup>379</sup> La libération de l'IL-1  $\alpha$  et  $\beta$  par l'épithélium provoquent la sécrétion de HGF et KGF par les kératocytes.<sup>519</sup> Le HGF et le KGF ont des rôles opposés dans la guérison oculaire. Le HGF ralentit la réépithélialisation alors que le KGF l'inhibe. Le HGF induit la différenciation en myofibroblastes, le KGF la diminue.<sup>69</sup> Le FGF basique et la saporine limitent la prolifération des kératocytes.<sup>515</sup> Le facteur d'activation plaquettaire (PAF) diminue l'adhésion des cellules épithéliales et augmentent l'apoptose des kératocytes lors de guérison cornéenne.<sup>73</sup> Les kératocytes repeuplant une zone d'apoptose suite à un débridement de l'épithélium ne sont pas des myofibroblastes; ils sont le résultat de la prolifération des kératocytes adjacents transformés en fibroblastes.<sup>571</sup> L'endothéline 1 induit l'apoptose des kératocytes.<sup>540</sup> La fibronectine augmente la migration des fibroblastes alors que la ténascine l'inhibe.<sup>14</sup>

### 2.3.5 Rôle dans l'inflammation et dans l'immunité

La cyclo-oxygénase 1 (COX-1) est présente dans toutes les couches cellulaires de la cornée normale incluant l'épithélium, le stroma et l'endothélium et COX-2, uniquement dans les kératocytes. Lors d'un traumatisme débridant l'épithélium, les cellules épithéliales au bord de la blessure expriment la COX-2 et le niveau de COX-1 demeure inchangé.<sup>12</sup> Le système d'activation du complément existe dans le stroma cornéen.<sup>42</sup> La stimulation des kératocytes par le facteur de nécrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) augmente l'ARNm de la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1), l'expression de l'ICAM-1 à la surface des cellules et l'adhésion des neutrophiles aux kératocytes.<sup>256</sup> Le PDGF, le EGF, le TGF- $\alpha$ , le FGF acide, le IGF-I et le TGF- $\beta$ 1 stimulent le

chimiotactisme des kératocytes *in vitro*.<sup>13</sup> La dexaméthasone inhibe la phagocytose des kératocytes.<sup>318;428</sup>

*In vitro*, la synthèse de la chémokine ENA 78 (*Epithelial-cell-derived Neutrophil-activating peptide 78*) est stimulée par les cellules épithéliales et les kératocytes en présence de l'interleukine 1  $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) et du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Les kératocytes produisent la protéine chimotactique granulocytaire 2 (GCP-2) lorsque mis en contact avec l'IL-1 $\alpha$ .<sup>137;564</sup> Les kératocytes produisent la chémokine IP-10 (*IFN-induced protein of 10 kDa*) sous l'action de l'IL-1 $\alpha$ , du TNF- $\alpha$ , ou de IFN-gamma. La synthèse des chémokines I-TAC (*IFN-inducible T-cell alpha-chemoattractant*) et MIG (*Monokine induced by IFN-gamma*) requière la co-stimulation de IFN- $\gamma$  avec l'IL-1 $\alpha$  ou TNF- $\alpha$ . Ce processus montre que la libération de certaines chémokines est contrôlée par plusieurs autres médiateurs.<sup>305</sup>

Les kératocytes sécrètent de l'interleukine 8 lors de kératite lamellaire diffuse (*diffuse lamellar keratitis*, DLK), une réaction inflammatoire stromale, induite dans une cornée de lapin après un LASIK.<sup>18</sup> La libération d'IL-1 par les cellules épithéliales lors de LASIK produit une DLK chez l'humain.<sup>529</sup> D'autre part, IL-1 est également un médiateur impliqué dans l'apoptose.<sup>526</sup> L'interleukine-10 (IL-10) est sécrétée par les kératocytes et les neutrophiles lors d'infection oculaire.<sup>85</sup> Chez les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde, les kératocytes sécrètent de l'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ce qui modifie la production des MMP causant des dommages cornéens collagénolytiques.<sup>388</sup> *In vitro*, IL-6 n'affecte pas la dégradation du

collagène par les kératocytes, toutefois IL-1 $\alpha$  et TNF- $\alpha$ , l'augmentent.<sup>343</sup> IL-6 stimule la synthèse du collagène et inhibe la production de MMP-2 chez des patients ayant subi un KPR.<sup>293</sup> La production d' IL-6 par les kératocytes est augmentée par IL-1 $\alpha$  et la TNF- $\alpha$ .<sup>93</sup> IL-1 $\alpha$  et TNF- $\alpha$  provoquent la libération de IL-8 par les kératocytes.<sup>92</sup> Lors de bris épithéliaux, IL-1 $\alpha$  et TNF- $\alpha$  induisent les kératocytes à libérer des chémokines attirant les cellules inflammatoires dans le stroma.<sup>197</sup> Le TNF- $\alpha$  modifie la connexine 43 des jonctions gap ce qui inhibe la communication entre les kératocytes.<sup>183</sup>

Les kératocytes sécrètent l'éotaxine. Cette chémokine attire les éosinophiles dans le stroma cornéen sous l'action de IL-4,<sup>145</sup> IL-13 et de TNF- $\alpha$ .<sup>255</sup> IL-4 inhibe la production de IL-8 engendrée par le TNF- $\alpha$  pour produire de la RANTES (*Regulated on Activation Normal T Expressed and Secreted*), une cytokine attirant sélectivement les lymphocytes T sensibilisés et les monocytes.<sup>470</sup>

Les kératocytes et les cellules épithéliales expriment l'aldéhyde déshydrogénase humaine 3A1 (ALDH3A1) qui détruit les composés dommageables produits par la peroxydation des lipides induite par les rayons ultra-violets.<sup>366</sup> La ALDH3A1 protège également les cellules épithéliales en prolongeant leur cycle cellulaire.<sup>367</sup> Les kératocytes contiennent des enzymes solubles telle que la transkétolase (TKT) et l'aldéhyde déshydrogénase de classe 1 (ALDH1) pour contrôler leur transparence comme le cristallin.<sup>217</sup> *In vitro*, les cultures de kératocytes stimulées par les lipopolysaccharides (LPS) et les cytokines induisent l'expression de la synthétase-2 de l'oxyde nitrique (NOS-2) ce qui produit de l'oxyde nitrique, un médiateur des réactions

inflammatoires.<sup>105</sup> L'exposition répétée aux rayons UVB produit une accumulation d'oxyde nitrique, de peroxydite et de lipides peroxydés.<sup>71</sup>

La bradykinine libérée présente dans les larmes des patients souffrant d'allergie oculaire induit la prolifération des kératocytes *in vitro*.<sup>75</sup> Des cellules dendritiques, cellules présentatrices d'antigènes, sont présentes dans toutes les couches du stroma dans un modèle murin (espèces BALB/c, C57BL/6 et C3H).<sup>181</sup> Les kératocytes du stroma cornéen des souris agissent en cellules présentatrices d'antigènes face aux lymphocytes T (CD4 et CD8) suggérant un rôle des kératocytes dans la réponse immunitaire cellulaire et inflammatoire du stroma, analogue à celui observé lors d'une kératite herpétique stromale.<sup>430</sup>

### 2.3.6 Interactions avec l'épithélium

Les interactions entre le stroma et l'épithélium sont importantes dans le développement et l'homéostasie de la cornée. Les kératocytes sécrètent le facteur de croissance hépatocytaire (HGF) et le facteur de croissance kératinocytaire (KGF) qui modulent la prolifération, la motilité, la différenciation de l'épithélium tout en accomplissant d'autres fonctions.<sup>528</sup>

L'épithélium influence la production de certaines molécules par les kératocytes. *In vitro*, les kératocytes en l'absence de cellules épithéliales synthétisent de la tropoélastine. L'épithélium inhiberait la production de tropoélastine par les kératocytes par un mécanisme inconnu dans la cornée normale. La cornée des vertébrés ne contient

aucune fibre élastique.<sup>207</sup> Certains nerfs cornéens forment des invaginations dans le cytoplasme de kératocytes.<sup>337</sup>

L'annexine II, présente à la surface des kératocytes, aiderait la guérison épithéliale.<sup>302</sup> Les sous-types de connexines varient en fonction de la localisation dans la cornée, centrale ou périphérique, et du type cellulaire. Les connexines 26 et 43 se retrouvent sur toutes les cellules basales de l'épithélium. La connexine 26 est présente sur les couches intermédiaires de l'épithélium. Les kératocytes expriment la connexine 43. La connexine 30 est exprimée dans les cellules épithéliales périphériques et disparaît en s'approchant de la cornée centrale. La connexine 31.1 se localise à la surface des cellules épithéliales superficielles. Ce phénomène implique un système de communication spécialisé selon la région cornéenne concernée.<sup>269</sup>

## 2.4 Densités de kératocytes

Même si la densité de kératocytes diminue en se dirigeant vers le stroma postérieur, la densité volumétrique des kératocytes est plus élevée dans le stroma postérieur et la plus faible dans le stroma moyen. La densité volumétrique exprime ici le volume cellulaire sur le volume total échantillonné au microscope confocal. La densité volumétrique est donc un coefficient qui tient compte de la morphologie cellulaire des cellules échantillonnées.<sup>177</sup> L'expansion volumétrique causée par l'œdème cornéen peut créer un artéfact optique simulant une perte apparente de la densité de kératocytes observée à l'aide du microscope confocal.<sup>128</sup> La densité de kératocytes varie d'une étude à l'autre. Certaines études expriment les densités dans le plan considéré en cellules/ mm<sup>2</sup>;

d'autres études extrapolent les résultats planaires pour les exprimer en cellules/mm<sup>3</sup>. Dans ce dernier cas, il faut estimer la profondeur de champ caractéristique de l'appareil utilisé afin d'extrapoler les résultats en mm<sup>3</sup>.<sup>307</sup>

Selon une étude sur 74 yeux de 43 sujets normaux, la densité antérieure s'élève à 1005,02 +/- 396,86 cellules/mm<sup>2</sup>; la densité postérieure, à 654,32 +/-147,09 cellules/mm<sup>2</sup>.<sup>499</sup> La densité moyenne de toute l'épaisseur cornéenne est de 20 522 +/- 2981 cellules/mm<sup>3</sup> dans une étude sur 70 sujets de 10 à 80 ans.<sup>370</sup> La densité de kératocytes dans le stroma antérieur et le stroma postérieur diminue avec l'âge.<sup>33</sup> Le taux de diminution est de 0,48% par an pour le stroma antérieur et de 0,22% par an pour la densité du stroma postérieur.<sup>194</sup> Le taux de diminution annuel de la densité de kératocytes sur toute l'épaisseur est de 0,45% selon une autre étude.<sup>370</sup> Ce taux s'apparente au taux de diminution de 0,3% de l'endothélium. L'analyse de 49 yeux provenant de 31 sujets différents donne une densité postérieure à la membrane de Bowman de 24 320 +/-6740 cellules/mm<sup>3</sup>, une densité du stroma moyen de 11 610 +/- 4290 cellules/mm<sup>3</sup> et une densité antérieure à la membrane de Descemet de 18 850 +/- 4610 cellules/mm<sup>3</sup>.<sup>33</sup> La densité de kératocytes ne semble pas varier en fonction de l'âge ou de l'œil utilisé selon une étude moins récente effectuée sur 240 yeux de 120 sujets.<sup>194</sup> La cornée supérieure présente la plus forte densité par rapport aux trois autres quadrants périphériques.<sup>326</sup> La densité des kératocytes augmente chez les patients prenant des suppléments d'acides aminés pendant 15 jours avant une chirurgie de cataracte comparativement au groupe témoin.<sup>483</sup> Le tableau IV résume les principales études faites en zone centrale dans les cornées normales humaines.

**Tableau IV**  
**Densités des kératocytes chez l'humain**

Étude	Année	Nombre d'yeux	Unités	Densité du stroma			
				Antérieur	Moyen	Postérieur	Entier (moyenne)
Berlau <sup>33</sup>	2002	49	c/mm <sup>3</sup>	24 320	11 610	18 850	13 200
Hahnel <sup>177</sup>	2000	3	c/mm <sup>3</sup>	26 100	18 500	14100	ND
Mustonen <sup>340</sup>	1998	58	c/mm <sup>2</sup>	1058	ND	771	ND
Hollingworth <sup>194</sup>	2001	240	c/mm <sup>2</sup>	1037	ND	571	ND
Patel <sup>370</sup>	2001	70	c/mm <sup>3</sup>	28 838	19 241	19 947	20 522
Vanathi <sup>499</sup>	2003	74	c/mm <sup>2</sup>	1005,02	ND	654.32	ND

ND, non disponible

## 2.5 Apoptose

L'apoptose est une mort cellulaire programmée active. Ce processus permet à la cellule concernée de diminuer de volume et d'atrophier ses organelles pour finalement les inclure dans des vésicules. La séparation entre le compartiment intra et extracellulaire conservée évite l'inflammation et les cicatrices dans le tissu. Les cellules environnantes peuvent ensuite phagocyter les vésicules lors de la lyse de la cellule. Le but régulateur de l'apoptose permet de détruire certaines cellules isolées sans dommage aux tissus contrairement à la nécrose où la mort cellulaire est aléatoire et passive. L'apoptose est réglée par plusieurs gènes formant des systèmes différents.<sup>101</sup> Les activateurs de l'apoptose sont nombreux (voir tableau V). Chez la souris, les larmes sécrétées par les glandes lacrymales externe et interne contiennent des composés qui provoquent l'apoptose des kératocytes.<sup>563;564</sup> La mitomycine C en forte concentration provoque l'apoptose des kératocytes par le métabolisme des caspases 8 et 9.<sup>244</sup> La réponse engendrée par la mitomycine C est liée à la dose.<sup>539</sup> L'apoptose des kératocytes est

accentuée dans les cornées avec kératocône.<sup>431</sup> Ce phénomène sera discuté plus loin. L'utilisation topique de la vitamine E suite à une chirurgie réfractive (KPR) diminue l'apoptose des kératocytes.<sup>36</sup> Le zinc à concentration très élevée prévient l'apoptose des kératocytes suite à un KPR.<sup>257</sup> L'apoptose est provoquée par la dexaméthasone.<sup>45</sup> L'apoptose induite par les rayons UV est engendrée par le système ligand Fas/Fas.<sup>383</sup> La protéine ligand Fas est absente des kératocytes. Le Fas, le Bax, Bcl-2 Bcl-XL et ICE sont exprimés par les kératocytes.<sup>527</sup> La libération d'IL-1 induit la production de Fas.<sup>323</sup> La protéine Bcl-2 se retrouve dans le noyau des kératocytes.<sup>543</sup> Le gène p53 mène à l'apoptose chez les kératocytes.<sup>508</sup>

**Tableau V**  
**Médiateurs de l'apoptose<sup>101</sup>**

<b>Activation de l'apoptose</b>	<b>Inhibition de l'apoptose</b>
Cytokines (TNF, IL-1, TGF- $\beta$ )	Facteurs de croissance
Fas ligand	Hormones
Absence de facteurs de croissance	Matrice extra-cellulaire
Perte de la matrice extra-cellulaire	Zinc
Augmentation Ca <sup>2+</sup> intracellulaire	Protéines virales
Glucocorticoïdes	
Infections virales	
Drogues anti-mitotiques	
Lésions génomiques	
Choc thermique	
Toxines	
Oxydants	
Irradiations	
Médicaments	

## 2.6 Toxicité

Une exposition répétée de cornées de lapins albinos aux rayons ultraviolets fait augmenter la production et l'accumulation d'hyaluronane. Ce traitement augmente la résistance à l'apoptose des kératocytes repeuplant le stroma après les premières expositions.<sup>382</sup>

La toxicité des médicaments et solutions ophtalmiques à l'égard des kératocytes varient selon les types de produits. L'ofloxacin, la norfloxacin et la ciprofloxacine, des antibiotiques de la classe des fluoroquinolones, ont un potentiel cytotoxique envers les kératocytes.<sup>384;428</sup> La tobramycine, un antibiotique de la classe des aminoglycosides, ne cause aucune toxicité.<sup>428</sup> La doxycycline, un antibiotique de la classe des tétracyclines, cause la mort des kératocytes.<sup>445</sup> Les solutions multi-usages pour lentilles cornéennes inhibent les jonctions gap des kératocytes en agissant sur la connexine 43.<sup>462</sup> *In vitro*, les antiviraux montrent une toxicité reliée à la concentration du médicament.<sup>331</sup> La tétracaïne est plus toxique que la proparacaïne *in vitro* pour les kératocytes. Cette toxicité est dépendante de la dose et du temps d'exposition.<sup>330</sup>

## Chapitre 3 Effets du port de lentilles cornéennes sur le stroma

### 3.1 Kératocytes

Le port quotidien de lentilles cornéennes hydrogels n'affecte pas la densité totale moyenne de kératocytes en zones centrale ou temporale après plus de 10 ans de port.<sup>371</sup>

Le port de lentilles perméables aux gaz stimule la prolifération des kératocytes lors du port continu chez les lapins.<sup>262</sup> Des lentilles cornéennes souples portées continuellement durant 6 mois causent uniquement une diminution de la densité postérieure de kératocytes. Cette diminution ne serait pas attribuable à l'œdème ou à l'hypoxie mais à la présence physique de la lentille. En effet, la diminution observée (14%) est identique que la lentille cornéenne ait une faible (Acuvue 2) ou une haute transmissibilité en oxygène (PureVision).<sup>127</sup> Cependant, le port de lentilles souples à faible transmissibilité en oxygène au cours d'une nuit entière cause de l'œdème diminuant la densité apparente de kératocytes.<sup>128</sup> Le port prolongé de lentilles cornéennes souples hydrogels diminue les densités antérieures et postérieures de kératocytes en zone centrale.<sup>215</sup> Le port continu de lentilles cornéennes silicone-hydrogel pendant 12 mois chez l'humain diminue la densité de kératocytes en zone centrale dans le stroma postérieur alors que le port continu de lentilles perméables aux gaz pendant 12 mois diminue la densité de kératocytes en zone centrale dans le stroma antérieur et moyen.<sup>223</sup> Suite à l'insertion de lentilles cornéennes souples, les kératocytes montrent des points de réflectivité plus intense dans le noyau pour une période d'environ 30 minutes. L'accumulation de gaz carbonique et d'acide lactique causée par le manque d'oxygène produirait des changements métaboliques visibles à la microscopie confocale.<sup>230</sup>

### 3.2 Nerfs cornéens

Le port prolongé de lentilles cornéennes souples hydrogels et silicone hydrogels n'affecte pas la morphologie des nerfs cornéens telle qu'examinée à la microscopie confocale.<sup>359</sup> De plus, le port quotidien de lentilles cornéennes hydrogels n'affecte pas la densité des fibres nerveuses en zones centrale ou temporale après plus de 10 ans de port.<sup>371</sup> Aucune étude à la microscopie confocale n'a évalué spécifiquement l'effet des lentilles cornéennes perméables aux gaz sur la densité et la morphologie des nerfs cornéens.

### 3.3 Épaisseur

L'épaisseur de la cornée centrale mesurée avec le pachymètre à ultrasons DGH est diminuée chez des porteurs de lentilles cornéennes souples (diminution de 22  $\mu\text{m}$ ) ou rigides perméables aux gaz (diminution de 24  $\mu\text{m}$ ).<sup>52</sup> L'épaisseur cornéenne centrale et périphérique évaluées à l'aide du topographe Orbscan II sont diminuées par le port de lentilles cornéennes sans distinction du type de lentilles.<sup>284</sup> Avec le topographe Orbscan II, Myrowitz et al. différencient le type de lentilles et montrent une diminution de 37  $\mu\text{m}$  de l'épaisseur centrale uniquement chez les porteurs de lentilles rigides perméables aux gaz (19 ans de port en moyenne) et aucune différence chez les porteurs de lentilles cornéennes souples (16 ans de port en moyenne).<sup>341</sup> Yenziad et al ont montré que le port quotidien de lentilles cornéennes souples et perméables aux gaz chez les nouveaux porteurs fait augmenter l'épaisseur cornéenne en zones centrale et périphériques au cours du premier mois de port pour ensuite, faire diminuer l'épaisseur cornéenne à 6 mois.<sup>547</sup>

## Chapitre 4 Techniques d'examen du stroma cornéen

### 4.1 Microscopie confocale

La structure des tissus transparents est invisible en microscopie photonique optique car les couches en avant et au-delà du point focal créent de l'interférence. Les structures transparentes deviennent visibles en microscopie confocale. La lumière projetée sur la cornée passe à travers une lentille qui condense le faisceau afin d'éclairer un point focal précis. Pour éliminer la diffusion de la lumière, une petite zone de la cornée est éclairée. Dans les dernières années, le microscope *Confoscan2* (Nidek Inc, Greenboro, NC, USA) et le microscope confocal *Tandem* (Tomey Corporation, Cambridge, MA, USA) étaient disponibles pour la visualisation de la cornée. Avec le *Confoscan2*, le système de projection lumineuse en forme de fente est conjugué à une autre fente recueillant l'image de la cornée. La rotation simultanée des deux fentes permet d'éliminer la lumière provenant des couches adjacentes hors foyer.<sup>351</sup> Avec le microscope confocal *Tandem*, la lumière est filtrée grâce à un disque rotatoire contenant des ouvertures circulaires.<sup>307</sup> Les fentes du *Confoscan2* et les ouvertures circulaires du microscope *Tandem* sont de formes et de grandeurs différentes ce qui donne des images uniques à chaque instrument. Les caractéristiques des images de chaque instrument sont discutées au chapitre 10. Le *Confoscan2* a été utilisé dans le présent projet. Peu importe l'appareil utilisé, les images obtenues à la microscopie confocale sont des vues de face de coupes cornéennes parallèles à la surface épithéliale. De la surface antérieure vers la surface postérieure, il est possible d'observer les cellules épithéliales. Un plexus nerveux se retrouve entre les cellules basales. Les noyaux cellulaires des kératocytes sont visibles sur fond noir dans le stroma ainsi que des fibres nerveuses. Puis, les images de

l'endothélium sont comparables à la microscopie spéculaire.<sup>275</sup> Selon l'appareil utilisé, la profondeur de champ peut varier. Il est important d'en tenir compte dans l'expression quantitative des calculs de densités de kératocytes.<sup>307</sup> La qualité des images peut être évaluée en calculant le contraste des cellules présentes dans les images. Le contraste se calcule en divisant la différence entre l'intensité des noyaux de kératocytes et l'intensité immédiate autour des kératocytes par l'intensité immédiate autour des kératocytes ( $C = \frac{I_n - I_a}{I_a}$ ,  $c$ =contraste,  $I_n$ =intensité des noyaux de kératocytes et  $I_a$ =intensité autour des kératocytes). Ainsi, la qualité des images peut être comparée d'un instrument à l'autre et d'une étude à l'autre.

La microscopie confocale est un outil diagnostique efficace et rapide pour détecter différentes maladies cornéennes. Les kystes formés dans la stroma par une kératite à *acanthamoeba* peuvent être observés au microscope confocal, ce qui permet de confirmer le diagnostic.<sup>47;231</sup> Les cas subtils du syndrome irido-cornéen endothélial (ICE) sont détectables avec cet appareil.<sup>153;435</sup>

Le microscope confocal peut être utilisé pour mesurer l'épaisseur de la cornée. Des tests de validation effectués avec des lentilles cornéennes en PMMA d'épaisseur connue donnent une erreur de +/- 1,0  $\mu\text{m}$ .<sup>209</sup> La microscopie confocale permet également de bien visualiser l'endothélium cornéen. Les densités endothéliales de cornées normales sont similaires, qu'elles aient été obtenues avec des microscopes spéculaires avec et sans contact ou confocal.<sup>184;246</sup>

## 4.2 Pachymétrie

L'épaisseur de la cornée peut être mesurée avec un biomicroscope à ultrasons, un pachymètre optique ou à ultrasons, le topographe Orbscan II, le topographe Pentacam, un interféromètre à cohérence partielle, un tomographe à cohérence optique, un microscope spéculaire ou confocal. Le pachymètre à ultrasons est l'instrument de référence en la matière. Le temps requis à l'onde ultrasonore pour atteindre la surface postérieure de la cornée et revenir permet de déduire l'épaisseur du tissu grâce à la vitesse connue du son dans la cornée. L'interval de confiance à 95% intra-observateur est de 0,95-0,97 et inter-observateur, de 0,89-0,95.<sup>314</sup> Un minimum de trois mesures au pachymètre à ultrasons seraient nécessaires afin de bien estimer l'épaisseur centrale de la cornée.<sup>403</sup> Pour le topographe Orbscan II, cette valeur est de 2.<sup>80</sup> Selon Marsich et al., la répétabilité du topographe Orbscan II est meilleure que celles du pachymètre à ultrasons et du pachymètre optique.<sup>298</sup> Le pachymètre à ultrasons (PAU) est comparable au pachymètre optique.<sup>158;414</sup> Lorsque l'instrument de référence devient le biomicroscope à ultrasons (BAU), les mesures du BAU et du PAU sont bien corrélées, mais différent de celles du pachymètre optique.<sup>48;381</sup> Le topographe Orbscan sous-estime l'épaisseur cornéenne centrale de 25,9 à 33  $\mu\text{m}$  avec un facteur acoustique de 0,92 comparativement au topographe Pentacam.<sup>58;261</sup>

Le tableau VI résume les principales études comparatives entre le Orbscan et la PAU. Les différences d'épaisseur entre les deux appareils varient de 9 à 83  $\mu\text{m}$  selon les études. Il n'y a aucune différence significative entre les mesures obtenues par 4 techniques différentes pour mesurer l'épaisseur centrale de cornées normales (la

pachymétrie à ultrasons, le topographe Orbscan II, le microscope confocal et le biomicroscope à ultrasons).<sup>216</sup> L'épaisseur centrale mesurée à la pachymétrie à ultrasons et au topographe Orbscan II est semblable chez des cornées normales lorsque le facteur de correction linéaire du topographe est activé (valeur recommandée du fabricant de 0,92).<sup>135;157;347;486</sup> La valeur du facteur de correction linéaire calculé selon les résultats de la présente étude est de 0,945. D'autres évaluations de ces deux instruments utilisés dans les mêmes conditions démontrent une surestimation du topographe par rapport au pachymètre à ultrasons.<sup>48;72;160;545</sup> Dans les cornées avec kératocône, les valeurs mesurées par ces deux instruments sont identiques lorsque le facteur de correction linéaire est désactivé (valeur de 1).<sup>157</sup> Pour les patients ayant subi une chirurgie réfractive (KPR, LASIK), les valeurs du topographe Orbscan II sont diminuées de 6 à 143  $\mu\text{m}$  selon la présence ou non de brouillard cornéen.<sup>43;48;72;116;135</sup> Par ailleurs, le topographe Orbscan II surestime les valeurs d'épaisseur périphérique à 1,2 mm et 3 mm du centre, même après correction par le facteur linéaire.<sup>164</sup> L'épaisseur centrale cornéenne de sujets normaux mesurée au pachymètre à ultrasons est 20  $\mu\text{m}$  plus épaisse que les valeurs de l'interféromètre à cohérence partielle ou du topographe Orbscan II.<sup>399</sup> Le microscope spéculaire avec contact surestime l'épaisseur cornéenne centrale comparativement à la PAU et au BAU.<sup>472</sup> D'autres études comparant le microscope spéculaire sans contact à la PAU et au topographe Orbscan II montrent une sous-estimation des valeurs<sup>48;465</sup> alors qu'une autre étude avec un échantillon de taille plus petite (faible puissance) effectuée avec les mêmes instruments ne note aucune différence significative.<sup>349</sup> Le tomographe à cohérence optique (OCT3) produit des mesures d'épaisseur centrale comparables à celles du topographe Orbscan II et du PAU.<sup>141</sup> Dans les cornées avec kératocône, le topographe Orbscan II donne des valeurs

d'épaisseur centrale plus petites que celles du microscope spéculaire sans contact et du PAU.<sup>232</sup> En général, le topographe Orbscan II comparé à la PAU donne des valeurs sur-estimées (9 à 83  $\mu\text{m}$ ) pour les cornées normales et des valeurs sous-estimées (13 à 29  $\mu\text{m}$ ) pour les cornées minces lorsque le facteur de correction acoustique n'est pas utilisé.<sup>64</sup> Le topographe Orbscan II donne deux valeurs centrales d'épaisseur : une première au point le plus mince et une seconde à l'apex cornéen. Il n'existe aucune différence statistique entre ces deux valeurs chez une cornée normale.<sup>263</sup> Il existe une variation diurne de l'épaisseur cornéenne.<sup>48;268</sup>

Une équipe a développé un indice, l'indice kératocônique, pour mesurer objectivement l'amincissement cornéen. L'indice kératocônique (KI) est le rapport entre la moyenne de l'épaisseur périphérique mesurée à quatre points situés à 2,5 mm du centre cornéen (PCT) sur l'épaisseur cornéenne la plus faible (TCT). Ce rapport est plus élevé dans les cornées avec kératocône par rapport aux tissus normaux.<sup>23</sup>

**Tableau VI**  
**Comparaison entre le Orbscan II et PAU**

<b>Étude</b>	<b>Année</b>	<b>Nombre d'yeux</b>	<b>Pachymétrie normale</b>	<b>Pachymétrie suite à chirurgie réfractive</b>
Boscia <sup>43</sup>	2002	6	Aucune différence*	Non disponible (ND)
Chakrabarti <sup>72</sup>	2001	131	Orbscan > par 28 $\mu\text{m}$	Orbscan < par 13 $\mu\text{m}$
Fakhry <sup>135</sup>	2002	20	Aucune différence*	ND
Giraldez-Fernandez <sup>160</sup>	2002	92	Orbscan > par 9 $\mu\text{m}$	ND
Gonzalez-Méijome <sup>164</sup>	2003	24	Orbscan > par 48 $\mu\text{m}$	ND
Guarnieri <sup>173</sup>	2002	45	Orbscan > par 15 $\mu\text{m}$	Orbscan < par 17 $\mu\text{m}$
Iskander <sup>205</sup>	2001	1089	Orbscan < par 18,4 $\mu\text{m}^*$	Orbscan < par 50,1 $\mu\text{m}^*$
Javaloy <sup>216</sup>	2004	50	Aucune différence*	Orbscan < par 17,6 $\mu\text{m}^*$
Marsich <sup>298</sup>	2000	20	Orbscan > par 54 $\mu\text{m}$	ND
Modis <sup>322</sup>	2001	34	Orbscan > par 22 $\mu\text{m}$	ND
Naroo <sup>345</sup>	2000	16	Orbscan > par 83 $\mu\text{m}$	ND
Nichols <sup>349</sup>	2003	25	Orbscan > par 40 $\mu\text{m}$	ND
Prisant <sup>390</sup>	2003	214	Orbscan < par 13 $\mu\text{m}^*$	Orbscan < par 29 $\mu\text{m}$
Susuki <sup>463</sup>	2003	216	Aucune différence*	ND
Touzeau <sup>486</sup>	2001	50	Aucune différence*	ND
Wong <sup>536</sup>	2002	74	Aucune différence*	ND
Yaylali <sup>545</sup>	1997	51	Orbscan > par 23-28 $\mu\text{m}$	ND

\*Facteur acoustique utilisé lors de l'étude concernée

### 4.3 Topographie

La topographie cornéenne est l'outil le plus adéquat pour diagnostiquer un kératocône.<sup>17;22;277;395;401</sup> La topographie permet de détecter des kératocônes sous-cliniques, les kératocônes frustes, qui passeraient inaperçus par d'autres méthodes.<sup>17</sup> Plusieurs topographes différents existent sur le marché. La reproductibilité et la répétabilité varient d'un topographe à l'autre.<sup>79</sup> Le topographe Orbscan II permet d'évaluer les surfaces antérieure et postérieure de la cornée.<sup>285</sup> Ce topographe utilise le système des disques de Placido couplés à une fente lumineuse en mouvement pour analyser la réflexion de la lumière à travers les larmes par la cornée.<sup>50</sup> Le patient doit fixer une lumière rouge située au centre des 40 anneaux des disques de Placido. Une fente lumineuse de 12,5 mm par 0,30 mm, placée à un angle de 45°, effectue un premier passage en provenance de la droite sur la cornée. Un deuxième passage est effectué par la gauche. Chaque temps de passage de 0,7 seconde permet d'enregistrer 20 images. Le topographe Orbscan II permet de mesurer à la fois l'élévation et la courbure des surfaces antérieure et postérieure de la cornée, la profondeur de la chambre antérieure, l'angle kappa, le diamètre pupillaire, les valeurs de kératométrie simulées sur 3 et 5 mm de même que la pachymétrie de toute la surface cornéenne incluant le point le plus mince.<sup>50</sup> La carte d'élévation des surfaces antérieure et postérieure, la carte kératométrique axiale ou tangentielle et la carte de l'épaisseur sont les cartes plus utilisées en mode d'affichage parmi plus de 30 choix possibles. Les valeurs de profondeur de la chambre antérieure de l'Orbscan II correspondent aux mesures prises au biomètre à ultrasons.<sup>21</sup> Les valeurs de profondeur de la chambre antérieure peuvent être utilisées pour identifier les kératocônes frustes qui progressent lors des examens de

suivi.<sup>277</sup> De plus, le topographe Orbscan II procure des informations fiables et précises sur la forme et l'épaisseur de la cornée avec kératocône.<sup>22;286</sup> Il est un outil indispensable pour évaluer les patients avec des risques élevés de développer une ectasie après une chirurgie réfractive.<sup>401</sup> La carte d'élévation antérieure donnée par le topographe a été validée à l'aide d'objets en PMMA de formes connues.<sup>63</sup> Les cartes topographiques tangentiels basées sur des rayons de courbure instantanés sont plus sensibles pour détecter des kératocônes que les cartes axiales basées sur des rayons de courbure ayant un point de référence.<sup>393</sup> La plus haute sensibilité et spécificité pour détecter les kératocônes à l'aide de la carte d'élévation antérieure et postérieure sont obtenues avec l'échelle de couleur de 10  $\mu\text{m}$  et 20  $\mu\text{m}$  respectivement.<sup>475</sup> Certains facteurs peuvent faire varier la topographie cornéenne. Les courbures antérieure et postérieure de la cornée mesurées à l'aide du topographe Orbscan II deviennent plus cambrées lors d'un myosis pharmacologique comparativement à une mydriase pharmacologique. La contraction du corps ciliaire par l'agent miotique induirait une force sur l'éperon causant l'augmentation de courbures de la cornée.<sup>413</sup>

## Chapitre 5 Kératocône

### 5.1 Description

Le kératocône est une ectasie bilatérale non inflammatoire de la cornée accompagnée d'un amincissement. La déformation cornéenne induit une augmentation de la courbure cornéenne créant de la myopie et de l'astigmatisme nuisant à la vision. Le kératocône se manifeste généralement au cours de la deuxième décennie.<sup>412</sup> La progression demeure le signe le plus distinctif des kératocônes. La progression est rare au-delà de l'âge de 40 ans.<sup>213</sup> L'âge moyen d'apparition est 15 ans.<sup>358</sup> Le kératocône est habituellement bilatéral et asymétrique.<sup>82</sup> Il existe des cas de kératocône unilatéral sans histoire de frottement des yeux.<sup>380;559</sup> D'ailleurs, l'augmentation de l'activité des enzymes collagénolytiques se retrouve uniquement dans l'œil atteint lors de kératocône unilatéral.<sup>56</sup> Les kératocônes unilatéraux représenteraient entre 2% et 4 % de tous les cas.<sup>193;271</sup> Les patients ayant un kératocône unilatéral ont 50% de chance de le développer dans l'autre œil dans les 16 prochaines années, le risque étant plus élevé au cours des 6 premières années suivant le diagnostic du premier œil.<sup>278</sup> L'étiologie du kératocône demeure inconnue. Le kératocône serait en fait l'état final de plusieurs processus pathologiques différents. L'hétérogénéité de cette maladie démontre bien l'étiologie multi-factorielle.

### 5.2 Épidémiologie

La prévalence des kératocônes sur une période de 48 ans dans le comté d'Olmsted au Minnesota est de 54,5 par 100 000 habitants, soit environ 1/2000, et l'incidence est de 2,0 par 100 000 en moyenne annuellement. Aucune différence d'incidence entre les

genres n'est présente.<sup>234</sup> En Arabie Saoudite, l'incidence s'élève à 20 par 100 000 habitants.<sup>19</sup> L'arrivée plus répandue des topographes cornéens dans les pratiques apportera une prévalence plus élevée en permettant un diagnostic plus hâtif.

Il existe peu d'information sur la fréquence relative selon les origines ethniques. La comparaison entre les caucasiens et les asiatiques d'origine indienne dans une population d'Angleterre indique une prévalence et une incidence quatre fois plus élevées chez les asiatiques avec une présentation initiale plus hâtive<sup>156</sup> combinée à la nécessité d'une kératoplastie pénétrante à un plus jeune âge.<sup>373</sup> La prévalence du kératocône dans la famille rapprochée des individus atteints est de 3,34%.<sup>509</sup>

Selon une étude effectuée dans un centre de référence tertiaire, 21,6% des patients kératocôniques auraient besoin d'une greffe cornéenne. La kératométrie maximale et minimale, l'astigmatisme cornéen, l'acuité visuelle, l'origine ethnique et l'âge du diagnostic sont les facteurs influençant le recours à une greffe cornéenne.<sup>489</sup> Une acuité visuelle inférieure à 6/18, une kératométrie supérieure à 57,4 D et un âge de moins de 18 ans augmentent significativement les chances d'avoir recours à la greffe.<sup>132</sup> L'espérance de vie des patients kératocôniques est identique à celle de la population générale.<sup>328;329</sup>

### 5.3 Signes cliniques

L'un des premiers symptômes poussant les patients à consulter un optométriste est la baisse d'acuité visuelle. L'augmentation de la courbure de la cornée par le cône induit

de l'astigmatisme irrégulier et de la myopie. Selon la localisation du cône sur la cornée, l'acuité visuelle sera plus ou moins affectée. Par exemple, la vision est moins affectée lorsque le kératocône est postérieur.<sup>288,525</sup> La kératométrie donne deux indices importants pour le diagnostic de kératocône. Les mires du kératomètre deviennent irrégulières et floues. Il est alors impossible d'aligner l'image du plus et du moins simultanément.<sup>274</sup> L'astigmatisme serait causé par le déplacement inégal de l'apex cornéen entre le méridien vertical et horizontal.<sup>121</sup> La longueur axiale des yeux avec kératocône est semblable à celle des patients emmétropes.<sup>267</sup> La surface totale des cornées kératocôniques est d'environ 120 mm<sup>2</sup> soit la même que chez les cornées normales.<sup>447</sup> Ces deux dernières caractéristiques montrent que le kératocône n'est pas une vraie ectasie, mais une déformation cornéenne. L'augmentation de la courbure en position inférieure est compensée ailleurs par un aplatissement. L'astigmatisme irrégulier résultant cause des aberrations optiques dans le système visuel. L'analyse des fronts d'onde par l'aberromètre Nidek OPD-Scan indique une présence accrue des aberrations dans les cornées avec kératocône, plus visibles dans la zone pupillaire de 5 mm que dans celle de 3 mm.<sup>432</sup> La similarité entre les aberrations cornéennes dérivées d'un topographe et les aberrations totales de l'œil montre que les aberrations proviennent principalement de la surface antérieure de la cornée.<sup>26</sup> Les aberrations de type coma sont dominantes chez les patients kératocôniques.<sup>292</sup> Certains ont même suggéré d'utiliser l'aberrométrie afin d'identifier les kératocônes.<sup>161</sup>

L'amincissement de la cornée est un des signes distinctifs du kératocône. L'apex du cône montre une valeur plus mince. L'épaisseur obtenue avec la biomicroscopie à ultrasons est de 0,369 mm à l'endroit le plus mince et de 0,568 mm en périphérie, ce qui

donne un indice kératométrique (KI) de 1,449.<sup>24</sup> D'autres signes sont parfois visibles au biomicroscope. L'anneau de Fleischer est formé par l'accumulation de particules de ferritine dans l'espace intercellulaire et les vacuoles cytoplasmiques de l'épithélium cornéen.<sup>211</sup> L'anneau se retrouve habituellement à la base du cône à cause de la stagnation des larmes à cet endroit. Les stries de Vogt sont des plis dans la membrane de Descemet visibles à la lampe à fente. Les kératocytes formant les stries de Vogt sont arrangés en parallèle et possèdent de long prolongements.<sup>449</sup> À la microscopie confocale, les stries de Vogt forment des bandes alternantes foncées et claires orientées verticalement dans le stroma postérieur. Les kératocytes se distribuent entre ces bandes de largeur variable.<sup>195</sup> L'hydrops cornéen se produit lors de bris dans la membrane de Descemet. L'humeur aqueuse peut alors s'infiltrer dans le stroma et, à l'occasion, produire une perforation de la surface antérieure cornéenne. Cette condition aiguë est une urgence. Le traitement habituel consiste à sceller la perforation avec une colle de type cyanoacrylate s'il y a rupture de la surface antérieure. L'infiltration stromale de l'humeur aqueuse opacifie la cornée et laisse une cicatrice permanente nécessitant une kératoplastie pénétrante.<sup>7;94</sup> L'hydrops cornéen apparaît plus fréquemment chez des patients se frottant beaucoup les yeux.<sup>251</sup> La déformation créée par le cône amène une diminution du temps de bris lacrymal et une augmentation des défauts épithéliaux visibles à la fluorescéine et au rose bengal.<sup>108</sup>

L'utilisation des diagrammes de sensibilité aux contrastes comme celle de Vistech ou à contrastes multiples de Regan permettent de souligner les déficiences des patients avec kératocône à détecter des fréquences spatiales élevées et de bas contrastes.<sup>553</sup> Une étude sur deux jumeaux identiques, porteurs de kératocône et âgés de 36 ans, dont l'un avait

subi une kératoplastie pénétrante bilatérale montre une sensibilité aux contrastes anormale chez l'individu non-opéré comparativement à son jumeau malgré une acuité visuelle corrigée de 6/6 présente chez les deux sujets.<sup>552</sup> Une perte de la sensibilité cornéenne se présente chez les sujets avec kératocône.<sup>108</sup> La perte est encore plus prononcée chez les porteurs de lentilles cornéennes.<sup>315</sup> Le diamètre des fibres nerveuses cornéennes observées à la microscopie confocale est plus grand chez les kératocônes que chez les normaux.<sup>440</sup> Cette observation explique le fait que les nerfs cornéens sont plus visibles à la biomicroscopie chez les kératocônes. L'apex du cône est la zone présentant la plus faible sensibilité.<sup>551</sup> L'augmentation de l'évacuation de l'humeur aqueuse donne une pression intraoculaire plus basse chez les sujets avec kératocône. Ces résultats mesurés à la tonométrie par aplanissement sont corrigés pour l'épaisseur plus mince des cornées kératocôniques.<sup>165</sup> La comparaison entre le tonomètre à air Canon TX 10 et le tonomètre à aplanation de Goldmann chez des sujets avec kératocône indique que les pressions mesurées par le tonomètre à air augmentent avec l'épaisseur tandis qu'elles sont stables avec le Goldmann.<sup>454</sup> À l'ophtalmoscopie directe, le clinicien peut constater l'apparence d'une tache d'huile causée par le cône en observant le reflet rétinien.<sup>372</sup> La rétinoscopie montre un reflet en ciseaux. Le test de Rizutti consiste à illuminer latéralement la cornée pour évaluer l'effet du cône sur la lumière perçue sur l'iris. Ce test peu spécifique permet de voir un triangle de lumière sur l'iris lors de la présence d'un cône avancé.<sup>407</sup> Le tableau VII résume les principaux signes cliniques.

**Tableau VII**  
**Signes cliniques**

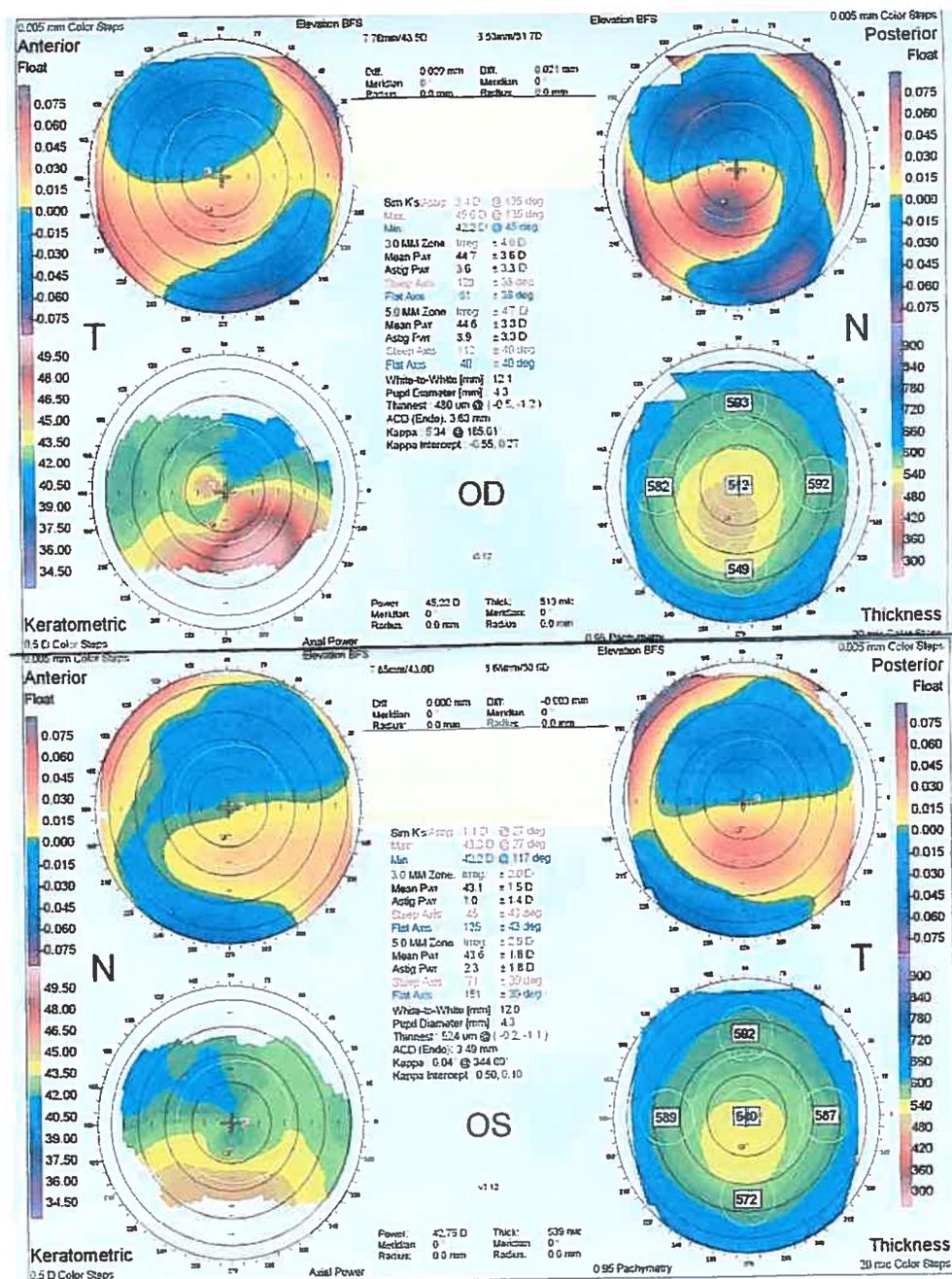
Méthodes utilisées	Signes cliniques
Kératométrie	-Mires floues et irrégulières
Réfraction	-Myopie et astigmatisme
Aberrométrie	-Aberrations accrues surtout coma
Pachymétrie	-Amincissement cornéen
Biomicroscopie	-Anneau de Fleischer -Stries de Vogt -Hydrops cornéens
Ophthalmoscopie directe	-Tache d'huile
Rétinoscopie	-Reflets ciseaux
Trans-illumination	-Test de Rizutti
Topographie	-Cône

### 5.3.1 Topographie

Les surfaces antérieure et postérieure de la cornée sont modifiées dans les cornées avec kératocône.<sup>482</sup> La rigidité et le modulus de Young sont diminués chez les sujets avec kératocône.<sup>122</sup> Plusieurs indices basés sur les topographies permettent d'aider les cliniciens à identifier les kératocônes. L'asphéricité permet d'évaluer le taux d'aplatissement de la cornée en se dirigeant vers la périphérie. L'indice dioptrique inférieur-supérieur (I-S dioptrique) est la différence de courbure 3 mm en inférieur et supérieur. Une différence de 3 dioptries et plus permet de suspecter un kératocône.<sup>354</sup> Le plus haut taux de cambrure (*highest rate of steepening*, HRS) est mesuré à partir du point le plus cambré de la cornée jusqu'au point périphérique le plus plat. Cet indice est exprimé en dioptrie par millimètre. Une valeur supérieure à 1,40 D/mm indique un kératocône.<sup>96</sup> Un indice d'épaisseur cornéenne (CTI), le ratio de l'épaisseur centrale sur l'épaisseur moyenne périphérique ; une valeur supérieure à 1,16 indique un kératocône. La fonction discriminante 1, formule considérant l'épaisseur nasale, l'épaisseur

périphérique, le CTI et la kératométrie maximale indique un kératocône lorsqu'elle est inférieure à  $-0,6$ .<sup>377</sup> L'index kératocônique (KI) se calcule par le ratio de l'épaisseur moyenne périphérique de 4 points situés à 2,5 mm du centre (PCT) sur l'épaisseur la plus mince à l'apex du cône (TCT).<sup>23</sup> Les réseaux neuronaux détectent mieux les kératocônes que le KCI, le K et I-S.<sup>446</sup> Les réseaux neuronaux considérant les deux yeux des patients permettent de différencier les kératocônes débutants des cornées normales avec une plus grande spécificité et sensibilité.<sup>2</sup> L'approche du futur consistera à exprimer les topographies en termes d'une polynomiale de Zernike afin donner plus de précision aux réseaux neuronaux.<sup>70</sup>

Le déplacement vertical de l'apex cornéen des kératocônes équivaut à 5 fois le déplacement horizontal. Ce rapport est de 1 chez les cornées normales.<sup>121</sup> Les kératocônes postérieurs peuvent être généralisés ou localisés en position centrale, paracentrale ou périphérique. La surface antérieure des cônes postérieurs centraux et paracentraux présente une cambrure accrue. Les cônes postérieurs périphériques ont, en plus de la zone de cambrure antérieure, une zone d'aplatissement au-dessus du cône.<sup>400</sup> Il est possible d'exprimer des topographies cornéennes en termes d'une polynomiale de Zernike pour mieux suivre l'évolution du cône.<sup>425</sup> La même méthode permet de mesurer la hauteur, le volume et la dimension horizontale du cône.<sup>266</sup> L'analyse de l'anneau limbo-cornéen, une mesure tenant compte des diamètres vertical et horizontal de la cornée, de l'excentricité et de la circonférence, ne présente aucune différence dans la forme de la cornée entre les normaux et les kératocônes.<sup>124</sup> La représentation topographique des deux yeux de la figure 3 présente des caractéristiques typiques du kératocône.



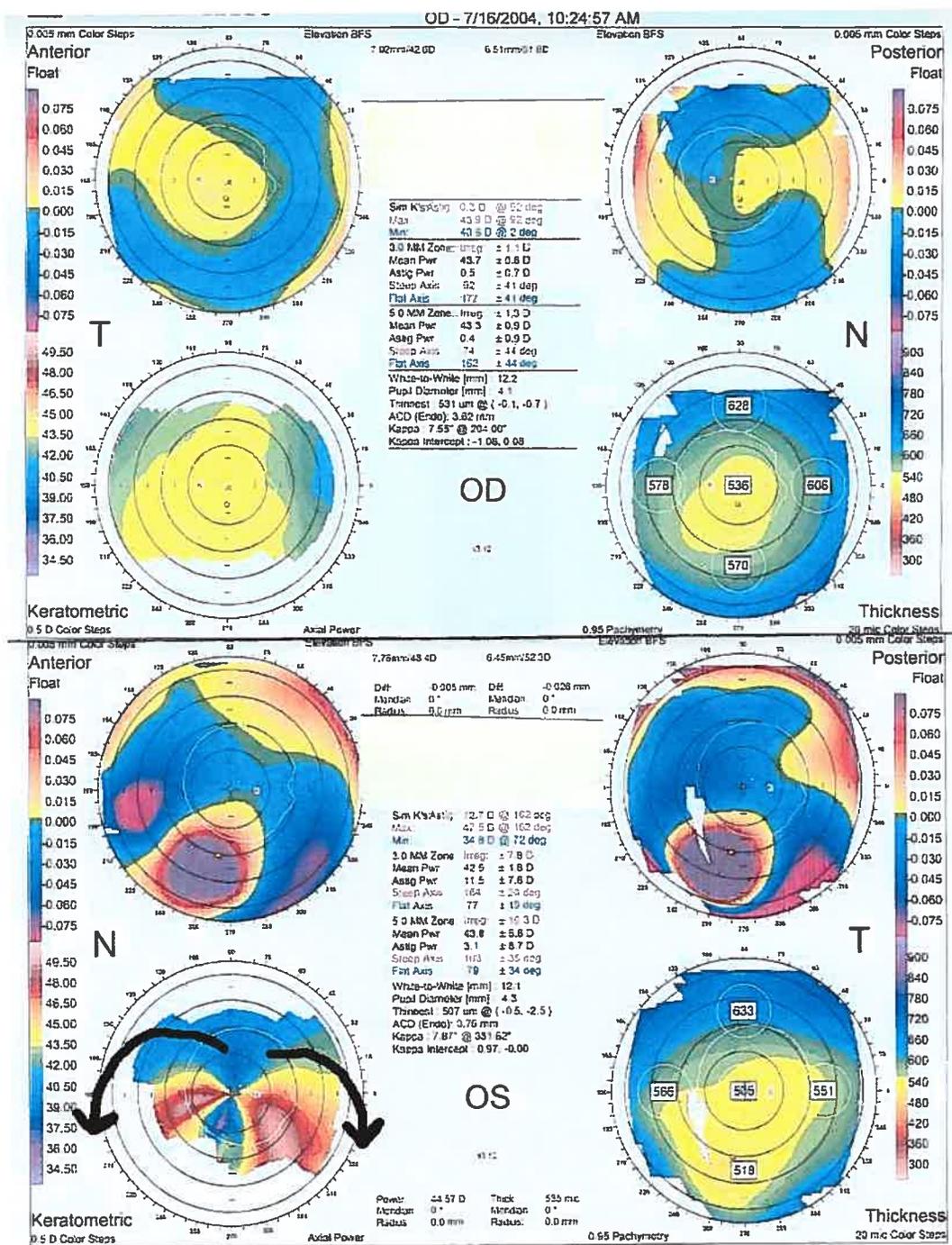
**Figure 3. Imprimé provenant du topographe Orbiscan II illustrant un kératocône typique**

Remarquez la forte cambrure en inférieur représentée par la couleur rouge sur la carte kératométrique de l'œil droit. Le cône est associé à un amincissement visible dans la même zone sur la carte pachymétrique du même œil. Notez également l'asymétrie de la présentation clinique entre l'œil droit et l'œil gauche.

### 5.3.2 Diagnostic différentiel

La dégénérescence pellucide marginale de la cornée (PMCD) est un amincissement de la cornée causant une ectasie semblable au kératocône. La topographie caractéristique se présente comme un nœud papillon (voir les flèches sur figure 4) avec une zone d'aplatissement en position supérieure. Comparativement au kératocône, la zone d'amincissement est située en haut (cône en supérieur)<sup>452;453</sup> ou en bas (cône en inférieur) de l'apex du cône. L'astigmatisme contre la règle induit est typique. L'équivalent sphérique mesuré dans les cas de PMCD en progression est stable, contrairement au kératocône. L'augmentation de l'astigmatisme est alors compensée par une diminution de la composante myopique sphérique de la réfraction.<sup>172</sup>

Les hommes sont plus atteints que les femmes. Les allergies et le frottement des yeux ne semblent pas être un facteur de risque pour développer une PMCD. Les PMCD en position supérieure représente environ 15% des cas. Dix pour cent des cas de PMCD sont associés au kératocône dans l'autre œil.<sup>453</sup> L'œil gauche de la figure 4 montre un cas typique de PMCD.



### Figure 4 PMCD typique dans l'œil gauche

L'aspect en nœud de papillon représenté par les flèches montre les zones où la cornée est la plus cambrée. Notez la zone d'amincissement sur la carte pachymétrique située en-dessous de la zone de cambrure.

Plusieurs conditions peuvent simuler un kératocône. Ces conditions sont appelées pseudocônes. Les déformations cornéennes induites par le port abusif de lentilles cornéennes imitent l'apparence topographique des kératocônes. L'aplatissement en position supérieure et la cambrure en position inférieure est similaire dans les 2 situations. Toutefois, les kératocônes montrent une toricité cornéenne accrue et une courbure plus élevée que les déformations causées par les lentilles.<sup>270</sup> La dégénérescence marginale de Terrien est à considérer dans le diagnostic différentiel. Une blépharoptose peut induire une déformation cornéenne ressemblant à un kératocône supérieur.<sup>243</sup> La sécheresse chronique avec lagophtalmie peut induire une protubérance inférieure de la cornée ressemblant à un kératocône à la topographie.<sup>100</sup> Une sécrétion accrue des glandes de meibomius peut amener une augmentation de la courbure cornéenne centrale ou supérieure simulant un kératocône supérieur. Le nettoyage des paupières ramène la topographie à la normale.<sup>297</sup> Les chirurgies réfractives comme le LASIK et le KPR peuvent induire une ectasie cornéenne. Un patient ayant subi un LASIK dans un œil seulement a développé une ectasie dans les deux yeux. Le patient ne présentait aucun signe de kératocône sous-clinique à la topographie avant l'opération.<sup>507</sup>

#### 5.4 Classification

Il existe trois variantes morphologiques de kératocône antérieur selon qu'il est rond, ovale ou globulaire. Le cône rond a un diamètre limité et l'apex se trouve en position nasale. Le cône ovale est plus large et l'apex se situe en position inféro-temporale plus près de la périphérie.<sup>376</sup> Le cône globulaire couvre jusqu'à 75 % de la cornée. La forme

ovale est environ trois fois plus fréquente que la forme ronde.<sup>558</sup> Aucune différence de puissance apicale n'est présente entre les deux types de cônes même si les cônes ovales sont plus excentriques que les ronds.<sup>15</sup> L'analyse de la topographie d'un jumeau monozygote sans signe clinique dont le frère a un kératocône avec signes cliniques montre une cambrure inférieure progressive dans le temps. Ce cas soulève l'existence d'un type de kératocône sous-clinique détectable uniquement à la topographie.<sup>368</sup> Ce type de kératocône est dit fruste. L'avènement des topographes a permis la détection de ces cas de kératocônes subtils dans lequel l'astigmatisme irrégulier est présent sans affecter significativement l'acuité visuelle.<sup>354</sup> Certains cas plus rares présentent un kératocône en position supérieure.<sup>129;389</sup> Les kératocônes postérieurs sont classés en trois catégories : généralisés, localisés en zone centrale et para centrale et localisés en périphérie.<sup>400</sup> La littérature rapporte un cas où l'œil droit présentait un kératocône antérieur et l'œil gauche, un postérieur.<sup>497</sup>

Il est possible de classer la sévérité des kératocônes selon l'épaisseur cornéenne. La différence entre l'épaisseur dans le quadrant supérieur par rapport à l'apex cornéen et dans le quadrant inférieur (I-S pachymétrique) indique le degré de sévérité des cônes. Une valeur entre 75 et 100 micromètres désigne un suspect de kératocône ou un cône débutant, entre 100 et 125 micromètres, un cône modéré et au-delà de 125 micromètres un cône avancé.<sup>514</sup> La courbure cornéenne peut également être utilisée comme système de classification. Une courbure inférieure à 48 D. indique un kératocône léger, entre 48 et 54 D., un kératocône modéré et supérieure à 54 D., un kératocône sévère. Un autre système tenant compte de l'épaisseur, de la courbure et des signes visibles à la

biomicroscopie est fréquemment retrouvé dans la littérature. Le tableau VIII résume ce système.

**Tableau VIII**  
**Classification des kératocônes selon Krumeich<sup>252</sup>**

Stade	Caractéristiques
Stade 1	-Bombement cornéen excentrique -Myopie ou astigmatisme < 5 D. -Courbure < 48 D. -Stries de Vogt sans opacité
Stade 2	-5 D. < Myopie ou astigmatisme < 8 D. -Courbure ≤ 53 D. -Aucune opacité centrale -Pachymétrie ≥ 400 µm
Stade 3	-8 D. < Myopie ou astigmatisme < 10 D. -Courbure > 53 D. -Aucune opacité centrale -Pachymétrie 200 et 400 µm
Stade 4	-Réfraction impossible à mesurer -Courbure > 55 D. -Cicatrices centrales -Pachymétrie < 200 µm

## 5.5 Pathophysiologie multifactorielle

### 5.5.1 Génétique : chromosomes

L'incidence du kératocône chez les asiatiques du nord du Pakistan est huit fois plus élevée que chez les caucasiens. La consanguinité causée par les mariages entre cousins suggère une étiologie génétique.<sup>156</sup> La présence de forme familiale de kératocône<sup>144;392;500</sup> permet d'étudier les anomalies génétiques. Les recherches des dernières années sur la génétique moléculaire des dystrophies cornéennes montrent que 10 chromosomes humains sont impliqués dans la transparence cornéenne.<sup>247</sup> Plusieurs gènes défectueux causant les kératocônes ont été identifiés. Le chromosome 2p24 est impliqué dans une famille avec porteurs de kératocône.<sup>201</sup> Une forme autosomique

dominante de kératocône provient d'un locus sur le chromosome 3 (3p14-q13).<sup>51</sup> Le chromosome 5q14-q21 produit une forme autosomique dominante familiale.<sup>476</sup> Une translocation des chromosomes 7 et 11 ainsi qu'une anomalie de l'anneau du chromosome 13 produisent un phénotype de kératocône.<sup>188;332</sup> Un gène non identifié sur le locus du long bras du chromosome 15 cause une forme dominante associée à des cataractes polaires antérieures.<sup>200</sup> Un locus du chromosome 16 (16q22.3-q23.1) est responsable des kératocônes dominants dans des familles finlandaises.<sup>494</sup> Une mutation d'un gène sur le chromosome 17 (17p13) présente chez des familles pakistanaises entraîne l'amaurose congénitale de Leber et un kératocône.<sup>180;424</sup> Une mutation du gène *VSX1* (*visual system homeobox gene 1*) situé sur le chromosome 20 (20p11.2) serait responsable de la dystrophie polymorphe postérieure et de kératocône chez les mêmes patients.<sup>8;190</sup> D'autres mutations de *VSX1* ont également été identifiées chez des patients kératocôniques italiens.<sup>38</sup> Une mutation du chromosome 21 cause également une forme dominante associée au syndrome de Down.<sup>247;248</sup> Une autre étude identifie une forme récessive.<sup>509</sup> Une étude plus récente a identifié l'expression différente de 5 gènes de l'épithélium cornéen kératocônique par rapport aux normaux. L'équipe suggère l'utilisation d'un de ces gènes, le *DSG3*, comme marqueur de la maladie. Ce gène participe à la formation des desmosomes.<sup>353</sup> Le tableau IX résume les différents chromosomes impliqués et leur association.

**Tableau IX**  
**Chromosomes impliqués dans le kératocône**

<b>Chromosomes atteints</b>	<b>Associations</b>
2, 3, 5, 16	Forme familiale
7 et 11	Translocation du chromosome
13	Anomalie de l'anneau du chromosome
15	Associé à des cataractes polaires antérieures
17	Associée à l'amaurose congénitale de Leber
20	Associé à la dystrophie polymorphe postérieure (gène VSX1)
21	Associé au syndrome de Down

### 5.5.2 Génétique : Jumeaux

L'étude de 39 paires de jumeaux monozygotes et hétérozygotes normaux conclut à la présence d'une différence significative de longueur axiale et d'erreur de réfraction entre les paires monozygotes et hétérozygotes. Quant aux topographies cornéennes, des facteurs autres que génétiques semblent en cause.<sup>498</sup> L'existence de deux paires monozygotes dont un seul des deux jumeaux présente un kératocône démontre que l'aspect génétique n'est pas le seul facteur à considérer.<sup>308</sup> Toutefois, plusieurs rapportent des kératocônes bilatéraux chez des jumeaux monozygotes.<sup>31;212</sup>

### 5.5.3 Frottements des yeux

Les maladies atopiques sont plus fréquentes chez les patients kératocôniques caucasiens qu'asiatiques du nord du Pakistan.<sup>156</sup> L'étude de 212 retardés mentaux institutionnalisés révèle la présence de 16 patients ayant un kératocône. Le cône de la moitié de ces patients est unilatéral, ce qui peut être expliqué selon les auteurs par le frottement des

yeux.<sup>187</sup> Des cas de kératocône unilatéral existent chez des patients avec ou sans épiphora unilatéral. L'œil atteint a été frotté toute la vie.<sup>107;204;281</sup>

#### 5.5.4 Problèmes enzymatiques

L'hypothèse enzymatique stipule que quatre processus différents se déroulent conjointement dans le stroma cornéen. La dégradation des radicaux libres et des superoxydes est anormale. Il en résulte une accumulation des aldéhydes et des peroxydites destructeurs. Les cellules endommagées irréversiblement amorcent l'apoptose et les cellules partiellement endommagées engagent le processus de réparation.<sup>238</sup> Les enzymes protéolytiques et ses inhibiteurs jouent un rôle dans la pathophysiologie. Le système de l'interleukine 1 et les facteurs de croissance modulent l'activité de ces enzymes.<sup>394</sup>

La diminution du rayon de courbure et de l'épaisseur cornéenne suggèrent un modèle élastique dans lequel l'augmentation de la distension du tissu cornéen mènerait au développement d'un kératocône.<sup>120</sup> L'apex des cônes présente une orientation non orthogonale des fibrilles de collagène.<sup>99</sup> Le calcul de la masse de tissu horizontal à l'aide du diamètre, de la variation du rayon de courbure et de l'épaisseur n'indique aucun changement de masse entre la cornée des normaux et celle des patients avec kératocône. L'amincissement cornéen serait dû à une augmentation du glissement des fibres de collagènes entre elles et non pas à une dégradation accrue du collagène.<sup>123</sup> Le syndrome de Thalasselis, où se combinent avec le kératocône une déficience en magnésium, une personnalité de type A et la présence d'allergies, pourrait être

attribuable à une déficience en magnésium affectant les pompes cornéennes (Na-K et Ca-ATPases) et la structure du collagène par l'activité de l'adénylate cyclase.<sup>479</sup>

### 5.6 Résultats de l'Étude sur l'Évaluation Multicentrique Longitudinale des Kératocônes (*Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus, CLEK*)

La CLEK est une étude effectuée dans plusieurs centres sur une période de 8 ans dans le but de décrire l'évolution et les associations entre les manifestations visuelles et physiologiques des kératocônes. Plus de mille patients ont été recrutés dans 15 cliniques différentes aux États-Unis. Les patients ont été examinés au début de l'étude (1995-96) et à chaque année par la suite. Lors de chaque visite de chaque patient, les cliniciens du CLEK évaluent les aspects suivants : la qualité de vie liée à la vision, l'histoire de cas, le temps de port de lentilles cornéennes, l'acuité visuelle, les signes cornéens, les cicatrices cornéennes, la topographie, le mode de traitement, l'ajustement en lentilles perméables aux gaz permettant un dégagement apical, une photographie cornéenne et une photographie du patron de fluorescéine. Les résultats de CLEK se retrouvent dans 23 publications différentes qui sont résumées dans cette section.

Le questionnaire sur la fonction visuelle de l'Institut National des Yeux (*National Eye Institute-Visual Function Questionnaire, NEI-VFQ*) a été rempli à l'examen annuel de suivi par 1166 patients. Ce questionnaire contient 51 échelles différentes. Une acuité visuelle binoculaire inférieure à 6/12 est associée à une faible qualité de vie sur toutes les échelles sauf sur celles de la santé générale et de la douleur oculaire. Des mesures kératométriques supérieures à 52 dioptries (D) donnent de mauvais résultats sur les

échelles de la santé mentale, le travail, la conduite automobile, la dépendance et la douleur oculaire.<sup>260;502</sup> Dans une autre étude, il n'existe aucune association entre la diminution subjective du confort lors du port de lentilles perméables aux gaz et l'augmentation de la sévérité du kératocône mesurée par la courbure kératométrique la plus élevée ou par la première lentille cornéenne permettant un dégagement apical.<sup>126</sup> La faisabilité d'évaluer l'ajustement des lentilles cornéennes en fonction du dégagement apical à l'aide d'une photographie et d'une observation directe par le clinicien est possible.<sup>125;174</sup> Le toucher apical des lentilles cornéennes perméables aux gaz observé en présence de fluorescéine a été évalué et classifié en quatre divisions qualitatives : toucher important, toucher, dégagement et dégagement important. La répétabilité et la validité entre les évaluations faites par les cliniciens lors des visites et par les cliniciens à l'aide de photographies prises sont excellentes.<sup>139</sup> La répétabilité des réfractions des sujets avec kératocône est moins bonne que celle des normaux. Une surréfraction avec les lentilles cornéennes en place augmente la répétabilité, mais elle demeure inférieure à une surréfraction effectuée chez les normaux.<sup>391</sup> Seulement 36% des réfractions subjectives des sujets avec kératocône donne des mesures sphériques répétables à +/- 0,50 dioptries(D) comparativement à 90% pour les sujets normaux.<sup>97</sup> Il est important de tenir compte de cette variation clinique possible de la réfraction lors du choix de la correction à apporter aux patients kératocôniques.

Trois topographes, le *EyeSys Model II*, le *Dicon CT 200* et le *Keratron Corneal Analyser*) ont une répétabilité diminuée pour les topographies axiales et tangentielles en présence d'une cornée irrégulière kératocônique.<sup>309</sup> La répétabilité de topographies de

cornées avec kératocône à l'aide du topographe Tomey 1 (TMS-1) est également plus faible que celle de normaux.<sup>310</sup>

L'observation longitudinale de 1209 patients a permis de décrire la fréquence des caractéristiques de ces patients. L'âge moyen est de 39,3 +/- 10,9 ans avec un kératocône modéré à sévère. Quatre-vingt-quinze pour cent des patients présentent une kératométrie d'au moins 45 dioptries (D). Soixante-cinq pour cent sont des porteurs bilatéraux de lentilles perméables aux gaz et 73% de tous les porteurs les trouvent confortables malgré un toucher apical dans 88% des ajustements. La meilleure acuité visuelle corrigée dans chacun des yeux est de 6/12 ou mieux dans 78% des cas.

Cinquante-trois pour cent ont des cicatrices cornéennes dans au moins l'un des deux yeux. L'opacification cornéenne est associée aux piquetés cornéens, au nombre d'années de port, à la présence de l'anneau de Fleischer et à des cornées plus cambrées.<sup>467</sup> À l'histoire de cas, 13,5 % ont rapporté la présence de kératocône dans leur famille et 53% une histoire d'atopie personnelle.<sup>555</sup> La seule différence entre les hommes et les femmes suite à l'analyse statistique réside dans la présence des stries de Vogt et de l'acuité visuelle monoculaire et binoculaire à haut contraste. Les femmes présentent moins de stries de Vogt et ont une acuité visuelle plus faible. En général, les femmes ont tendance à rapporter plus facilement les symptômes.<sup>140</sup> La répétabilité des mesures d'acuité visuelle des kératocônes est comparable à celles des normaux.<sup>166</sup> Une diminution de l'acuité visuelle à contraste élevé ou bas est observée en présence de cicatrices cornéennes.<sup>467;556</sup> L'évaluation de la présence de cicatrices cornéennes par les cliniciens concorde avec l'évaluation faite par des observateurs externes à l'aide des

photographies. La prise de photos permettait de s'assurer que tous les cliniciens de l'étude avaient les mêmes critères d'évaluation.<sup>27</sup> Le risque de présenter des cicatrices cornéennes est influencé par une cambrure cornéenne importante, l'âge, le port de lentilles, la présence de piquetés cornéens ou d'un anneau de Fleischer.<sup>28</sup> L'augmentation de la courbure cornéenne est reliée à la présence de stries de Vogt, de l'anneau de Fleischer et de cicatrices cornéennes. Ces signes visibles à la biomicroscopie sont plus fréquents, environ 60% des yeux, dans les cornées avec un kératocône jugé sévère.<sup>554</sup> L'asymétrie entre les deux yeux des patients kératocôniques pour la courbure cornéenne, l'acuité visuelle, l'erreur de réfraction et les cicatrices cornéennes est significative comparativement à des myopes porteurs de lentilles cornéennes. De plus, il existe une association entre le frottement unilatéral des yeux et l'asymétrie; l'œil frotté étant l'œil ayant la courbure la plus élevée.<sup>557</sup> Les patients avec une forme plus sévère de kératocône sont également plus asymétriques dans la maladie.<sup>350</sup>

Le CLEK a adapté au marquage des estérases une technique de transfert des cellules conjonctivales sur une membrane par impression cytologique au lieu de prélever une biopsie sur toute l'épaisseur conjonctivale. Les spécimens provenant de sujets avec kératocône ont des niveaux d'estérases plus élevés que ceux du groupe témoin.<sup>434</sup> Les kératocônes ne sont pas associés à un risque accru de souffrir d'une maladie des tissus conjonctifs.<sup>555</sup>

## 5.7 Altérations moléculaires, cellulaires et biochimiques du kératocône

### 5.7.1 Types de collagène

La séparation en fraction soluble de tissus lyophilisés suivi d'une digestion peptidique n'indique aucune différence significative dans la quantité de collagène présent entre les cornées normales et kératocôniques.<sup>397</sup> La microscopie électronique montre une diminution du nombre de lamelles de collagène sans altération de la largeur des lamelles.<sup>469</sup> L'espacement entre les fibrilles de collagène demeure inchangé dans les cornées avec kératocône, mais l'espace intermoléculaire entre les protéoglycanes est diminué.<sup>147</sup> L'arrangement orthogonal des fibres de collagène dans le stroma antérieur et central des cornées avec kératocône est altérée.<sup>312;455</sup> L'apex des cônes montre que l'entrelacement entre les couches de collagène est absent ou diminué.<sup>398</sup> La composition des acides aminés des fibres de collagènes est identique dans la cornée des normaux ou des sujets avec kératocône.<sup>363;550</sup> Le ratio des chaînes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  du collagène de type I est semblable entre les cornées normales ou avec kératocône.<sup>203</sup> Le collagène de types I, III et V se distribue identiquement entre les cornées normales ou avec kératocône. Une distribution anormale et diminuée<sup>455</sup> du collagène de type IV est observable dans la membrane de base de l'épithélium<sup>344;348;488</sup> et dans le stroma antérieur des cornées kératocôniques.<sup>488</sup> Dans les zones cicatricielles, le collagène de type IV et la fibronectine sont sur-exprimés.<sup>103</sup> Le niveau de collagène de type XII dans la membrane basale de l'épithélium et dans la stroma cornéen est réduit dans les cornées avec kératocône.<sup>76</sup> Le collagène de type XV est sur-exprimé dans le stroma antérieur et central.<sup>455</sup> La synthèse du collagène de type VI est diminuée *in vitro* dans les cornées avec kératocône. L'augmentation de l'activité de la gélatinase A (MMP-2) dégraderait

le collagène de type VI.<sup>84</sup> La concentration de télopeptides, des produits de dégradation des collagènes, retrouvées dans les larmes est 2,5 fois plus élevée dans les cornées avec kératocône que dans les cornées saines.<sup>1</sup> Le tableau X fait la synthèse des différentes anomalies retrouvées dans le collagène de cornées kératocôniques en comparaison avec les cornées normales.

**Tableau X**  
**Comparaison des types de collagène entre les cornées normales et les**  
**kératocônes**<sup>344;348;397;455;488</sup>

Type de collagène	Cornée normale	Proportion du collagène total soluble	Cornée avec kératocône	Proportion du collagène total soluble	Références
Type I	Stroma	85%	Stroma	>90%	344;348; 397;488
Type II	Absent		Absent		344;397
Type III	Stroma	10%	Stroma	<5%	344;348
Type IV	Présent dans la membrane basale de l'épithélium et la membrane de Descemet		Distribution anormale et diminuée dans la membrane basale de l'épithélium et le stroma antérieur; présent dans la membrane de Descemet		344;455; 488
Type V	Stroma et membrane de Bowman	5%	Stroma et membrane de Bowman	<5%	344;348; 397;488

### 5.7.2 Surface oculaire et épithélium

Des cellules épithéliales hyperplasiques sont retrouvées chez 65% des boutons kératocôniques prélevés suite à une kératoplastie dans les zones apicales et périphériques. Ce processus non spécifique au kératocône serait une compensation

assurant une protection relative au stroma aminci envers la pression exercée par la paupière supérieure.<sup>106</sup> Les cellules superficielles de l'épithélium d'une cornée avec kératocône s'élargissent et s'allongent. Ce phénomène est absent chez les porteurs de lentilles cornéennes rigides.<sup>487</sup> De plus, les microvillosités des cellules superficielles sont moins nombreuses et forment un arrangement irrégulier dans une cornée kératocônique. Le cytoplasme de ces cellules présente une dégénérescence vésiculaire et de l'œdème mitochondrial.<sup>5</sup> La perte de cellules caliciformes et la présence de métaplasie squameuse de la conjonctive sont directement reliées à la progression du kératocône.<sup>108</sup> Un épaissement localisé des nerfs épithéliaux est perceptible à la microscopie confocale. Ce gonflement est associé à une élévation de l'expression des cathepsines B et G, des enzymes protéolytiques, par les kératocytes progressant dans la membrane de Bowman.<sup>54</sup> Dans ces zones de bris de la membrane de Bowman, il y a du collagène de type VIII, de la fibrilline 1, de la ténascine C<sup>491</sup> et les chaînes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  du collagène de type IV.<sup>236</sup> Dans ces zones, une altération de la laminine 1 et 5 et du collagène VII ainsi qu'une diminution de l'intégrine  $\beta 4$  s'y observent.<sup>493</sup> Les prolongements membranaires des kératocytes du stroma sous-jacent s'y retrouvent également.<sup>436</sup> Les bris dans la membrane de Bowman sont caractéristiques du kératocône.<sup>422</sup> Des changements dans le cytosquelette des cellules épithéliales, une diminution du remodelage extracellulaire, une altération des signaux transmembranaires, une modification des interactions cellule-cellule et cellule-matrice surviennent.<sup>352</sup> L'expression de la laminine 5 dans les cornées kératocôniques en zone centrale est similaire à l'expression retrouvée au limbe des cornées normales. L'ultrastructure de l'interface entre les cellules basales de l'épithélium, la membrane

basale et le stroma sous-jacent des cornées kératocôniques sont similaires à la structure retrouvée au limbe cornéen de sujets normaux; c'est-à-dire une structure irrégulière et des fibres plus larges.<sup>118</sup> L'histopathologie de l'épithélium révèle deux variantes : des kératocônes avec des bris dans la membrane de Bowman et un amincissement de l'épithélium et des kératocônes sans bris de la membrane et avec beaucoup moins d'amincissement.<sup>426</sup> L'étude du changement dans l'arrangement de cornées soumises à des taux d'hydratation extrêmes montre que l'espacement entre les fibres de collagène du stroma antérieur ne varie pas, contrairement à celui du stroma moyen et postérieur.<sup>338</sup> Le  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6 et la MMP-9 se retrouvent en plus grande concentration dans les larmes des sujets avec kératocône comparativement aux normaux.<sup>273</sup> Le tableau XI résume les atteintes de la surface oculaire.

**Tableau XI**  
**Atteintes de la surface oculaire observées avec le kératocône**

<b>Structures concernées</b>	<b>Changements</b>
Cellules épithéliales superficielles	Hyperplasie, élargissement et allongement des cellules, dégénération vésiculaire, œdème mitochondrial
Microvillosités	Diminution
Conjonctive	Métaplasie squameuse, perte des cellules à gobelets
Nerfs épithéliaux	Épaississements localisés associés à l'expression accrue des cathepsines B et G
Bris dans la membrane de Bowman	Expression du collagène VIII, fibrilline 1, ténascine C, chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ du collagène IV, altération des laminines 1 et 5 et du collagène VII, prolongement membranaire des kératocytes, fibres de collagène irrégulières et de grand diamètre
Larmes	Augmentation de TNF- $\alpha$ , IL-6 et MMP-9

### 5.7.3 Endothélium

Le polymégéthisme et le pléomorphisme observés au microscope spéculaire sont plus élevés dans les cornées avec kératocône antérieur par rapport à des cornées normales.<sup>303</sup>

Le polymégéthisme observé serait causé par le port de lentilles cornéennes rigides.<sup>178</sup>

Les kératocônes postérieurs montrent une densité endothéliale normale (environ 3500 cellules/mm<sup>2</sup>) et une morphologie cellulaire normale au centre et en périphérie de la cornée.<sup>464</sup> L'observation au microscope électronique à balayage et à transmission de boutons kératocôniques prélevés après une kératoplastie pénétrante met en évidence du pléomorphisme, du polymégéthisme, une dégénérescence cellulaire endothéliale et de l'inflammation dans la chambre antérieure. Le port de lentilles cornéennes produirait un

stress mécanique causant ces dommages.<sup>461</sup> Parmi les patients portant des lentilles cornéennes, les porteurs de lentilles hybrides (SoftPerm), comportant une portion centrale rigide copolymérisée avec une périphérie souple, présentent une densité endothéliale plus faible que les autres porteurs. Le manque d'oxygène causée par ce dernier type de lentilles cornéennes serait responsable de cette diminution de densité.<sup>119</sup> Aucune diminution du nombre de sites des pompes  $Na^+,K^+$ -ATPase n'est observée dans l'endothélium de cornées avec kératocône.<sup>304</sup>

#### 5.7.4 Altérations des protéinases et d'autres marqueurs dans le kératocône

En plus des kératocytes et du collagène, le stroma de cornées avec kératocône peut montrer une altération des protéinases, des MMP, de certains facteurs de croissance, du système immunitaire, des molécules d'adhésion et des protéoglycanes.

##### 5.7.4.1 Altérations des protéinases matricielles et de leurs inhibiteurs

Les niveaux en phosphatase acide, lipase acide et en estérase acide sont beaucoup plus élevés dans la membrane basale de l'épithélium cornéen des cornées avec kératocône.<sup>418</sup> Les mêmes résultats sont observés dans les tissus de la conjonctive bulbaire.<sup>146</sup> Il n'y a cependant pas d'augmentation des enzymes lysosomiales dans l'épiderme et le derme de patients kératocôniques.<sup>565</sup> L'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) de l'épithélium cornéen des cornées avec kératocône ne possède que deux bandes au lieu de trois à l'électrophorèse, ce qui diminue son efficacité.<sup>162</sup> Cette enzyme détoxifie l'organisme des aldéhydes. *In vitro*, le glutathion extrait de

l'épithélium produit le même effet anti-oxydatif que l'ALDH.<sup>163</sup> La propyl-4-hydroxylase, une enzyme responsable de l'hydroxylation des résidus de proline, est réduite.<sup>365</sup> Le niveau de cathepsine G est augmentée alors que celui de la protéase inhibitrice  $\alpha 1$  est diminué dans l'épithélium des cornées kératocôniques.<sup>521</sup> Par contre, les niveaux de cathepsines B et G, de la protéinase inhibitrice  $\alpha 1$  et du facteur de transcription Sp1 sont inchangés dans l'épithélium de la conjonctive de ces mêmes patients.<sup>299</sup> Les cathepsines V/L2, B et G ainsi que les catalases sont augmentées dans les kératocytes du stroma des kératocônes.<sup>240</sup> La protéine reliée à l'antigène leucocytaire commun (*Leucocyte Antigen Related protein*, LAR), une phosphotyrosine phosphatase trans-membranaire, se retrouve dans les cultures de spécimen kératocônique provenant du stroma et est absente chez les normaux.<sup>78</sup> Le niveau de macroglobuline  $\alpha 2$  est diminuée dans les extraits provenant de cornées kératocôniques incluant l'épithélium, le stroma et l'endothélium<sup>421</sup> tout comme celui de la protéinase inhibitrice  $\alpha 1$ .<sup>419</sup>

Les concentrations de la protéase inhibitrice  $\alpha 1$  et de la macroglobuline  $\alpha 2$  sont inchangées dans les larmes des patients avec kératocône, indiquant que le film lacrymal n'est pas la source de la diminution des inhibiteurs des protéases.<sup>4</sup> La dégradation observée dans les kératocônes semble un processus localisé dans la cornée. L'augmentation des cathepsines B et G varie dans les kératocytes des kératocônes selon la région analysée.<sup>436;567</sup>

Plusieurs études démontrent un dérèglement dans l'expression des MPM. Aucune différence n'a été détectée dans la quantité de MPM, mais la suppression chimique des éléments inhibiteurs augmente l'activité de ces protéines enzymatiques significativement dans les cornées avec kératocône.<sup>55</sup> Dans certaines pathologies oculaires, comme un ulcère à *Pseudomonas aeruginosa*, cette bactérie active la libération de MMP augmentant la dégradation du collagène.<sup>342</sup> Chez les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde qui présentent une kératite périphérique ulcéraire, les MMP-2 et 9 sont sur-exprimées dans les larmes<sup>444</sup> tout comme dans des extraits de toutes les couches de cornées kératocôniques.<sup>138</sup> *In vitro*, le  $Zn^{2+}$  (zinc) inhibe ces MMP, mais la prednisolone, le traitement standard actuel pour ces ulcères non infectieux, n'a pas d'effet sur ces MMP.<sup>442</sup> Les kératocytes de cornées kératocôniques produisent de la gélatinase A (MMP-2) *in vitro* sous l'action de PDGF.<sup>369;443</sup> La MMP-2 hydrolyse sélectivement le collagène de type IV et de type I dénaturé.<sup>443</sup> Des taux élevés de MMP-14 (MT1-MMP) et de MMP-2 se retrouvent dans les cornées avec kératocône. La MMP-14 a la capacité d'activer les MMP-2 latentes.<sup>89;441</sup> Le PDGF et TGF- $\beta$  n'influencent pas les taux de TIMP-1 et TIMP-2.<sup>369</sup> Les TIMP-1 et TIMP-2 se retrouvent dans les zones cicatricielles alors que la TIMP-3 dans des zones focales du stroma.<sup>237</sup> La structure de TIMP-1 n'est pas altérée par le kératocône.<sup>360</sup> Toutefois, les taux de TIMP-1 sont diminués dans les cornées avec kératocône.<sup>240</sup> Le ratio MMP-2/TIMP est trois fois plus élevé dans les cultures de kératocytes kératocôniques.<sup>235</sup> Le tableau XII résume l'altération stromale des protéinases observée lors de kératocône.

**Tableau XII**  
**Altérations des protéinases et du facteur de transcription SP1/SP3**  
**dans les cornées avec kératocône**

<b>Augmentation</b>	<b>Diminution</b>
-Phosphatase acide, lipase acide et estérase acide -Cathepsines B, G et V/L2 -Protéine de LAR -Sp1 -Forme courte de Sp3 -Choline phosphatase -MMP-2, MMP-14	-ALDH -Propyl-4-hydroxylase -Protéase inhibitrice $\alpha$ 1 -Macroglobuline $\alpha$ 2 -Absence de forme longue de Sp3 -TIMP-1

#### 5.7.4.2 Altérations du métabolisme cellulaire

Les premières études biochimiques sur les kératocônes soulignent déjà l'hétérogénéité du processus. Il existe deux populations cellulaires distinctes dans le stroma : une produisant des protéines à un rythme normal et l'autre à une vitesse réduite.<sup>549</sup> Cette diminution de synthèse dans le deuxième type cellulaire semble être causée par une perte d'efficacité de l'ARN messager même si la quantité d'ARN messager est plus élevée que la normale.<sup>550</sup>

L'expression du facteur de transcription Sp1 est plus élevée dans l'épithélium de cornées kératocôniques.<sup>522</sup> Cette sur-expression de Sp1 (*Specificity protein*) semble responsable de la diminution de la protéase inhibitrice  $\alpha$ 1.<sup>279;300;301</sup> Une sur-expression de la forme courte répressive du facteur de transcription Sp3 et une absence d'expression de la forme longue activatrice de ce facteur sont associées à l'absence des récepteurs Trka du

NGF (*Nerve Growth Factor*) et une diminution du NGF dans l'épithélium des cornées avec kératocône.<sup>264</sup>

Les nucléosides monophosphatés et la choline phosphatase sont présents en concentration plus grande dans les extraits de cornées kératocôniques tandis que les adénosides diphosphates, en concentration plus faible.<sup>171</sup> L'ADN mitochondrial d'extrait de cornées avec kératocône présente plus de dommages que des cornées normales à cause du stress oxydatif plus grand dans le kératocône.<sup>20</sup>

L'étude des peptides TFF (*trefoil factor*), une famille de peptides associés aux mucines sécrétées par les cellules à gobelets de la conjonctive bulbaire, indique la présence de l'ARNm des TFF1 et TFF3 des cornées normales et uniquement du TFF3 dans les cornées avec kératocône. La production des peptides TFF est absente chez les normaux, mais le peptide TFF3 est présent dans les cornées avec kératocône, suggérant un rôle de protection de la surface oculaire.<sup>457</sup>

#### 5.7.4.3 Dérèglements inflammatoires et immunitaires

Les fluides lacrymaux recueillis auprès de patients avec kératocône ont des niveaux élevés en IgG pendant la période de rémission, des niveaux augmentés en transferrine et en IgA dans la forme progressive de la maladie et une concentration augmentée d'IgM, des composants C3 et C4 du complément, de l'antitrypsine  $\alpha 1$ , d'orosomucoïde, des lysosomes et des complexes immuns durant la phase aiguë de la maladie.<sup>170</sup> Une augmentation du niveau sérique des IgE se retrouve chez certains patients

kératocôniques.<sup>233</sup> Les cornées kératocôniques contiennent des cellules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA-DR), l'antigène de surface CD68 et des enzymes lysosomiales sans exprimer les marqueurs des myofibroblastes et des macrophages.<sup>239</sup> L'expression des antigènes HLA-A28, -B12 et -B15 (des protéines de classe I du complexe majeur histocompatibilité) est augmentée dans les cornées avec kératocône, alors que celle des HLA-B8 et -B13 est diminuée.<sup>168</sup> Des expériences utilisant la différence de liaison de la lectine, une protéine de la réponse immune, entre des cornées normales et kératocôniques indiquent que la liaison de la lectine est influencée par le groupe sanguin et les défauts présents dans des cornées kératocôniques. De plus, cette adhésion distincte n'est pas uniquement causée par le processus de cicatrisation.<sup>492</sup> Les fibroblastes kératocôniques produisent 10 fois plus de prostaglandines E2 car leurs cyclo-oxygénases sont 10 fois plus rapides.<sup>60</sup> Cette modification est toujours présente après 40 générations cellulaires, ce qui suggère une origine génétique.<sup>61</sup> Les mastocytes sont en plus grand nombre dans les conjonctives des sujets avec kératocônes.<sup>569</sup>

La molécule d'adhésion CD44, le récepteur de l'hyaluronate, est habituellement présent dans les cornées normales sur la membrane basale des cellules épithéliales, sur les kératocytes et sur les parois des cellules vasculaires endothéliales du limbe cornéen. Lors de décompensation endothéliale primaire et secondaire, de traumatisme cornéen et de rejet de greffe, les cellules endothéliales expriment la molécule d'adhésion CD44, alors que cette molécule n'est pas exprimée dans les cornées avec kératocône. La régulation de la molécule CD44 est liée aux processus inflammatoires.<sup>568</sup> L'expression de la molécule CD 34 est diminuée dans les cornées avec kératocône.<sup>485</sup>

Les sites d'adhésion membranaire de IL-1 sont quatre fois plus nombreux sur les fibroblastes de cornées avec kératocône même si l'interleukine-1 n'est pas en plus grande concentration. Aucun changement n'est observé pour les sites de l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) et du facteur de nécrose tumorale (TNF).<sup>134</sup> Le tableau 13 indique les altérations du système immunitaire des cornées avec kératocône.

**Tableau XIII**  
**Altérations du système immunitaire des cornées avec kératocône**

<b>Changements</b>
-Présence TFF-3
- $\uparrow$ IgG (phase de rémission)
- $\uparrow$ Transferrines et IgA (phase progressive)
- $\uparrow$ IgM, C3 et C4 du complément, antitrypsine $\alpha$ 1, orosomucoïde et complexes immuns (phase aiguë)
- $\uparrow$ IgE sérique (certains patients)
- $\uparrow$ HLA-A28, -B12 et -B15
- $\downarrow$ HLA-B8 et -B13
-Altération de l'attachement de la lectine selon le groupe sanguin
-Prostaglandines E2
- $\uparrow$ mastocytes (conjonctive)

#### 5.7.4.4 Altérations des facteurs de croissance

L'expression de la protéine sécrétée sous l'effet de TGF- $\beta$ , Betaig-h3, une composante structurale de la matrice extracellulaire responsable de l'adhésion des cellules aux fibres cornéennes interstitielles, est diminuée dans le stroma cornéen des kératocônes affaiblissant ainsi la rigidité cornéenne.<sup>562</sup> La diminution de cette protéine est proportionnelle à la sévérité du kératocône.<sup>561</sup> Toutefois, une augmentation de Betaig-h3 se retrouve dans les zones cicatricielles.<sup>468</sup> L'analyse du gène induisant TGF- $\beta$ 1 dans le génotype de familles entières de patients kératocôniques n'indique aucune altération

protéinique du gène malgré des études antérieures démontrant une modification des taux de production de la protéine.<sup>495</sup> Le TNF- $\alpha$  est sur-exprimé et le facteur de croissance de l'insuline (IGF) est sous-exprimé par les kératocytes.<sup>225</sup> Le niveau du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) est augmenté dans les cornées avec kératocône et est non spécifique à cette maladie.<sup>411</sup> Le tableau XIV indique les changements observés de l'expression des facteurs de croissance dans les cornées avec kératocône.

**Tableau XIV**  
**Altérations des facteurs de croissance dans les cornées avec**  
**kératocône**

<b>Facteurs de croissance</b>
-↑ TNF- $\alpha$
-↑ VEGF
-↑ TGF- $\beta$ 1
-↑ IL-1
-↑ Protéines de stress thermique 26 et 90
-↓ NGF
-↓ IGF

#### 5.7.4.5 Altérations des molécules de la matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire des régions antérieures sans cicatrice des cornées kératocôniques a des niveaux diminués d'entactine, de fibronectine, de chaînes  $\alpha$ 3 et  $\alpha$ 5 du collagène de type IV et des chaînes de laminine. À l'opposé, les régions cicatricielles présentent une augmentation de ces dernières composantes ainsi que de la laminine 5, du perlecane et du collagène de type VIII.<sup>236</sup> Une augmentation de la formation et une accumulation des produits terminaux de glycation se retrouvent dans les cellules

épithéliales, stromales et endothéliales des cornées kératocôniques. Cette modification est absente des cornées normales.<sup>98</sup> La vimentine, la ténascine, le TGF- $\beta$ 1, l'IL-1, la protéine de stress thermique 27 et l'ubiquitine sont sur-exprimés dans les kératocônes, sans être toutefois un signe spécifique à cette maladie.<sup>566</sup> Les kératocytes des kératocônes présentent quatre fois plus de récepteurs à IL-1 que ceux des cornées normales.<sup>61;134</sup> Le kératocane, un des 3 sulfates de kératanes des protéoglycanes cornéens, la décorine, la fibronectine, la ferritine à chaînes lourdes et la protéine de stress thermique 90 sont sur-exprimés dans le stroma des cornées kératocôniques. L'altération du kératocane semble spécifique au kératocône.<sup>520</sup> L'augmentation du sulfate de dermatane associée au kératocône est causée par une accumulation de décorine et en particulier de biglycanes. Les biglycanes rassemblent le sulfate de dermatane augmentant ainsi la sulfatation.<sup>149</sup> Le ratio des sulfates de dermatane sur les sulfates de kératanes formant les protéoglycanes est plus élevé dans les cornées avec kératocône.<sup>420</sup> En plus de l'augmentation des niveaux de sulfate de dermatane, la longueur des chaînes de sulfate de kératane est diminuée.<sup>535</sup> Une réduction des épitopes de sulfate de kératane est présente dans les cornées avec kératocône.<sup>148</sup> Le niveau de versicane est diminué dans le kératocône.<sup>455</sup> Le stroma des kératocônes a moins de laminine que celui de cornées normales.<sup>333</sup> Il est à noter que l'interleukine 1 dont les niveaux sont augmentés (voir section précédente) stimule la synthèse de collagénase ce qui augmente la dégradation du collagène. Le tableau XV résume les altérations des molécules de la matrice extra-cellulaire (MEC) dans les cornées avec kératocône.

**Tableau XV**  
**Altérations stromales des molécules de la MEC dans le kératocône**

<b>Augmentation</b>	<b>Diminution</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Entactine, fibronectine, chaînes <math>\alpha 3</math> et <math>\alpha 5</math> collagène IV, chaînes de laminine, laminine 5, perlecane, collagène VIII (zone cicatricielle antérieure)</li> <li>-Ubiquitine</li> <li>-Récepteurs IL-1</li> <li>-Kératocane</li> <li>-Décorine</li> <li>-Fibronectine</li> <li>-Ferritine à chaînes lourdes</li> <li>-Sulfate de dermatane</li> <li>-Biglycanes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entactine, fibronectine, chaînes <math>\alpha 3</math> et <math>\alpha 5</math> collagène IV, chaînes de laminine (zone antérieure sans cicatrice)</li> <li>-Longueur des chaînes de sulfate de kératane</li> <li>-Versicane</li> <li>-Molécule CD34</li> <li>-Absence molécule CD 44</li> </ul>

### 5.7.5 Apoptose des cornées avec kératocône

Plusieurs études démontrent le phénomène d'apoptose et de nécrose cellulaires dans les cornées avec kératocône. En microscopie électronique à transmission, des cornées avec kératocône montrent des signes d'apoptose. Il n'est pas clair cependant si l'apoptose est relié au port de lentilles cornéennes, aux blessures épithéliales, au frottement des yeux ou aux allergies.<sup>222;245</sup> L'apoptose est également décelable dans les cornées avec kératocône par des méthodes de marquage par anti-corps monoclonaux.<sup>245</sup> L'apoptose serait 5 fois plus importante dans les cornées avec kératocône comparativement aux normaux.<sup>431</sup> Des signes de nécrose sont également présents chez ces patients.<sup>570</sup> Malheureusement, toutes ces études ont été effectuées sur des échantillons de biopsies. Il est donc possible qu'une partie de l'apoptose soit le résultat du processus de conservation même si ces études ont utilisé des boutons de cornées normales comme groupe témoin.

## 5.8 Études antérieures sur la densité de kératocytes dans les cornées avec kératocône

Dans la littérature, il existe deux études quantitatives sur les densités de kératocytes.<sup>133;196</sup> En général, les densités de kératocytes chez les kératocônes sont plus faible que chez les normaux. Le tableau XVI illustre en détail les résultats de ces deux études.

**Tableau XVI**  
**Densités de kératocytes chez les cornées avec kératocône**

Étude	Nombre d'yeux	Groupes	Densités de kératocytes (cellules/mm <sup>3</sup> )				
			Antérieur 0%-10%	11%- 33%	Moyen 33%-66%	67%- 90%	91%- 100%
Erie <sup>133</sup>	29	Normaux non porteurs de LC	31168± 6818	21168± 4218	19386± 2620	19482± 3096	18129± 3515
		Normaux porteurs de LC	35630± 3858	22452± 3628	17927± 4108	18820± 2307	18704± 4313
	29	Kératocônes non porteurs de LC	32724± 7105	21166± 5689	18560± 5503	16466± 5869	15219± 5572
		Kératocônes porteurs de LC	24564± 8750	20221± 4324	16167± 5051	12400± 3627	11118± 3454

Étude	Nombre d'yeux	Groupes	Densités de kératocytes (cellules/mm <sup>2</sup> )	
			Antérieur	Postérieur
Hollingworth <sup>196</sup>	29	Kératocônes	909±91	528±50
	29	Normaux	1119±80	583±77

## 5.9 Associations

Les associations nombreuses avec le kératocône soulignent parfaitement l'hétérogénéité de la maladie. Ces associations peuvent être regroupées en cinq grandes catégories : les maladies du collagène, les maladies atopiques, les maladies génétiques, les autres atteintes oculaires et le profil psychologique particulier. Certaines associations sont des

cas anecdotiques méritant toutefois une mention afin de voir cette maladie dans son ensemble.

### 5.9.1 Maladies du collagène

Le kératocône est associé aux syndromes d'Ehlers-Danlos et de Marfan.<sup>32</sup> Les patients ayant un kératocône sont 5 fois plus à risque de développer une hypermobilité des jointures métacarpo-phalangiennes et du poignet, soutenant ainsi la thèse d'une association entre les maladies du collagène et le kératocône.<sup>538</sup> Par contre, une autre étude ne montre aucun lien entre l'hypermobilité des jointures, le prolapsus de la valve mitrale et le kératocône<sup>460</sup> mais l'incidence de prolapsus de la valve mitrale est plus élevée chez des patients avec un kératocône jugé sévère.<sup>77;280;433</sup>

### 5.9.2 Maladies atopiques

Il existe une association entre les kératocônes et les maladies atopiques.<sup>186;504</sup> Le frottement des yeux plus important chez les patients atteints de maladies atopiques augmenterait le risque de kératocône.<sup>29;458</sup> L'incidence de kératocône chez des patients atteints de kératoconjunctivites vernaes est plus élevée que dans la population normale.<sup>65;241;484</sup> Des cas de kératocône unilatéral existent chez des patients souffrant d'épiphorèse unilatérale. L'œil atteint a été frotté toute la vie.<sup>107;281</sup> Les allergies sont trois fois plus fréquentes chez les patients avec un kératocône plus avancé par rapport à des sujets avec kératocône fruste ou des normaux.<sup>214</sup> Le kératocône est associé à l'anticorps leucocytaire humain 5 (HLA-B5).<sup>249</sup> Les antigènes HLA-A26, B40 et DR9 sont retrouvés plus fréquemment chez les jeunes patients kératocôniques âgés de moins

de 20 ans.<sup>3</sup> Différents haplotypes des antigènes HLA se retrouvent selon la progression du kératocône dans le temps : HLA-B27 et -A3 dans la forme progressive, HLA-A2 et -B15 dans les cas légers et HLA- A1, -A19 et -B7 dans les cas aigus.<sup>167</sup> Les allergies, les picotements et la dominance manuelle sont des facteurs associés aux porteurs de kératocônes seulement si ces facteurs, allergies et picotements, sont rapportés comme étant intenses. Cette association stipule que la main dominante se trouve du côté de l'œil le plus affecté car le frottement des yeux serait plus fréquent de ce côté<sup>311</sup>; en effet, les kératocônes sont plus fréquents du côté de la main dominante.<sup>186</sup> Le syndrome de la paupière lâche (*floppy eyelid syndrome*) est associé au kératocône<sup>272;346</sup> tout comme l'apnée du sommeil.<sup>325</sup>

### 5.9.3 Maladies génétiques

L'amaurose congénitale de Leber est associée au kératocône.<sup>131;142</sup> Un cas de récurrence rapide (1 an) du kératocône suite à une greffe cornéenne existe chez un patient atteint d'amaurose congénitale de Leber.<sup>458</sup> Les kératocônes sont fréquemment associés au syndrome de Down.<sup>247;248</sup> L'âge de la mère à la naissance de l'enfant peut influencer le risque d'avoir un kératocône : l'âge des mères est plus élevé chez les sujets avec kératocône par rapport à la population générale.<sup>537</sup> Le kératocône et le syndrome de Turner sont associés.<sup>291</sup> Un cas de dystrophie des bâtonnets et des cônes avec un kératocône est répertorié.<sup>143</sup> La dystrophie progressive des cônes se retrouve avec un kératocône.<sup>524</sup> Un kératocône bilatéral est présent chez un patient avec la maladie d'Albers-Schonberg<sup>136</sup> et le syndrome de Crouzon.<sup>375</sup> Le syndrome Mulvihill-Smith se rencontre avec un kératocône.<sup>402</sup> Le syndrome de Mobius se présente avec le

kératocône<sup>175</sup> et le syndrome de Peter.<sup>44</sup> Un patient de 10 ans présentait la maladie d'Hashimoto, un kératocône, de l'alopecie et une kératoconjonctivite.<sup>250</sup> Le syndrome d'hyper IgE se retrouve dans un cas de kératocône bilatéral.<sup>242</sup> Les dommages causés à l'ADN par les rayons UV chez les sujets souffrant de *xeroderma pigmentosum* induit un kératocône.<sup>40</sup> Un patient atteint de dysplasie artéro-hépatique présente un kératocône bilatéral.<sup>265</sup>

#### 5.9.4 Cas anecdotiques

Cette section présente une énumération de cas anecdotiques. La présence d'autres atteintes oculaires chez des patients avec kératocône peut être le fruit du hasard. Toutefois, ces cas méritent une mention afin de voir cette maladie dans son ensemble. Le tableau XVII résume les cas anecdotiques. Des cataractes polaires antérieures sont associées au kératocône.<sup>200</sup> Les dégénérescences tapéto-rétiniennes se rencontrent plus fréquemment chez des sujets avec kératocône.<sup>334</sup> Un cas de kératocône récurrent 40 ans après une kératoplastie pénétrante s'est présenté en Argentine.<sup>481</sup> Un cas de kératocône bilatéral est associé à des cataractes sous-capsulaires postérieures bilatérales et une *cornea guttata*.<sup>253</sup> Un hémangiome caverneux de l'orbite peut causer un kératocône suite à la pression mécanique exercée sur le globe.<sup>198</sup> L'amyloïdose cornéenne doit être suspectée chez des sujets avec kératocône qui développent une opacification centrale cornéenne atypique.<sup>456</sup> Un patient de 59 ans présente un kératocône et une dégénérescence de Terrien.<sup>387</sup> La dystrophie polymorphe postérieure se rencontre avec un kératocône.<sup>30;113;517</sup> L'analyse de familles complètes montre que deux pathologies cornéennes héréditaires peuvent coexister chez le même patient, la dystrophie

endothéliale de Fuchs<sup>282;361</sup> ou la dystrophie cornéenne granulaire<sup>320;321;416;496;530</sup> et le kératocône. Un patient avec kératocône asymétrique présente une *cornea guttata* unilatérale dans l'œil le plus atteint.<sup>95</sup> Un patient ayant une rétinopathie avec pigments suite à la rougeole est atteint de kératocône.<sup>374</sup> Un patient avec l'atrophie essentielle de l'iris et dystrophie polymorphe postérieure a un kératocône.<sup>39</sup> Un patient présente un kératocône et un iridoschisis.<sup>130</sup> Un cas d'hétérochromie de Fuchs se retrouve avec un kératocône bilatéral.<sup>542</sup>

## Tableau XVII

### Cas anecdotiques d'atteintes oculaires présentes chez des kératocônes

Atteintes oculaires	Références
-Cataractes polaires antérieures	200
-Dégénérescences tapéto-rétiniennes	334
-Kératocône récurrent suite à une kératoplastie pénétrante	481
-Cataractes sous-capsulaires postérieures - <i>Cornea guttata</i>	253
-Hémangiome caverneux de l'orbite	198
-Amyloïdose cornéenne	456
-Dégénérescence de Terrien	387
-Dystrophie polymorphe postérieure	517
-Dystrophie endothéliale de Fuchs	282
-Dystrophie cornéenne granulaire	416
-Rétinopathie avec pigments	374
-Atrophie essentielle de l'iris -Dystrophie polymorphe postérieure	39
-Iridoschisis	130
-Hétérochromie de Fuchs	542

### 5.9.5 Profil psychologique

Thalasselis rapporte une association entre une déficience en magnésium, une personnalité de type A, l'occurrence des allergies et la présence de kératocône. Il décrit cette association comme un nouveau syndrome, le syndrome de Thalasselis.<sup>478</sup> L'histoire d'une femme ménopausée de 46 ans développant un kératocône tardif est expliquée par le syndrome de Thalasselis : une déficience en magnésium serait causée par les changements hormonaux.<sup>480</sup> L'incidence de la schizophrénie et la dépression est plus élevée chez les patients kératocôniques.<sup>169</sup> D'autres auteurs ne trouvent aucun trait de personnalité différent entre les patients ayant un kératocône et les forts myopes.<sup>91;296</sup> Toutefois, les patients kératocôniques ont des résultats plus faibles aux échelles du respect des directives des professionnels de la vision du *Millon Behavioral Health Inventory* (MBHI).<sup>159</sup> Les patients atteints de kératocône ayant eu une kératoplastie pénétrante ont de moins bons résultats aux échelles d'évaluation de la personnalité que les personnes souffrant de kératite herpétique récidivante n'ayant pas eu de kératoplastie pénétrante.<sup>466</sup>

### 5.9.6 Absence d'association

Une étude comparative sur les groupes sanguins chez des sujets avec kératocônes ou normaux n'a conclu à aucune association entre le groupe sanguin et la présence de cône.<sup>154</sup> Le calcium systémique et la vitamine D ne semblent pas impliqués chez les porteurs de kératocône.<sup>548</sup> Le diabète de type II aurait un effet protecteur contre le kératocône. La force d'adhésion entre les fibres de collagène du stroma de ces diabétiques serait plus forte.<sup>427</sup>

## Chapitre 6 Traitements

Le traitement du kératocône varie en fonction de la sévérité du cas. La première approche consiste à ajuster des lentilles cornéennes afin d'améliorer la vision. Si le patient devient intolérant aux lentilles ou si l'acuité visuelle n'est pas suffisante pour suffire aux demandes visuelles du patient, la kératoplastie pénétrante appelée greffe cornéenne pleine épaisseur est effectuée. L'autre option chirurgicale consiste à introduire des anneaux intra-cornéens chez les patients où la cornée est exempte de cicatrice. Les chirurgies réfractives avec incisions comme le LASIK sont contre-indiquées chez les patients avec kératocône, car elles augmentent l'instabilité cornéenne. D'autres approches prometteuses discutées plus loin sont présentement à l'essai.

### 6.1 Lentilles cornéennes

Lorsque l'acuité visuelle du patient n'est pas satisfaisante à l'aide de lunettes, l'utilisation des lentilles cornéennes devient la meilleure option. Il existe plusieurs types de lentilles spécialisées afin d'ajuster des cornées avec kératocône. La description de ces lentilles dépasse le cadre du présent travail. Une nouveauté dans le domaine mérite toutefois une mention. Il est maintenant possible de fabriquer des lentilles cornéennes souples sur mesure. Les lentilles prennent en considération les aberrations de l'œil et la topographie cornéenne pour obtenir une correction optimale.<sup>292</sup>

## 6.2 Kératoplastie pénétrante (PK)

La kératoplastie pénétrante appelée greffe cornéenne pleine épaisseur consiste à substituer une portion centrale de la cornée du patient kératocônique par celle d'un donneur sain. Une étude rétrospective sur 10 ans montre que le kératocône est la deuxième indication pour la kératoplastie pénétrante au Canada avec 10 % des cas après la kératopathie bulleuse du pseudophake.<sup>283</sup> Le temps d'attente au Québec est d'au moins 2 ans. Au Brésil, le kératocône arrive après les ulcères et la kératopathie bulleuse du pseudophake.<sup>11</sup> En Chine, le kératocône est la quatrième indication pour PK<sup>74</sup> tout comme aux Etats-Unis.<sup>227</sup> Le temps moyen écoulé entre le diagnostic du kératocône et la greffe est de 8 ½ ans en Angleterre.<sup>516</sup> Selon une étude effectuée dans un centre de référence tertiaire, 21,6% des patients kératocôniques auront besoin d'une greffe cornéenne.<sup>489</sup> Une meilleure acuité visuelle inférieure à 6/12, un astigmatisme supérieur à 10 D., une courbure cornéenne supérieure à 55 D, un âge de 30 ans et moins et un diagnostic depuis 5 ans et moins augmentent le risque de nécessiter une greffe cornéenne.<sup>405</sup>

Une autre approche thérapeutique consiste à coloniser un polymère avec des kératocytes pour ensuite espérer remplacer la cornée des patients atteints par le nouveau matériau biocompatible.<sup>117</sup> Cette dernière technique a été utilisée avec succès chez des patients dont la cornée était totalement opacifiée.<sup>41</sup> Le coût important relié à la kératoplastie pénétrante et les aberrations causées par l'astigmatisme irrégulier résultant poussent les chirurgiens à considérer cette approche en dernier recours. D'autres techniques sont maintenant développées afin d'éviter ou de différer la greffe.

### 6.3 Kératoplastie lamellaire profonde assistée par un microkératome

Cette technique consiste à créer une lamelle cornéenne dans la cornée de l'hôte et y introduire le stroma du donneur pour ensuite replacer la lamelle. Cette technique permet de conserver l'endothélium de l'hôte. Certains auteurs suggèrent d'injecter une bulle d'air dans la chambre antérieure afin de minimiser les risques de perforation avant la formation de la lamelle.<sup>66</sup> Dans certaines études, une chirurgie réfractive est effectuée 6 mois après la greffe stromale en utilisant un laser excimer afin de corriger l'amétropie du patient. Le traitement au laser est effectué par la méthode du KPR ou du LASIK (*Laser in situ keratomileusis*), c'est-à-dire en relevant alors la lamelle afin d'exposer le stroma au laser. Les résultats semblent prometteurs, mais les suivis n'ont été effectués que sur une période de 7 à 22 mois. Dans une étude sur 9 yeux de 7 sujets avec kératocône, l'épaisseur cornéenne est passée de 432,7 à 578  $\mu\text{m}$  en moyenne après la chirurgie. L'acuité visuelle corrigée de tous les patients s'est améliorée en moyenne de 5 lignes.<sup>37</sup> Une autre étude sur 50 yeux de 50 patients a mesuré une MAVC de 6/12 chez 88% des patients un an après cette procédure.<sup>62</sup> Le KPR ou le LASIK n'a pas été effectué dans cette dernière étude.

### 6.4 Anneaux intra-cornéens

La procédure consiste à implanter un ou deux segments en forme de demi-lune dans le stroma cornéen en mi-périphérie pour tenter d'aplanir la surface oculaire. Cette technique réversible<sup>9</sup> s'applique surtout aux kératocônes légers qui ne tolèrent plus les lentilles cornéennes et qui ont une mauvaise acuité visuelle en lunettes. Selon la

topographie, la localisation et la grandeur du cône, les chirurgiens implantent un ou deux segments horizontalement en position inférieure ou supérieure.<sup>10</sup> Les segments doivent être placés asymétriquement par rapport au centre de la cornée pour de meilleur résultat.<sup>189</sup> L'implantation dans des cas plus avancés a nécessité l'ajustement d'une lentille cornéenne car la correction apportée par les anneaux intra-cornéens demeurait limitée.<sup>192</sup> Il existe deux types d'anneaux commercialisés : Intacs et Ferrara. Les anneaux intra-cornéens peuvent corriger entre  $-1,00$  D et  $-3,00$  D et jusqu'à  $1,00$  D d'astigmatisme. Récemment, plusieurs résultats commencent à être publiés.<sup>49;86;189;258;276;439;490</sup> Cette procédure peut également être effectuée chez des patients souffrant de PMCD.<sup>335</sup> Sur une période de 12 mois, l'équivalent sphérique de 36 yeux est passé de  $-7,29$  D à  $-4,80$  D.<sup>316</sup> Suite à l'implantation des segments chez des patients avec kératocône en attente d'une greffe cornéenne, la meilleure acuité visuelle corrigée est passée de 20/50 à 20/32.<sup>10</sup> Cette procédure limitée permet uniquement d'atténuer les problèmes visuels des patients kératocôniques.

### 6.5 Kératectomie photo-réfractive (KPR) et Photokératectomie thérapeutique (PTK)

Même si le kératocône est une contre-indication à la chirurgie réfractive incisive, une équipe de Russie a tenté de corriger la myopie et l'astigmatisme de sujets avec kératocône au moyen d'un traitement par laser excimer.<sup>228</sup> Comme le kératocône est une anomalie commençant dans le stroma antérieur et progressant graduellement vers le stroma postérieur, l'équipe prétend pouvoir interrompre la progression des cas de kératocônes légers avec le KPR. Ce traitement très controversé permettrait de freiner la progression dans près de 91% des cas sur une période de suivi de 3,5 ans.<sup>228;229</sup> Une

autre équipe de Californie effectue la même procédure sur des kératocônes avec des résultats similaires.<sup>473;474</sup> Un suivi à long terme de ces patients permettra de mieux évaluer la pertinence et l'efficacité réelle de ce traitement., car le risque que les kératocônes traités progressent davantage est présent. En attendant, le PTK peut être utilisée pour enlever une opacité apicale à l'origine d'une intolérance aux lentilles cornéennes sans corriger l'erreur de réfraction.<sup>88</sup>

## 6.6 Lentilles intra-oculaires

Une nouvelle approche consiste à introduire une lentille intra-oculaire afin de corriger la myopie chez des sujets avec un kératocône stable. L'astigmatisme résiduel est corrigé en faisant une incision relaxante parallèle au limbe<sup>408</sup> ou une kératoplastie avec des anneaux intra-cornéens.<sup>87</sup> Des lentilles intra-oculaires toriques peuvent également être introduites dans la chambre antérieure.<sup>57</sup> Aucun résultat à grande échelle n'est disponible actuellement pour évaluer cette technique.

## 6.7 Ultraviolet A et riboflavine

Dans le but de ralentir la progression des kératocônes, il est possible d'altérer la résistance aux déformations de la cornée. La rigidité de cornées animales peut être augmentée en modifiant l'entrelacement des fibres de collagène. La méthode utilisée consiste à débrider l'épithélium au centre de la cornée pour appliquer des gouttes de riboflavine (vitamine B2). La cornée est ensuite exposée à un rayonnement d'ultraviolets A (UVA) durant une période de 30 minutes. Cette procédure a préalablement été testée chez des lapins afin d'en vérifier l'innocuité.<sup>531</sup> Les UVA sont

toxiques pour l'endothélium de cornées plus minces que 400  $\mu\text{m}$ .<sup>532</sup> La riboflavine seule n'est pas toxique pour l'endothélium.<sup>533</sup> Toutefois, une apoptose des kératocytes est observée sur une profondeur antérieure de 50  $\mu\text{m}$ .<sup>534</sup> La première étude chez l'humain comporte 23 yeux de 22 patients différents. La durée des suivis varie entre 3 mois et 4 ans. Aucun kératocône traité n'a progressé. La kératométrie a diminué de 2,01 D et l'erreur de réfraction de 1,14 D. dans le cas de 16 yeux. Toutefois, aucune amélioration de l'acuité visuelle n'a été observée.<sup>531</sup> D'autres études sont nécessaires pour placer les balises de cette technique.

## 6.8 Thérapie génique

Des équipes ont réussi à introduire à l'aide d'un virus ou de plasmides de nouveaux gènes dans les kératocytes de cornées de lapins ou de rats *in vivo*.<sup>224;324;362;429;505</sup> D'autres vecteurs ont été utilisés *in vitro* chez des humains avec succès.<sup>102;544</sup> Par exemple, l'efficacité de la transduction du gène implanté par des liposomes cationiques dans des kératocytes humains est de 40,5%.<sup>544</sup> L'espoir de ce mode de traitement réside dans la possibilité d'identifier les gènes défectueux pour ensuite les modifier.

## Partie II : RECHERCHE PERSONNELLE

### Chapitre 7 Introduction

Le kératocône est la plus commune des dystrophies induisant une ectasie de la cornée. Selon le « *National Keratoconus Institute* », l'incidence de cette maladie serait de un sur 2000. Le kératocône est caractérisé par un amincissement progressif du stroma cornéen et une ectasie de la cornée s'écoulant sur plusieurs décades. Cette maladie débute généralement dans une période très productive de la vie des patients, la vingtaine. Ce processus non-inflammatoire habituellement bilatéral induit de la myopie et de l'astigmatisme irrégulier limitant ainsi la correction à l'aide de lentilles ophtalmiques. Dans plusieurs cas, la vision doit être rétablie avec le port de lentilles cornéennes perméables aux gaz. Plusieurs cas avancés nécessitent une greffe de cornée. Mamalis et col.<sup>295</sup> rapportent que le kératocône serait la cause la plus fréquente de greffes cornéennes aux États-Unis. Il est donc important de connaître et de comprendre les mécanismes qui contribuent à l'évolution de cette maladie.

Malheureusement, la cause exacte de cette anomalie reste inconnue.<sup>394</sup> L'étiologie du kératocône serait probablement multifactorielle en plus d'une origine génétique<sup>202,396</sup> puisque des associations avec les maladies atopiques, le syndrome de Down, le port de lentilles cornéennes, l'amaurose congénitale de Leber et les allergies ont été décrites. De nombreuses hypothèses ont été proposées : une augmentation de l'expression des enzymes lysosomiales, une diminution de l'activité des inhibiteurs des enzymes protéolytiques ou le frottement des yeux chez les patients atteints de maladies atopiques. L'amincissement et l'ectasie suggèrent une dégradation de la matrice

extracellulaire et une perte cellulaire dans le stroma cornéen. Un phénomène d'apoptose se produirait dans les cornées des patients kératocôniques.<sup>222;245</sup> L'apoptose des principales cellules du stroma cornéen, les kératocytes, est une mort programmée. Toutefois, ces études ont été réalisées par des techniques de fluorescence dans des boutons cornéens analysés *ex vivo* après des greffes cornéennes.

Grâce à l'avènement du microscope confocal en clinique oculaire, il est maintenant possible d'observer les kératocytes et les structures du stroma cornéen *in vivo*. Je me propose donc d'étudier les kératocytes chez des patients kératocôniques. Le présent travail entend obtenir des données quantitatives sur la densité des kératocytes cornéens des sujets avec et sans kératocône, qu'ils portent ou non des lentilles cornéennes. Les critères d'exclusion ont éliminé les cas de kératocônes modérés et sévères. De plus, les non porteurs de lentilles cornéennes sont plus jeunes que les porteurs de lentilles cornéennes. Les kératocônes non porteurs de lentilles cornéennes ont un diagnostic de kératocône beaucoup plus récent que les porteurs de lentilles cornéennes. Les kératocônes qui portent des lentilles cornéennes sont donc plus avancés. Le présent travail ne prétend pas évaluer la densité apparente de kératocytes selon le port ou non de lentilles cornéennes, mais évaluer l'effet de la présence ou non de kératocône en minimisant l'effet des lentilles cornéennes sur la densité apparente de kératocytes entre les groupes.

## 7.1 Hypothèses de l'étude

Plusieurs hypothèses ont été émises avant d'entreprendre ce projet de recherche. Ces hypothèses sont les suivantes :

- 1) Les densités apparentes de kératocytes des sujets avec kératocône sont modifiées dans le stroma (antérieur, moyen ou postérieur). Une dégradation de la matrice extracellulaire sans diminution du nombre de kératocytes induirait une augmentation de la densité apparente de kératocytes des sujets avec kératocônes ; alors, qu'une dégradation de la matrice extracellulaire associée à une perte encore plus élevée de kératocytes induirait une diminution de la densité apparente de kératocytes.
- 2) Les valeurs d'épaisseurs cornéennes obtenues en zone centrale à la pachymétrie à ultrasons sont corrélées avec celles du topographe Orbscan II et du microscope confocal. Une bonne corrélation permettra de valider l'épaisseur cornéenne obtenue au microscope confocal. La connaissance de cette épaisseur est nécessaire à la localisation des images données par le microscope confocal.
- 3) Les densités des kératocytes de l'œil droit et de l'œil gauche sont corrélées. Une bonne corrélation entre les profondeurs correspondantes de chaque œil confirmerait la validité de la méthode utilisée pour évaluer la variation de la densité de kératocytes selon la profondeur.
- 4) Il existe une corrélation entre les densités apparentes de kératocytes dans chaque profondeur et la sévérité du kératocône tel que déterminée par l'épaisseur cornéenne à la topographie Orbscan II. Un kératocône avancé est associé à une cornée plus mince. Une forte corrélation dans certaines profondeurs permettra d'identifier les zones où les kératocytes pourraient être associés à un amincissement cornéen.

5) Il existe une corrélation entre les densités de kératocytes dans chaque profondeur et l'âge des patients. Une perte de kératocytes avec l'âge a été montrée dans d'autres études.<sup>33:194;370</sup>

## 7.2 Buts et objectifs de l'étude :

Les objectifs associés à ces hypothèses sont les suivants :

- 1) Comparer les densités apparentes de kératocytes dans le stroma antérieur, le stroma moyen et le stroma postérieur en zone cornéenne centrale entre des sujets normaux et des sujets kératocôniques, qu'ils portent ou non des lentilles cornéennes.
- 2) Comparer les valeurs d'épaisseurs cornéennes obtenues en zone centrale à la pachymétrie à ultrasons, au topographe Orbscan II et au microscope confocal.
- 3) Évaluer s'il existe une corrélation entre les densités des kératocytes de l'œil droit et de l'œil gauche.
- 4) Évaluer s'il existe une corrélation entre les densités apparentes de kératocytes dans chaque profondeur et la sévérité du kératocône telle que définie par l'épaisseur cornéenne à la topographie Orbscan II.
- 5) Évaluer s'il existe une corrélation entre les densités de kératocytes dans chaque profondeur et l'âge des patients.

Cette étude permettra de mieux évaluer le rôle des kératocytes dans la pathophysiologie du kératocône. Une comparaison sera effectuée entre des sujets normaux et d'autres atteints de kératocône au niveau des paramètres préalablement mentionnés. Une diminution, une stabilité ou une augmentation des densités de kératocytes à différentes

positions en combinaison avec une cornée amincie dans les cornées atteintes permettrait de déterminer si le kératocône est une maladie régionale ou globale et si l'amincissement est la conséquence d'une perte cellulaire ou d'une perte de la matrice extracellulaire. De plus, l'évaluation de la diminution des densités en fonction de l'âge permettra de mieux prédire l'évolution de la maladie. Ainsi, les patients atteints pourront avoir de meilleurs soins par une meilleure compréhension de la maladie.

## **Chapitre 8 Matériel et méthodes de l'étude**

### **8.1 Critères d'inclusion et d'exclusion**

Le recrutement des sujets kératocôniques et normaux s'est effectué parmi la population clinique de la Clinique Universitaire de la Vision de l'Université de Montréal sur une base volontaire. Des affiches expliquant les buts et objectifs de l'étude ont été placées à la clinique avisant ainsi les cliniciens et les patients de l'existence de la présente étude. Une copie de ces affiches se trouve dans l'annexe 1 du présent mémoire. L'étude comporte 2 groupes de 15 sujets: les sujets kératocôniques (groupe expérimental) et les sujets normaux (groupe témoin). Chacun de ces deux groupes sont subdivisés en deux sous-groupes selon qu'ils portent ou ne portent pas de lentilles cornéennes. Les sujets kératocôniques ont d'abord été choisis. Le recrutement des sujets normaux a été fait de manière à conserver, dans la mesure du possible, un même âge entre les deux groupes et le même type de lentilles cornéennes utilisées dans les groupes de porteurs. Les critères d'inclusion et d'exclusion pour le groupe de sujets avec kératocône et normaux sont résumés dans le tableau XVIII de la page suivante.

**Tableau XVIII**  
**Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets kératocôniques et normaux**

<b>Critères d'inclusion</b>	<b>Critères d'exclusion</b>
<p align="center">Âge minimal de 18 ans et aptitude à donner un consentement légal</p> <p align="center">Présence d'une condition oculaire pouvant entraîner un amincissement de la cornée nommé kératocône (groupe expérimental)</p> <p align="center">Présence d'une condition cornéenne normale (groupe témoin)</p> <p align="center">Port de lentilles cornéennes ou non (selon le groupe)</p>	<p align="center">Allergies aux anesthésiques topiques oculaires</p> <p align="center">Infection cornéenne ou oculaire active</p> <p align="center">Maladies, dégénérescences ou dystrophies cornéennes et oculaires (autres que le kératocône)</p> <p align="center">Nervosité excessive limitant la concentration nécessaire au maintien de l'ouverture palpébrale requise durant l'examen</p> <p align="center">Épilepsie</p> <p align="center">Pression intraoculaire supérieure à 22 mmHg (millimètres de mercure)</p> <p align="center">Présence de cicatrices cornéennes en zone centrale</p>

Suite à la vérification verbale de ces critères avec le patient, un document explicatif lui a été remis. Ce document, préalablement approuvé par le comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé de l'Université de Montréal contenait les renseignements relatifs aux manipulations à effectuer. Un temps de réflexion d'au moins une semaine a été alloué au patient afin qu'il puisse lire le document et décider s'il accepte de participer à l'étude. Un rappel téléphonique effectué par la suite a permis de prendre un rendez-vous avec les patients intéressés pour effectuer la cueillette de données. Ce rendez-vous était d'une durée d'environ une heure et demie. Chaque

patient s'est présenté une seule fois à la clinique. Le document original approuvé par le comité d'éthique et le formulaire de consentement se trouvent dans l'annexe 2 du présent mémoire. Certaines modifications du protocole de recherche ont été nécessaires par rapport aux ambitions de départ. Avant la prise de données, les balayages au microscope confocal devaient être effectués dans les zones cornéennes centrales, supérieures, temporales, inférieures et nasales. Toutefois, cette démarche s'est avérée impossible car la fixation du patient dans les zones autres que centrales n'est pas stable surtout pour les sujets kératocôniques.

## 8.2 Descriptions de la visite d'examen

Une fois que le sujet a accepté de faire partie de ce projet de recherche, il a dû remplir (ou répondre) un questionnaire. Ce formulaire, présenté dans l'annexe 3, donne les informations suivantes : l'âge, la date de naissance, le genre, les antécédents oculaires et systémiques, la main dominante, la présence d'allergie et de frottement régulier des yeux, et le cas échéant, le nombre d'années écoulées depuis le diagnostic de kératocône, le type de lentilles cornéennes portées, le nombre d'années de port de lentilles cornéennes. Ce document a également été utilisé pour noter les informations obtenues lors des manipulations décrites plus loin. Ces informations seront conservées dans des dossiers qui seront archivés pendant 5 ans avant d'être détruits.

La meilleure acuité visuelle corrigée (notation Snellen) du patient a ensuite été évaluée avec la prescription (lunettes) du patient. Le dossier de la clinique a été examiné afin de vérifier les résultats et s'assurer du diagnostic de kératocône dans le cas des sujets du

groupe expérimental. Le patient a ensuite été examiné avec le biomicroscope afin de s'assurer de l'absence ou de la présence de cicatrices, de l'anneau de Fleischer ou des stries de Vogt du kératocône. La topographie cornéenne a d'abord été effectuée puisque le pachymètre à ultrasons et la microscopie confocale requièrent l'utilisation de gouttes anesthésiantes. Ces deux derniers appareils nécessitent un léger contact avec la cornée des patients, ce qui peut altérer les topographies. De plus, les patients ont été avisés de ne pas porter leurs lentilles cornéennes le jour de la prise des données afin de ne pas altérer les topographies cornéennes.

### 8.3 Spécifications techniques du matériel utilisé

Lors de la prise des topographies à l'aide de l'Orbscan II (Bauch & Lomb, Rochester, New York, USA), le sujet appuie son front sur une bande de nylon et une seconde bande de velcro<sup>™</sup> maintient la tête immobile durant la mesure. Le sujet doit fixer une cible lumineuse de faible intensité pendant qu'un système de caméra enregistre les résultats. Le facteur acoustique utilisé pour le topographe Orbscan II est de 0,92. Cette valeur de 0,92 est celle que recommande le fabricant. Le facteur acoustique permet de calibrer l'épaisseur cornéenne du topographe pour obtenir la même valeur que celle du pachymètre à ultrasons. Les cartes d'élévation antérieure et postérieure avec une échelle de 0,005 mm, la carte kératométrique avec une échelle de 0,25 D et la carte pachymétrique avec une échelle de 20  $\mu\text{m}$  ont été imprimées.

Une fois ces mesures prises, une goutte d'anesthésique topique est instillée dans chaque œil. Les points lacrymaux sont maintenus bloqués par pression manuelle afin de

réduire l'absorption systémique du médicament. Cinq mesures par œil à l'aide d'un pachymètre à ultrasons *DGH500* (DGH Technology Inc, Exton, PA, USA) sont ensuite prises. Cette procédure se déroule en demandant au patient de fixer droit devant. Une sonde est alors approchée de l'œil jusqu'au contact avec la cornée centrale. Il est important lors de cette mesure de s'assurer que la sonde est perpendiculaire à la cornée et que la zone de contact se situe en zone cornéenne centrale.

Finalement, la cornée est examinée avec le microscope confocal cornéen *Confoscan2* (NIDEK Inc, Greenboro, NC, USA). Cette procédure nécessite l'application d'un gel de couplage (onguent Genteal, gel de Novartis Ophthalmics, Mississauga, Ontario, Canada) sur l'objectif du microscope afin de créer un interface optique entre la cornée et cet objectif. Il n'y a donc pas de contact direct entre l'objectif et la cornée, mais plutôt entre le gel et la cornée. L'examen peut débuter après que le patient ait placé son front sur l'appui-front et appuyé son menton sur l'appui-menton. Le microscope confocal cornéen fait un balayage de la cornée et enregistre des images par focalisation successive de l'endothélium cornéen d'abord, puis à la suite du stroma en direction de l'épithélium cornéen. L'appareil enregistre la position de chaque image grâce au profil d'intensité lumineux et à la distance entre chaque image successive. La lumière utilisée est exempte d'infrarouges et d'ultraviolets grâce à des filtres afin de minimiser les risques pour le patient. Comme l'éclairage du microscope confocal utilise des lumières oscillantes, tous les sujets souffrant d'épilepsie ont été éliminés dès le début de l'étude afin de réduire le risque de déclenchement d'une crise. Une succession allant jusqu'à 350 images à des intervalles pré-sélectionnés de 1,5  $\mu\text{m}$  est ainsi prise. La profondeur de champ selon le fabricant est 10  $\mu\text{m}$ . Cette profondeur de champ correspond

effectivement au nombre d'images successives sur lesquelles les mêmes cellules sont visibles. La résolution latérale est de 1  $\mu\text{m}$ . Le grossissement de la lentille de la sonde est de 40 X et l'ouverture de 0,75. Le grossissement total sur l'écran spécifié par le fabricant est de 500X. La distance de travail entre la cornée et la lentille est de 1,98 mm. L'image résultante a une dimension de 340  $\mu\text{m}$  par 475  $\mu\text{m}$ . Les images peuvent par la suite être analysées pour calculer les densités cellulaires selon la région d'intérêt du stroma. Le sujet doit fixer une cible lumineuse située à l'intérieur du microscope pour prendre une mesure de la cornée centrale. La manœuvre a été effectuée 5 fois par œil en zone centrale et les mesures ont été acquises en mode automatique.

#### 8.4 Choix des images du microscope confocal

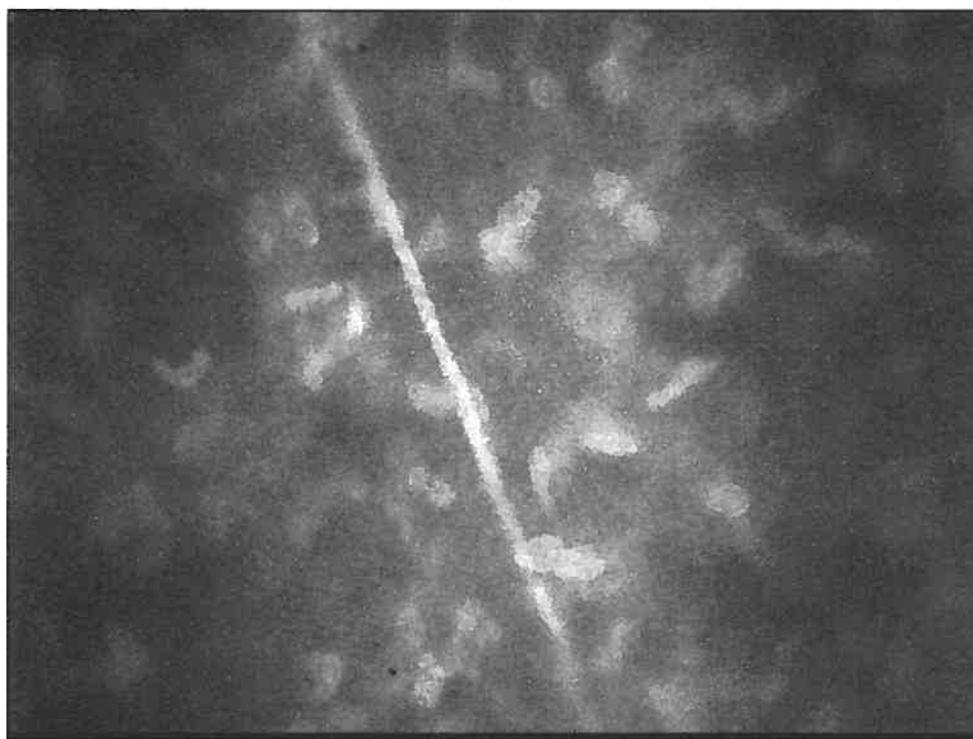
Les nombreuses images recueillies à la microscopie confocale doivent être sélectionnées, car il s'avérait très long et plus ou moins utile de toutes les analyser, puisque la profondeur de champ nominale de l'appareil de 10  $\mu\text{m}$  fournit des images similaires à tous les 10  $\mu\text{m}$ . Sur les 5 balayages effectués par œil, trois ont été retenus afin de calculer l'épaisseur cornéenne. Les balayages choisis comprennent une séquence d'images, commençant par l'endothélium, où l'image de l'endothélium ne revient pas dans le stroma et la présence d'images claires. Les séquences dans lesquelles une image floue est perçue indique un mouvement possible du patient ce qui a le potentiel de fausser les mesures d'épaisseur cornéenne. Pour cette raison, le meilleur balayage de chaque œil a été choisi. La valeur de l'épaisseur cornéenne correspond à la distance entre l'image de l'endothélium et la dernière image, la plus superficielle, de l'épithélium. Dans une séquence d'enregistrement de 350 images, la dernière image de

l'épithélium est habituellement suivie d'une image de l'endothélium du balayage suivant. Un seul balayage a été retenu par œil pour analyser les densités de kératocytes. La clarté des images est encore une fois le critère pour choisir. Pour chaque séquence de balayage de l'arrière vers l'avant, dix images ont été sélectionnées afin de calculer la densité des kératocytes. La dernière image précédant l'épithélium et la première image après l'endothélium ont été automatiquement choisies. Pour les 8 autres images, une épaisseur stromale a été calculée d'après la distance entre les images de l'endothélium et la première de l'épithélium, la moins superficielle de l'épithélium. Les images se retrouvant à 5%, 15%, 25%, 40%, 60%, 75%, 85% et 95% de l'épaisseur stromale ont été analysées. De cette façon, la comparaison des images entre sujets peut être effectuée sur des images situées à une même profondeur relative.

### 8.5 Méthode de décomptes

Une fois les images choisies, les noyaux de kératocytes ont été comptés afin d'obtenir des mesures quantitatives. Les images ont été exportées de l'ordinateur du microscope confocal et comptées manuellement sur un écran de 28,5 cm par 21,5 cm à l'aide du logiciel *Microsoft Paint*. Chaque cellule comptée est marquée d'un point coloré. Par convention, les cellules touchant la bordure inférieure et droite n'ont pas été comptées; par contre celles qui touchaient la bordure supérieure et gauche ont été comptées. Les images retenues ont une surface de 340 $\mu$ m par 475  $\mu$ m. Les noyaux sont comptés en faisant un mouvement en spirale de la périphérie vers le centre afin de ne pas oublier de cellules. Ensuite, les couleurs de l'image sont inversées pour vérifier le décompte. Les résultats sont rapportés en cellules/mm<sup>2</sup>, donc en multipliant les décomptes obtenus par

le rapport (6,19) de la surface de  $1 \text{ mm}^2$  et de la surface échantillonnée ( $0,1615 \text{ mm}^2$ ). Avant d'être comptées, les images ont reçu un numéro aléatoire. Au total, les kératocytes ont été comptés dans 600 images différentes. Sur ces 600 images, 50 images, 25 du groupe expérimental et 25 du groupe témoin, de profondeurs différentes ont été choisies au hasard avant d'en recompter les kératocytes afin de vérifier la répétabilité de la procédure. La figure 5 montre une image des kératocytes du stroma cornéen chez un sujet du groupe témoin.



**Figure 5 Image des kératocytes du stroma cornéen chez un patient du groupe témoin**

Notez la ligne verticale représentant un nerf cornéen. La dimension de l'image est de  $340 \mu\text{m}$  par  $475 \mu\text{m}$ .

## 8.6 Analyses statistiques

Afin de tester ces hypothèses, les statistiques ont été analysées par le service de consultation du département de statistiques de l'Université de Montréal. Un coefficient de corrélation intra-classe a été calculé pour les 50 images afin de valider la répétabilité du décompte des kératocytes. Les densités de kératocytes obtenues lors des deux analyses de ces 50 images ont été comparées. La densité des kératocytes a ensuite été analysée (hypothèse 1) avec une analyse de variance à 3 facteurs à mesures répétées. La profondeur, facteur répété comporte 5 niveaux alors que les deux autres facteurs, présence de kératocône et port de lentilles cornéennes comportent chacun deux niveaux. Cette analyse a considéré la densité moyenne qui est obtenue en regroupant deux par deux les densités en 5 profondeurs différentes : 0%-10%, 11%-33%, 34%-66%, 67%-89% et 90%-100% de l'épaisseur stromale. Par exemple, tel que l'indique le tableau XIX, la mesure représentant la densité des kératocytes à la profondeur de 0-10% (profondeur 1) est la moyenne entre la densité de la première image et celle de l'image à une profondeur de 5%. Ce choix de limiter à 5 les niveaux de la variable profondeur a permis de réduire la complexité du modèle.

**Tableau XIX**  
**Profondeur des images utilisées**  
**afin de représenter une zone de profondeur stromale**

Niveaux	1		2		3		4		5	
Zone de profondeur stromale	0%-10%		11%-33%		34%-66%		67%-89%		90%-100%	
Profondeur des images utilisées	1 <sup>ère</sup> im.	5%	15%	25%	40%	60%	75%	85%	95%	Dernière im.

im. = image

Une première analyse de cette densité moyenne a été faite en regroupant d'une part tous les yeux droits et d'autre part, tous les yeux gauches afin de considérer tous les yeux tout en ne rendant pas le modèle plus complexe. De plus, cette manière d'analyser les résultats élimine le biais causé par les densités obtenues dans les yeux du même patient. Étant donné un dilemme statistique lors de la première analyse entre les résultats de l'œil droit et de l'œil gauche, deux autres analyses ont été effectuées en incluant deux autres facteurs : la main dominante d'abord, et l'épaisseur cornéenne ensuite. Une deuxième analyse de variance à quatre facteurs de classification, basée sur des facteurs identiques (profondeur, présence de kératocône et port de lentilles cornéennes), a examiné l'effet de la dominance manuelle (2 niveaux). Elle a été exécutée en regroupant cette fois la densité des kératocytes correspondant à la cornée de l'œil droit chez les droitiers et la densité correspondant à la cornée de l'œil gauche chez les droitiers. Les valeurs obtenues pour les patients gauchers n'ont pas été traitées car le

faible nombre de patients gauchers dans cette étude (6 gauchers) n'améliorait pas la qualité du modèle considéré. Le choix d'inclure la main dominante dans l'analyse repose sur la présomption que l'œil du même côté que la main dominante est frotté plus fréquemment que l'autre œil. Une troisième analyse, basée sur des facteurs identiques sauf pour la dominance manuelle (profondeur, présence de kératocône et port de lentilles cornéennes), a été exécutée en regroupant cette fois la densité des kératocytes correspondant à la cornée la plus mince de chaque patient et la densité correspondant à la cornée la plus épaisse pour chaque patient. Cette dernière analyse a été effectuée afin de vérifier si la différence entre les groupes est plus évidente lorsque les densités sont regroupées selon l'un des facteurs indiquant la sévérité d'un kératocône, soit l'épaisseur cornéenne minimale au topographe Orbscan II. Dans le cas où l'épaisseur de l'œil droit et l'œil gauche étaient similaires selon le topographe Orbscan II, la densité correspondant à l'œil droit a été insérée dans le fichier incluant les cornées les plus minces. Cette situation ne s'est présentée qu'à deux reprises avec des patients du groupe des normaux. Une vérification des analyses en considérant l'œil gauche dans le groupe des cornées les plus minces dans le cas d'une égalité n'a montré aucune différence significative dans les résultats. Des tests de Student indépendants ont été effectués afin de comparer les densités de kératocytes à chaque profondeur dans le groupe des sujets portant des lentilles cornéennes selon qu'ils aient ou non un kératocône. Lors de la présence d'une interaction significative, une analyse ultérieure en bloquant pour l'un des facteurs de l'interaction (port ou non de lentilles cornéennes) a permis de faire des comparaisons par paires entre les densités de kératocytes observées au niveau de chacune des profondeurs. Lorsque l'ANOVA indiquait qu'un facteur était significatif, des tests t étaient exécutés afin de repérer les paires qui étaient significativement

différentes. Les tests t étaient alors ajustés par la méthode de Bonferroni afin de conserver un niveau de signification de 0,05 malgré les comparaisons multiples.

La corrélation linéaire de Pearson entre, d'une part, les densités de kératocytes dans chaque profondeur et, d'autre part, l'épaisseur cornéenne la plus mince (hypothèse 4) et l'âge (hypothèse 5) a été étudiée. La corrélation linéaire de Pearson entre les densités de l'œil droit et l'œil gauche pour chaque profondeur a également été étudiée (hypothèse 3).

Afin de vérifier la répétabilité des mesures d'épaisseur cornéenne obtenues avec chacun des trois appareils, une analyse de variance à mesures répétées à 1 facteur de classification (3 niveaux) a été effectuée avec les mesures de chaque instrument pour le côté droit, puis le côté gauche. Lorsque le résultat de cette ANOVA n'indiquait aucune différence significative entre les mesures obtenues par chaque appareil, des moyennes ont été calculées pour chaque œil et chaque instrument. Ensuite, des tests de Student indépendants ont été effectués entre les épaisseurs cornéennes moyennes 1) des sujets avec et sans kératocône; 2) des sujets portant ou non des lentilles cornéennes et 3) des sujets avec kératocône portant ou non des lentilles cornéennes. Ces tests de t ont été effectués pour chaque côté avec chaque instrument afin de comparer les mesures d'épaisseur entre les différents groupes.

Enfin, l'accord entre la mesure de chaque appareil est indiqué par la corrélation intra-classe entre les 5 mesures d'épaisseur obtenues avec le topographe, par la corrélation intra-classe des 3 mesures obtenues à la pachymétrie à ultrasons et enfin, par la corrélation entre les 3 mesures obtenues au microscope confocal. Un coefficient global

de corrélation intra-classe considère l'épaisseur moyenne obtenue avec chaque appareil afin de mesurer l'association qui existe entre chacune de ces méthodes (hypothèse 2).

## Chapitre 9 Résultats

### 9.1 Les sujets

Les caractéristiques individuelles pour chaque sujet de l'échantillon sont présentées aux tableaux de l'annexe 4. L'étude comporte 4 groupes de sujets : deux premiers groupes de patients avec kératocône, constitué d'un premier groupe de 7 patients qui ne portent pas de lentilles cornéennes et d'un second de 8 sujets porteurs de lentilles; les deux derniers groupes sont constitués de sujets normaux, un troisième groupe constitué de 7 sujets non porteurs de lentilles cornéennes et 8 sujets porteurs. Dix-sept femmes et 13 hommes forment ces quatre groupes. L'âge moyen des patients kératocôniques est  $27,53 \pm 5,72$  ans et celui des normaux  $25,60 \pm 2,53$  ans. Parmi les porteurs de lentilles cornéennes, le nombre d'années de port est de  $9,75 \pm 4,95$  ans pour les normaux et de  $10,63 \pm 9,23$  ans pour les sujets avec kératocône. Des symptômes d'allergie sont rapportés par 5 patients kératocôniques et 5 normaux. Deux patients normaux et 9 sujets avec kératocône avouent se frotter les yeux. La main dominante dans l'échantillon est la main droite chez 12 sujets kératocôniques et chez 12 normaux. Il y a donc 3 gauchers parmi les sujets avec kératocône et 3 gauchers parmi les normaux. Des 8 sujets avec kératocône porteurs de lentilles cornéennes, cinq portent des lentilles perméables aux gaz, deux des lentilles cornéennes souples et un patient porte les deux derniers types en mode piggyback. Parmi les normaux du groupe des porteurs, 5 patients utilisent des lentilles perméables aux gaz et 3 des lentilles souples. Chez les sujets kératocôniques, 8 patients présentent un anneau de Fleischer à l'œil droit et 9 à l'œil gauche. Deux ont des stries de Vogt à l'œil droit et 4, à l'œil gauche. Le tableau XX élabore les statistiques

descriptives des patients par groupe. Le tableau XXI rapporte la distribution des anneaux de Fleischer et des stries de Vogt chez les kératocônes.

**Tableau XX**  
**Statistiques descriptives des patients par groupe**

<b>Groupe 1 Porteurs de lentilles cornéennes avec Kératocône</b>							
Patient	Âge	Genre	# année Dx	Type LC	# année port LC	Allergie	Frottement des yeux
#1 OC	24	M	6	PAG	6	Non	Oui
#2 SR	44	F	5	PAG	25	Oui	Oui
#3 CG	23	F	8	PAG	8	Non	Non
#4 PB	35	M	1	LCM	25	Non	Non
#5 ZV	28	F	6	PAG et LCM	6	Non	Oui
#7 AZ	28	F	2	PAG	2	Oui	Oui
#10 JM	26	M	10	PAG	10	Oui	Oui
#11 TG	28	M	12	LCM	3	Oui	Non
<b>Groupe 2 Non porteurs de lentilles cornéennes avec Kératocône</b>							
Patient	Âge	Genre	# année Dx	Type LC	# année port LC	Allergie	Frottement des yeux
#6 FG	30	M	1	Non		Non	Oui
#8SP	25	F	0,02	Non		Non	Non
#9 IP	22	F	0,5	Non		Non	Oui
#12 TM	27	M	0,08	Non		Non	Non
#13 PV	22	F	0,25	Non		Oui	Oui
#14 MV	28	M	0,17	Non		Non	Non
#15 MR	23	M	1	Non		Non	Oui

<b>Groupe 3 Normaux porteurs de lentilles cornéennes</b>							
Patient	Âge	Genre	Type LC	# année port LC	Allergie	Frottement des yeux	Main dominante
#16 AD	23	M	LCM	3	Non	Non	Droite
#18 SB	26	F	PAG	11	Oui	Non	Droite
#19 PC	27	M	LCM	10	Oui	Non	Gauche
#20 MEC	26	F	LCM	12	Oui	Non	Droite
#21 EB	23	F	PAG	3	Non	Non	Droite
#27 CP	27	F	PAG	18	Non	Non	Gauche
#29 KB	27	F	PAG	9	Non	Non	Droite
#30 PC	32	M	PAG	12	Non	Non	Droite
<b>Groupe 4 Normaux non porteurs de lentilles</b>							
Patient	Âge	Genre	Type LC	# année port LC	Allergie	Frottement des yeux	Main dominante
#17 GF	23	M	Non		Non	Non	Droite
#22MPL	23	F	Non		Non	Non	Droite
#23EMG	22	F	Non		Non	Non	Gauche
#24JR	26	F	Non		Oui	Oui	Droite
#25 LA	26	M	Non		Oui	Oui	Droite
#26 KB	26	F	Non		Non	Non	Droite
#28 MR	27	F	Non		Non	Non	Droite

**Tableau XXI**  
**Distribution des anneaux de Fleischer et des stries de Vogt**  
**chez les sujets avec kératocône**

<b>Groupe 1</b>				<b>Groupe 2</b>			
Patient	Oeil	Anneau de Fleischer	Stries de Vogt	Patient	Oeil	Anneau de Fleischer	Stries de Vogt
#1 OC	OD	oui	non	#6 FG	OD	oui	non
	OS	oui	oui		OS	oui	non
#2 SR	OD	non	non	#8SP	OD	non	non
	OS	oui	non		OS	non	non
#3 CG	OD	oui	non	#9 IP	OD	oui	non
	OS	oui	non		OS	oui	oui
#4 PB	OD	non	non	#12 TM	OD	oui	non
	OS	oui	non		OS	oui	non
#5 ZV	OD	non	oui	#13 PV	OD	non	non
	OS	non	oui		OS	non	non
#7 AZ	OD	oui	oui	#14 MV	OD	oui	non
	OS	oui	non		OS	oui	non
#10 JM	OD	non	non	#15 MR	OD	non	non
	OS	non	oui		OS	non	non
#11 TG	OD	oui	non				
	OS	non	non				

L'erreur de réfraction moyenne en équivalent sphérique pour les 15 sujets atteints de kératocône s'élève à  $-4,51 \pm 3,96$  D. du côté de l'œil droit et à  $-4,48 \pm 3,84$  D. du côté gauche. Chez les normaux, l'erreur de réfraction est de  $-3,34 \pm 3,67$  à l'œil droit et de  $-3,24 \pm 3,50$  à l'œil gauche. La meilleure acuité visuelle corrigée décimale est de  $0,91 \pm 0,19$  pour les kératocônes et de  $1,24 \pm 0,15$  pour les normaux. La pachymétrie minimale moyenne obtenue au topographe Orbscan II est  $518,07 \pm 40,69$   $\mu\text{m}$  à l'œil droit et de  $516,27 \pm 43,27$   $\mu\text{m}$  à l'œil gauche pour les normaux. Chez les kératocônes, l'épaisseur minimale moyenne est de  $441,80 \pm 61,00$   $\mu\text{m}$  à l'œil droit et de  $432,27 \pm 64,23$   $\mu\text{m}$  à

l'œil gauche. La kératométrie maximale moyenne au topographe Orbscan II est de  $44,21 \pm 1,83$  D. à l'œil droit et de  $44,07 \pm 1,23$  D. à l'œil gauche chez les normaux. Cette valeur est de  $48,31 \pm 4,39$  D à l'œil droit et de  $48,73 \pm 4,45$  D à l'œil gauche chez les sujets avec kératocône. L'indice kératocônique pachymétrique est de  $1,30 \pm 0,13$ . Le tableau XXII résume les valeurs moyennes de l'erreur de réfraction, de la pachymétrie minimum et de la kératométrie maximum pour chacun des quatre groupes.

**Tableau XXII**  
Moyennes et écarts-types de l'erreur de réfraction et des valeurs pachymétriques minimales et kératométriques maximales des groupes

Groupes	Œil	Erreur de réfraction (D.)	Pachymétrie minimale ( $\mu\text{m}$ )	Kératométrie maximale (D.)
1. Sujets avec Kératocône porteurs de lentilles cornéennes	OD	$-4,52 \pm 3,30$	$423,13 \pm 45,81$	$49,04 \pm 3,23$
	OS	$-4,69 \pm 4,00$	$400,00 \pm 50,50$	$49,55 \pm 4,21$
2. Sujets avec Kératocône non porteurs de lentilles cornéennes	OD	$-4,50 \pm 4,89$	$463,14 \pm 72,37$	$47,70 \pm 5,64$
	OS	$-4,23 \pm 3,95$	$469,14 \pm 60,63$	$47,79 \pm 4,87$
3. Normaux porteurs de lentilles cornéennes	OD	$-6,00 \pm 2,41$	$507,75 \pm 45,84$	$44,23 \pm 1,79$
	OS	$-5,86 \pm 1,93$	$503,13 \pm 47,55$	$44,11 \pm 1,00$
4. Normaux non porteurs de lentilles cornéennes	OD	$-0,30 \pm 2,13$	$529,86 \pm 33,27$	$44,20 \pm 2,03$
	OS	$-0,26 \pm 2,19$	$531,29 \pm 35,20$	$44,03 \pm 1,53$

## 9.2 Évaluation de la sévérité des kératocônes

Une évaluation des cornées avec kératocône a été effectuée afin de quantifier le degré de sévérité de chaque cornée. À l'aide du topographe Orbscan II, sept critères ont été choisis : la pachymétrie minimale ( $\mu\text{m}$ ), la kératométrie maximale (dioptries), l'index kératométrique pachymétrique, la sphère de meilleur ajustement postérieure (dioptries), l'élévation maximale postérieure (mm), l'asymétrie sur la zone centrale de 3,0 mm (dioptries) et l'asymétrie sur la zone centrale de 5,0 mm (dioptries). La pachymétrie

minimale diminue avec l'augmentation de la sévérité. La kératométrie maximale, l'index kératométrique pachymétrique, la sphère de meilleur ajustement postérieure, l'élévation maximale postérieure, l'asymétrie sur la zone centrale de 3,0 mm et l'asymétrie sur la zone centrale de 5,0 mm augmentent avec la sévérité. Selon le système de classification utilisé dans l'Étude sur l'Évaluation Multicentrique Longitudinale des Kératocônes (CLEK)<sup>555</sup>, les kératocônes dont la kératométrie maximale est <45 dioptries sont considérés légers, ceux dont la kératométrie maximale est entre 45 et 52 dioptries sont modérés et ceux dont la kératométrie est >52 dioptries sont sévères. Dans l'échantillon de la présente étude, 7 kératocônes sont légers, 17 sont modérés et 6 sont sévères. Le tableau XXIII montre les valeurs des 7 critères de sévérité pour chaque cornée kératocônique. Le tableau XXIV montre les valeurs moyennes et écarts-types des 7 critères de sévérité selon les groupes pour chaque analyse statistique. Le tableau XXIV montre que la sévérité chez les porteurs de lentilles cornéennes entre l'œil droit et l'œil gauche (première analyse statistique) et entre l'œil droit des droitiers et l'œil gauche des droitiers (deuxième analyse statistique) n'est pas différente si l'épaisseur cornéenne minimale n'est pas le seul critère évalué. De plus, aucune différence n'est présente chez les non porteurs de lentilles cornéennes entre l'œil droit et l'œil gauche pour la première et la deuxième analyse si l'épaisseur cornéenne minimale n'est pas le seul critère évalué. Les groupes sont donc homogènes pour les deux premières analyses chez les porteurs et les non porteurs entre les deux yeux. Toutefois, pour la troisième analyse, la cornée la plus mince est plus affectée par le kératocône pour tous les critères évalués chez les patients portant et ne portant pas de lentilles cornéennes. Pour toutes les analyses, les porteurs de lentilles cornéennes sont plus affectés que ceux qui n'en portent pas.

Tableau XXIII

## Évaluation de 7 critères de sévérité chez les kératocônes

Patient et oeil concerné	Pachymétrie Minimale ( $\mu\text{m}$ )	Kératométrie maximale (dioptries)	Index kératométrique pachymétrique	Sphère de meilleur ajustement postérieure (dioptries)	Élévation maximale postérieure (mm)	Asymétrie zone de 3 mm (dioptries)	Asymétrie zone de 5 mm (dioptries)
#1 OC OD	484	49,8	1,258	54,4	0,125	5,6	5,4
#1 OC OS	408	53,7	1,437	55,8	0,230	7,8	9,4
#2 SR OD	389	48,8	1,431	57,2	0,068	3,1	2,8
#2 SR OS	340	49,3	1,585	57,8	0,110	3,9	3,6
#3 CG OD	368	49,9	1,415	56,2	0,100	2,7	3,5
#3 CG OS	413	47,0	1,280	55,5	0,064	2,9	4,1
#4 PB OD	459	43,0	1,150	50,1	0,049	2,1	1,9
#4 PB OS	419	44,8	1,255	51,5	0,115	3,3	7,0
#5 ZV OD	451	54,7	1,324	56,0	0,163	6,0	8,2
#5 ZV OS	462	56,0	1,277	57,7	0,126	7,0	7,4
#7 AZ OD	418	47,6	1,363	56,8	0,083	4,1	4,6
#7 AZ OS	432	45,4	1,312	54,2	0,109	8,2	7,7
#10 JM OD	454	48,6	1,243	52,1	0,081	6,4	6,3
#10 JM OS	308	53,1	1,354	54,3	0,115	7,2	8,9
#11 TG OD	362	49,9	1,430	55,9	0,086	4,4	4,2
#11 TG OS	418	47,1	1,269	55,1	0,056	1,8	2,3
#6 FG OD	383	49,6	1,336	53,6	0,054	3,7	4,1
#6 FG OS	408	49,8	1,281	53,2	0,070	5,4	5,1
#8 SP OD	342	59,8	1,651	63,6	0,116	4,1	5,3
#8 SP OS	372	57,8	1,548	60,4	0,120	3,6	5,8
#9 IP OD	499	45,2	1,222	53,0	0,053	3,7	3,5
#9 IP OS	472	47,1	1,250	53,1	0,089	3,4	3,5
#12 TM OD	491	45,8	1,176	52,5	0,056	4,1	4,4
#12 TM OS	524	43,3	1,116	50,6	0,036	2,0	2,5
#13 PV OD	473	44,8	1,206	51,5	0,038	2,7	2,8
#13 PV OS	465	44,5	1,220	52,0	0,044	3,0	3,1
#14 MV OD	525	44,5	1,185	52,5	0,066	2,9	3,2
#14 MV OS	535	45,7	1,171	53,2	0,068	2,5	2,7
#15 MR OD	529	44,2	1,185	54,2	0,070	3,6	4,3
#15 MR OS	508	46,3	1,208	54,3	0,094	6,0	6,1
Moyenne et Écart-type	437,0 $\pm$ 61,7	48,6 $\pm$ 4,4	1,305 $\pm$ 0,131	54,6 $\pm$ 2,9	0,088 $\pm$ 0,041	4,2 $\pm$ 1,8	4,8 $\pm$ 2,0

Tableau XXIV

Moyennes et écarts-types des 7 critères de sévérité selon les groupes

pour chaque analyse statistique

Analyse + groupes concernés	Pachymétrie minimale ( $\mu\text{m}$ )	Kératométrie maximale (dioptries)	Index kératométrique pachymétrique	Sphère de meilleur ajustement postérieure (dioptries)	Élévation maximale postérieure (mm)	Asymétrie zone de 3 mm (dioptries)	Asymétrie zone de 5 mm (dioptries)
1ere analyse OD LC	423,1 $\pm$ 45,8	49,0 $\pm$ 3,2	1,327 $\pm$ 0,103	54,8 $\pm$ 2,5	0,094 $\pm$ 0,035	4,3 $\pm$ 1,6	4,6 $\pm$ 2,0
1ere analyse OD non LC	463,1 $\pm$ 50,5	49,6 $\pm$ 0,17	1,280 $\pm$ 0,172	54,4 $\pm$ 4,1	0,065 $\pm$ 0,025	3,5 $\pm$ 0,5	3,9 $\pm$ 0,8
1ere analyse OS LC	400,0 $\pm$ 50,5	49,6 $\pm$ 4,2	1,346 $\pm$ 0,113	55,2 $\pm$ 2,0	0,116 $\pm$ 0,053	4,9 $\pm$ 2,5	6,3 $\pm$ 2,6
1ere analyse OS non LC	469,1 $\pm$ 60,6	47,7 $\pm$ 4,9	1,256 $\pm$ 0,139	53,8 $\pm$ 3,1	0,074 $\pm$ 0,029	3,7 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,5
2e analyse OD droitiers LC	418,0 $\pm$ 46,9	49,9 $\pm$ 2,3	1,352 $\pm$ 0,079	55,5 $\pm$ 1,7	0,101 $\pm$ 0,032	4,6 $\pm$ 1,4	5,0 $\pm$ 1,8
2e analyse OD droitiers non LC	444,4 $\pm$ 78,3	48,8 $\pm$ 6,5	1,320 $\pm$ 0,194	54,9 $\pm$ 5,0	0,065 $\pm$ 0,030	3,4 $\pm$ 0,6	3,8 $\pm$ 1,0
2e analyse OS droitiers LC	397,2 $\pm$ 53,9	50,2 $\pm$ 4,0	1,359 $\pm$ 0,116	55,8 $\pm$ 1,5	0,116 $\pm$ 0,057	5,5 $\pm$ 2,6	6,2 $\pm$ 2,8
2° analyse OS droitiers non LC	450,4 $\pm$ 62,8	49,0 $\pm$ 5,3	1,294 $\pm$ 0,148	54,4 $\pm$ 3,4	0,078 $\pm$ 0,028	3,6 $\pm$ 1,1	4,0 $\pm$ 1,3
3e analyse cornée+mince LC	384,2 $\pm$ 47,7	50,4 $\pm$ 3,3	1,396 $\pm$ 0,098	55,5 $\pm$ 1,9	0,125 $\pm$ 0,049	4,9 $\pm$ 1,9	6,2 $\pm$ 2,5
3e analyse cornée+mince non LC	455,1 $\pm$ 67,5	48,2 $\pm$ 5,4	1,289 $\pm$ 0,168	54,5 $\pm$ 4,1	0,074 $\pm$ 0,026	3,9 $\pm$ 1,0	4,2 $\pm$ 1,1
3° analyse cornée+épaisse LC	438,9 $\pm$ 31,3	48,2 $\pm$ 3,8	1,278 $\pm$ 0,078	54,5 $\pm$ 2,5	0,085 $\pm$ 0,029	4,6 $\pm$ 2,5	4,7 $\pm$ 2,2
3e analyse cornée+épaisse non LC	477,1 $\pm$ 64,0	47,3 $\pm$ 5,1	1,247 $\pm$ 0,142	53,7 $\pm$ 3,2	0,065 $\pm$ 0,028	3,4 $\pm$ 1,1	3,8 $\pm$ 1,3

### 9.3 Comparaisons et corrélations entre les diverses méthodes de mesure de l'épaisseur de la cornée

L'analyse de variance à 1 facteur n'a montré aucune différence significative des mesures d'épaisseur pour chaque œil avec le microscope confocal, le topographe

Orbscan II et le pachymètre à ultrasons. L'analyse de ces 6 groupes a été effectuée séparément afin d'évaluer la répétabilité de chaque instrument pour chaque œil. L'annexe 5 présente les résultats des analyses de variance d'épaisseur cornéenne. L'absence de résultat significatif à ces tests permet d'utiliser les moyennes d'épaisseur pour chaque œil avec chaque appareil afin de tester les différents groupes de l'étude entre eux. Le tableau XXV montre les moyennes d'épaisseurs et les résultats des tests t pour chaque œil avec chaque instrument lorsque les sujets avec kératocône sont comparés aux sujets normaux. Toutes les comparaisons du tableau XXV sont significatives. L'annexe 6 présente l'analyse complète des tests t indépendants du tableau XXV.

**Tableau XXV**  
**Moyennes des épaisseurs cornéennes pour chaque œil avec les 3 instruments selon la présence ou non de kératocône et degré de signification au test t indépendant**

Œil	Instrument	Groupe	Moyennes d'épaisseur et écarts-types ( $\mu\text{m}$ )	Degré de signification
Droit	Microscope confocal	Kératocônes	457 $\pm$ 65	p=0,033
		Normaux	511 $\pm$ 67	
	Pachymétrie à ultrasons	Kératocônes	481 $\pm$ 48	p=0,001
		Normaux	538 $\pm$ 33	
	Topographe Orbscan II	Kératocônes	468 $\pm$ 55	p=0,002
		Normaux	528 $\pm$ 40	
Gauche	Microscope confocal	Kératocônes	446 $\pm$ 63	p=0,021
		Normaux	505 $\pm$ 68	
	Pachymétrie à ultrasons	Kératocônes	475 $\pm$ 51	p<0,001
		Normaux	539 $\pm$ 36	
	Topographe Orbscan II	Kératocônes	457 $\pm$ 60	p=0,001
		Normaux	526 $\pm$ 44	

Le tableau XXVI montre les moyennes d'épaisseurs et les résultats des tests t pour chaque œil avec chaque instrument selon le port ou non des lentilles cornéennes. Une différence significative aux tests t se rencontre entre les épaisseurs cornéennes pour l'œil gauche au microscope confocal ( $p=0,025$ ) et au pachymètre à ultrasons ( $p=0,049$ ). L'annexe 7 présente l'analyse complète des tests t indépendants du tableau XXVI.

**Tableau XXVI**  
**Moyennes des épaisseurs cornéennes pour chaque œil avec les 3 instruments selon le port ou non de lentilles cornéennes et degré de signification au test t indépendant**

Œil	Instrument	Groupe	Moyennes d'épaisseur et écarts-types ( $\mu\text{m}$ )	Degré de signification
Droit	Microscope confocal	Porteurs de LC	470 $\pm$ 70	p=0,274
		Non porteurs de LC	499 $\pm$ 71	
	Pachymétrie à ultrasons	Porteurs de LC	496 $\pm$ 51	p=0,113
		Non porteurs de LC	525 $\pm$ 45	
	Topographe Orbscan II	Porteurs de LC	487 $\pm$ 52	p=0,247
		Non porteurs de LC	511 $\pm$ 60	
Gauche	Microscope confocal	Porteurs de LC	449 $\pm$ 59	p=0,025
		Non porteurs de LC	508 $\pm$ 72	
	Pachymétrie à ultrasons	Porteurs de LC	489 $\pm$ 56	p=0,049
		Non porteurs de LC	528 $\pm$ 46	
	Topographe Orbscan II	Porteurs de LC	471 $\pm$ 62	p=0,056
		Non porteurs de LC	514 $\pm$ 60	

LC=lentilles cornéennes

Un autre test t en considérant uniquement les sujets avec kératocône selon le port ou non de lentilles cornéennes a permis de comparer les épaisseurs entre le groupe 1 et le groupe 2 cités précédemment pour chaque œil avec chaque instrument. Le tableau XXVII indique ces résultats avec les degrés de signification. L'annexe 8 présente l'analyse statistique associé au tableau XXVII. Il est intéressant de remarquer que les

résultats sont significatifs uniquement pour les épaisseurs obtenues à l'œil gauche pour le microscope confocal et la pachymétrie à ultrasons. Ces résultats seront commentés dans la discussion. Finalement, un test t considérant uniquement les sujets normaux selon le port ou non de lentilles cornéennes a permis de comparer les épaisseurs entre le groupe 3 et 4 cités précédemment pour chaque œil avec chaque instrument. Le tableau XXVIII montre les résultats obtenus avec les niveaux de signification. L'annexe 9 présente le résultats du test t indépendant de l'épaisseur cornéenne chez les sujets normaux pour chaque œil avec chaque instrument selon le port ou non de lentilles cornéennes. Aucune différence n'est significative pour cette analyse.

**Tableaux XXVII**  
**Moyennes des épaisseurs cornéennes pour chaque œil avec les 3 instruments chez les sujets avec kératocône selon le port ou non de lentilles cornéennes et degré de signification au test t indépendant**

Œil	Instrument	Groupe	Moyennes d'épaisseur et écarts-types ( $\mu\text{m}$ )	Degré de signification
Droit	Microscope confocal	Porteurs LC	442 $\pm$ 72	p=0,365
		Non porteurs de LC	474 $\pm$ 57	
	Pachymétrie à ultrasons	Porteurs LC	461 $\pm$ 39	p=0,098
		Non porteurs de LC	458 $\pm$ 41	
	Topographe Orbscan II	Porteurs LC	458 $\pm$ 41	p=0,424
		Non porteurs de LC	481 $\pm$ 69	
Gauche	Microscope confocal	Porteurs LC	411 $\pm$ 49	p=0,014
		Non porteurs de LC	486 $\pm$ 53	
	Pachymétrie à ultrasons	Porteurs LC	451 $\pm$ 43	p=0,047
		Non porteurs de LC	502 $\pm$ 47	
	Topographe Orbscan II	Porteurs LC	431 $\pm$ 46	p=0,073
		Non porteurs de LC	485 $\pm$ 63	

**Tableaux XXVIII**  
**Moyennes des épaisseurs cornéennes pour chaque œil avec les 3 instruments chez les sujets normaux selon le port ou non de lentilles cornéennes et degré de signification au test t indépendant**

Œil	Instrument	Groupe	Moyennes d'épaisseur et écarts-types ( $\mu\text{m}$ )	Degré de signification
Droit	Microscope confocal	Porteurs LC	499 $\pm$ 57	p=0,481
		Non porteurs de LC	525 $\pm$ 79	
	Pachymétrie à ultrasons	Porteurs LC	531 $\pm$ 37	p=0,338
		Non porteurs de LC	547 $\pm$ 27	
	Topographe Orbscan II	Porteurs LC	517 $\pm$ 46	p=0,254
		Non porteurs de LC	541 $\pm$ 30	
Gauche	Microscope confocal	Porteurs LC	486 $\pm$ 43	p=0,284
		Non porteurs de LC	525 $\pm$ 87	
	Pachymétrie à ultrasons	Porteurs LC	527 $\pm$ 39	p=0,168
		Non porteurs de LC	553 $\pm$ 29	
	Topographe Orbscan II	Porteurs LC	511 $\pm$ 48	p=0,173
		Non porteurs de LC	543 $\pm$ 34	

Le tableau XXIX montre les valeurs de l'épaisseur cornéenne pour chacun des groupes selon l'appareil utilisé. Pour obtenir ces résultats, les moyennes de l'œil gauche et l'œil droit ont été combinées. Les résultats démontrent une légère sous-estimation des valeurs d'épaisseur pour tous les groupes du microscope confocal par rapport à la pachymétrie à ultrasons et au topographe Orbscan II. De plus, les écarts-types obtenus à l'aide du microscope confocal sont beaucoup plus élevés que ceux obtenus à la pachymétrie à ultrasons et au topographe Orbscan II. Les écarts-types élevés indiquent une plus grande variabilité qui se confirme avec le coefficient de corrélation intra-classe du microscope confocal. La moyenne de l'épaisseur centrale pour tous les patients de l'étude au topographe Orbscan II est de  $496,0 \pm 18,6 \mu\text{m}$  et celle de la pachymétrie à ultrasons de  $509,6 \pm 15,1 \mu\text{m}$ . La comparaison permet de dériver un facteur acoustique de correction entre le topographe Orbscan II et le pachymètre utilisé de 0,945.

**Tableau XXIX**  
**Valeurs pachymétriques moyennes et écarts-types**  
**selon le groupe pour chaque appareil**

Groupe	Pachymétries moyennes (et écarts-types) ( $\mu\text{m}$ ) selon le groupe pour chaque appareil		
	Microscope confocal	Pachymètre à ultrasons	Topographe Orbscan II
1. Sujets avec kératocône porteurs de lentilles cornéennes	426 $\pm$ 71	456 $\pm$ 43	444 $\pm$ 44
2. Sujets avec kératocône non porteurs de lentilles cornéennes	480 $\pm$ 58	503 $\pm$ 47	484 $\pm$ 63
3. Normaux porteurs de lentilles cornéennes	493 $\pm$ 74	529 $\pm$ 36	514 $\pm$ 45
4. Normaux non porteurs de lentilles cornéennes	525 $\pm$ 95	550 $\pm$ 27	542 $\pm$ 31

Le tableau XXX montre les coefficients de corrélation intra-classes obtenus pour chaque œil à l'aide du topographe Orbscan II, de la pachymétrie à ultrasons et du microscope confocal et le coefficient de corrélation intra-classe global (hypothèse 2). Les coefficients de corrélation intra-classes du microscope confocal sont plus faibles : coefficient de 0,64 pour l'œil droit et de 0,51 pour l'œil gauche. Ce résultat indique une grande variabilité des valeurs obtenues lorsque plusieurs mesures sont prises chez le même patient. Lors de cette expérience, trois mesures d'épaisseur cornéenne ont été dérivées pour chaque patient. Même si la variabilité du microscope confocal est élevée, les coefficients de corrélation intra-classes globaux sont excellents : coefficient de 0,97 pour l'œil droit et de 0,96 pour l'œil gauche. Ce résultat semble paradoxal, mais il indique que la moyenne des trois mesures obtenues à l'aide du microscope confocal correspond aux moyennes obtenues à la PAU et au topographe Orbscan II. En d'autres mots, la variabilité du microscope confocal n'est pas le résultat d'une erreur systématique, mais plutôt d'une erreur aléatoire qui est éliminée lorsque la moyenne est calculée. Parfois, le microscope confocal surestime l'épaisseur cornéenne et parfois,

sous-estime cette valeur. Il est important de remarquer la très grande fiabilité du PAS et du topographe Orbscan II.

**Tableau XXX**  
**Coefficients de corrélation intra-classes pour chaque appareil et global pour chaque œil**

Appareil	Oeil	Coefficient de corrélation intra-classe
Topographe Orbscan II	Droit	0,97
	Gauche	0,98
Pachymètre à ultrasons	Droit	0,97
	Gauche	0,93
Microscope confocal	Droit	0,64
	Gauche	0,51
Global	Droit	0,97
	Gauche	0,96

#### 9.4 Répétabilité de l'évaluation du décompte des kératocytes

Afin de valider la mesure du décompte des kératocytes, cette analyse a été répétée dans le cas de 50 images et un coefficient de corrélation intra-classe calculé entre ces deux décomptes. Ces résultats statistiques sont présentés à l'annexe 10. Le coefficient ainsi obtenu est de 0,93 avec un alpha de Cronbach de 0,96. Ce résultat indique une répétabilité excellente entre deux évaluations des kératocytes. Ainsi, selon toute probabilité, les différents décomptes de kératocytes considérés dans ce mémoire ne sont pas attribuables au processus de mesure, mais représentent les décomptes de kératocytes retrouvés dans le stroma cornéen.

## 9.5 Contraste des images

Une évaluation du contraste des images a été faite selon la méthode décrite par McLaren et al.<sup>307</sup> Le contraste se calcule en divisant la différence entre l'intensité des noyaux de kératocytes et l'intensité immédiate autour des kératocytes par l'intensité immédiate autour des kératocytes. Cette évaluation a été effectuée en choisissant au hasard des cellules en zone centrale et en zone périphérique des sujets avec kératocône et des sujets normaux. Chacune des 4 évaluations représente le contraste de 102 kératocytes sur 20 images différentes. Chez les sujets avec kératocône, le contraste moyen est de  $0,70 \pm 0,29$  en zone centrale et de  $0,77 \pm 0,42$  en zone périphérique des images. Chez les sujets normaux, le contraste en zone centrale est de  $0,97 \pm 0,50$  et de  $0,71 \pm 0,48$  en zone périphérique. Le contraste global des 408 cellules sur 80 images différentes est de  $0,79 \pm 0,44$ . Il est intéressant de remarquer que le contraste en zone centrale des sujets avec kératocône est plus faible que celui en zone centrale des normaux. Le degré de signification au test t entre le contraste en zone centrale des sujets avec kératocône et des sujets normaux est inférieur à 0,001 ( $p < 0,001$ ). Ces derniers résultats ont été obtenus en effectuant un test t apparié.

## 9.6 Densités des kératocytes selon la première ANOVA (analyse selon OD ou OS)

Les densités de kératocytes obtenues pour tous les sujets de l'échantillon sont présentées aux tableaux de l'annexe 11. Pour alléger le texte, toutes les profondeurs stromales suivantes sont représentées par un nombre : le niveau 1 représente une profondeur cornéenne de 0 à 10%, le niveau 2, une profondeur de 11%-33%, le niveau 3, une profondeur de 34%-66%, le niveau 4, une profondeur de 67%-89% et le niveau

5, une profondeur de 90%-100% (voir tableau XIX pour l'explication des profondeurs). Le tableau XXXI et les figures 6 et 7 suivants résument les densités de kératocytes obtenues lors de la première analyse statistique. Tel qu'indiqué précédemment, cette première analyse regroupait d'une part tous les yeux droits et d'autre part, tous les yeux gauches.

**Tableau XXXI**  
**Densités moyennes de kératocytes selon la profondeur pour chaque**  
**oeil dans chaque groupe (première analyse statistique)**

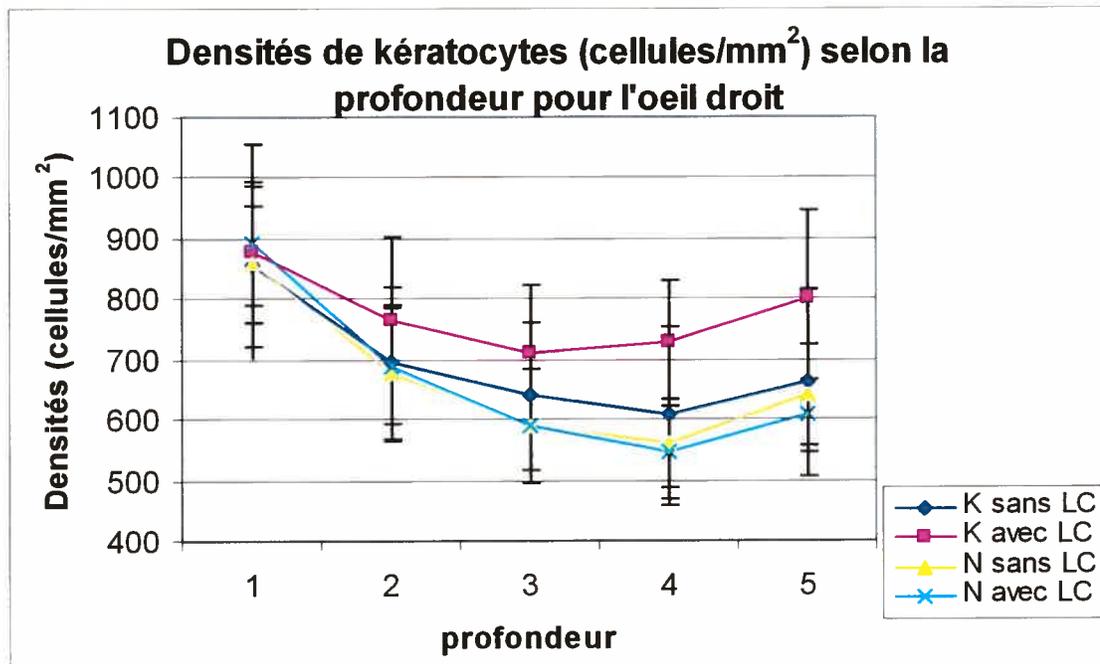
<b>Densités moyennes (et écarts-types) des kératocytes (c/mm<sup>2</sup>) selon la profondeur de l'œil droit</b>				
Profondeur	K avec LC	K sans LC	N avec LC	N sans LC
1	879 ± 178	854 ± 134	892 ± 102	858 ± 96
2	765 ± 138	694 ± 125	689 ± 96	677 ± 112
3	711 ± 111	639 ± 123	589 ± 94	590 ± 94
4	727 ± 104	606 ± 146	547 ± 77	561 ± 72
5	800 ± 148	662 ± 155	606 ± 61	642 ± 84

K=kératocônes

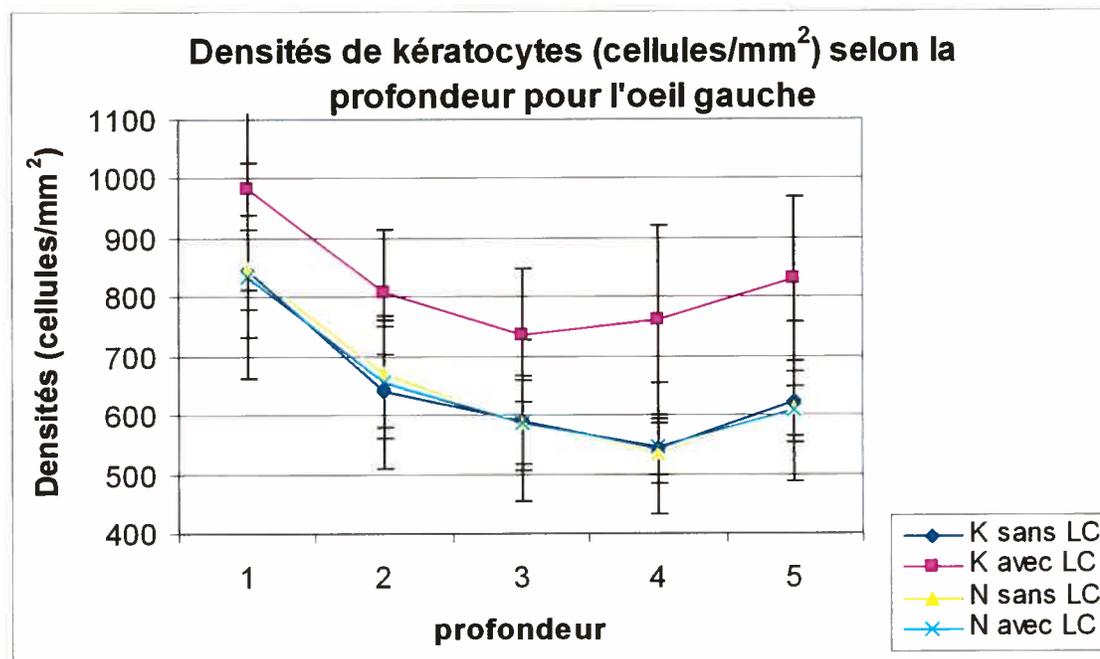
LC=lentilles cornéennes

N=normaux

<b>Densités moyennes (et écarts-types) des kératocytes (c/mm<sup>2</sup>) selon la profondeur de l'œil gauche</b>				
Profondeur	K avec LC	K sans LC	N avec LC	N sans LC
1	985 ± 173	845 ± 181	835 ± 105	847 ± 68
2	809 ± 106	639 ± 129	656 ± 95	670 ± 91
3	735 ± 114	590 ± 137	587 ± 72	586 ± 81
4	762 ± 161	544 ± 111	546 ± 46	536 ± 51
5	829 ± 139	622 ± 135	606 ± 42	613 ± 60



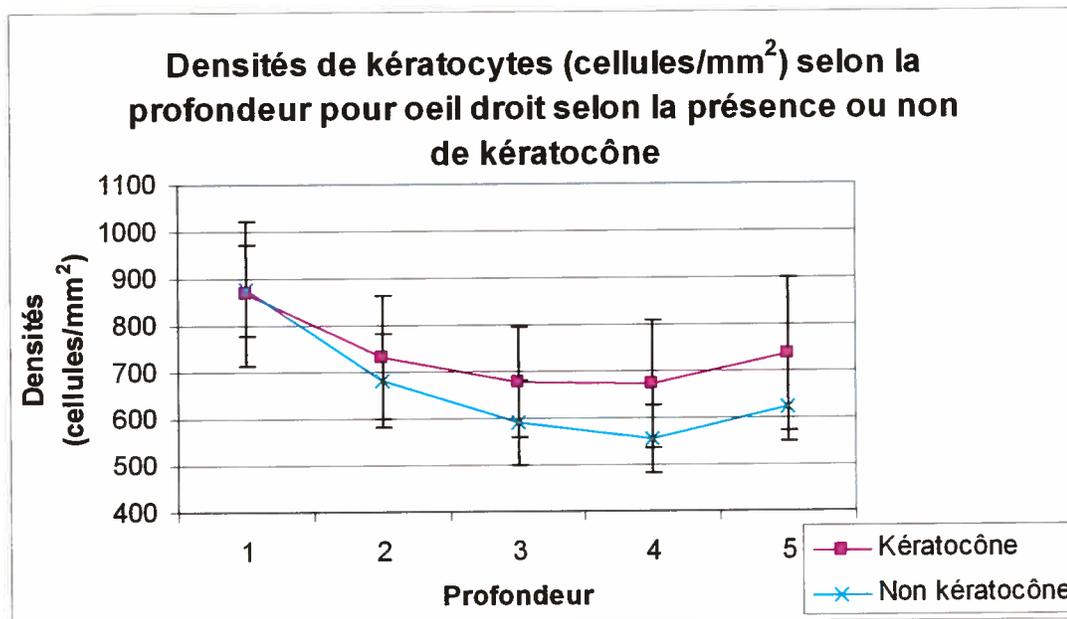
**Figure 6 Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil droit dans chaque groupe (première analyse statistique)**



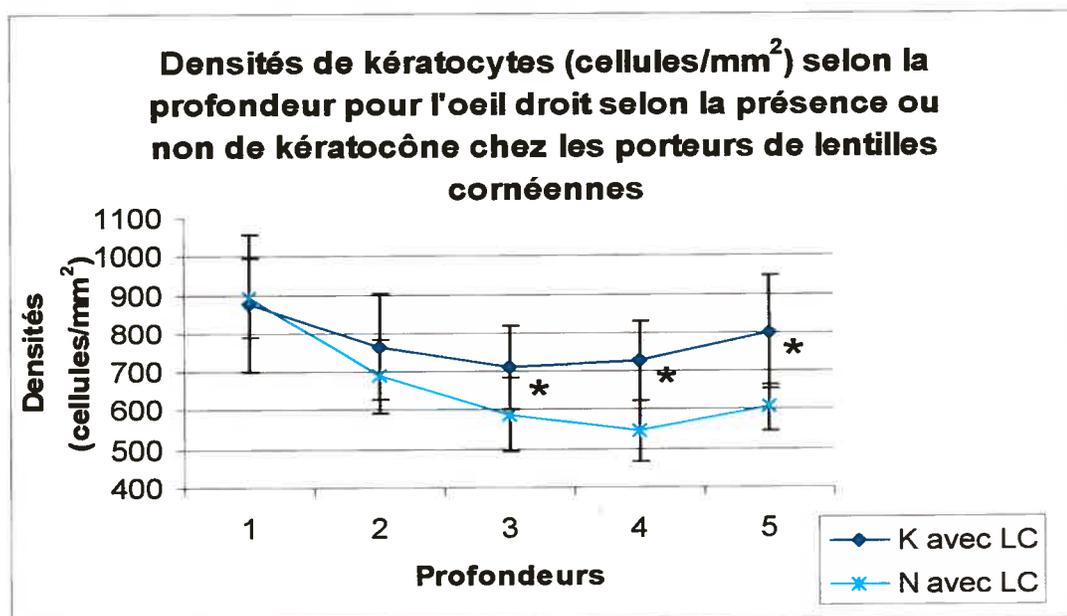
**Figure 7 Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil gauche dans chaque groupe (première analyse statistique)**

Les résultats statistiques sont présentés à l'annexe 12. La première analyse de variance montre que les densités de kératocytes obtenues pour l'œil droit présentent une interaction triple significative entre les facteurs profondeur, présence ou absence de kératocône et port de lentilles cornéennes ou non si la sphéricité des effets intra-sujets est supposée. Cependant, la sphéricité doit être rejetée et l'interaction triple corrigée n'est pas significative, mais à la limite de la signification statistique. Toutefois, une tendance semble s'observer; les densités moyennes de kératocytes de l'œil droit pour les sujets avec kératocône porteurs de lentilles cornéennes sont plus élevées que les densités correspondantes des trois autres groupes. La figure 8 montre les courbes de densités de kératocytes obtenues lorsque les groupes sont séparés selon que les sujets aient ou non un kératocône. Sur la figure 8, une augmentation de la différence entre la courbe représentant les densités de kératocytes des sujets avec kératocône et la courbe représentant les densités de kératocytes des sujets normaux est observable dans les profondeurs 3, 4 et 5. La figure 9 montre les courbes de densités de kératocytes obtenues lorsque les groupes sont séparés selon la présence ou non de kératocône chez les porteurs de lentilles cornéennes. Les sujets avec kératocône qui portent des lentilles cornéennes ont une densité apparente de kératocytes plus grande que celle des normaux qui portent des lentilles cornéennes pour les profondeurs 3, 4 et 5. La figure 10 présente des courbes similaires selon que les sujets portent ou non des lentilles cornéennes. Les deux courbes de la figure 10 sont presque parallèles. Ce résultat semble contradictoire lorsque les courbes sont comparées à celle de la figure 6. En effet, la tendance observée à la figure 6 pour le groupe de sujets avec kératocône porteurs de lentilles cornéennes disparaît lorsque tous les porteurs de lentilles cornéennes sont considérés par rapport aux non porteurs. Tel que mentionné plus haut, l'interaction

présente entre les facteurs analysés ne permet pas de décomposer davantage la variance observée dans le cas de l'œil droit.

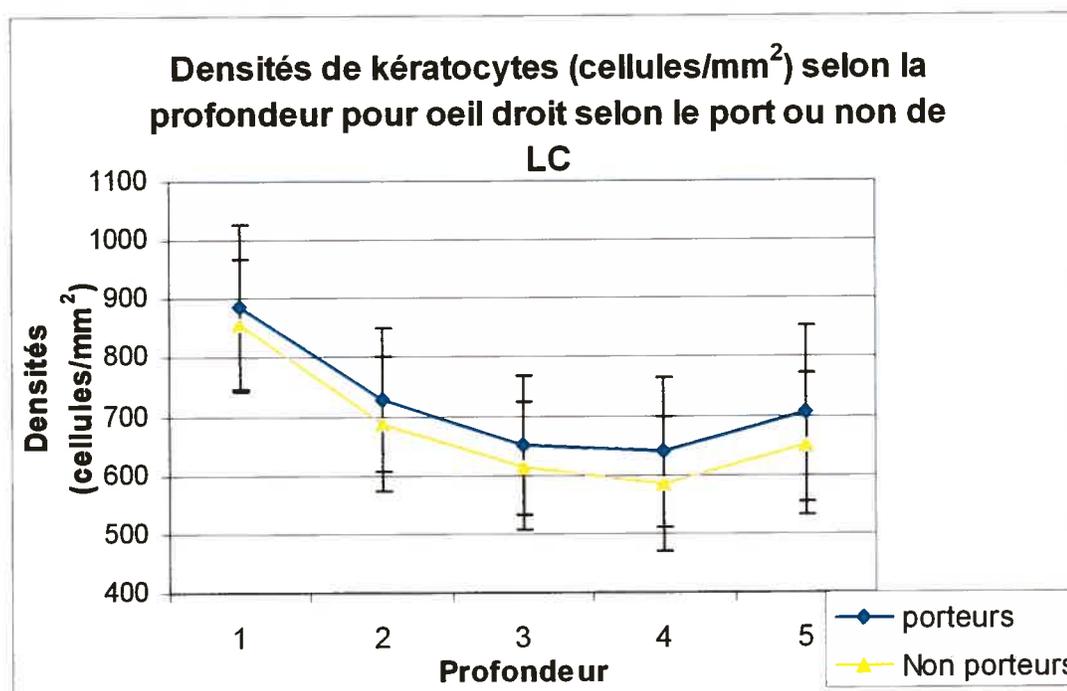


**Figure 8 Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil droit selon la présence ou non de kératocône (première analyse statistique)**



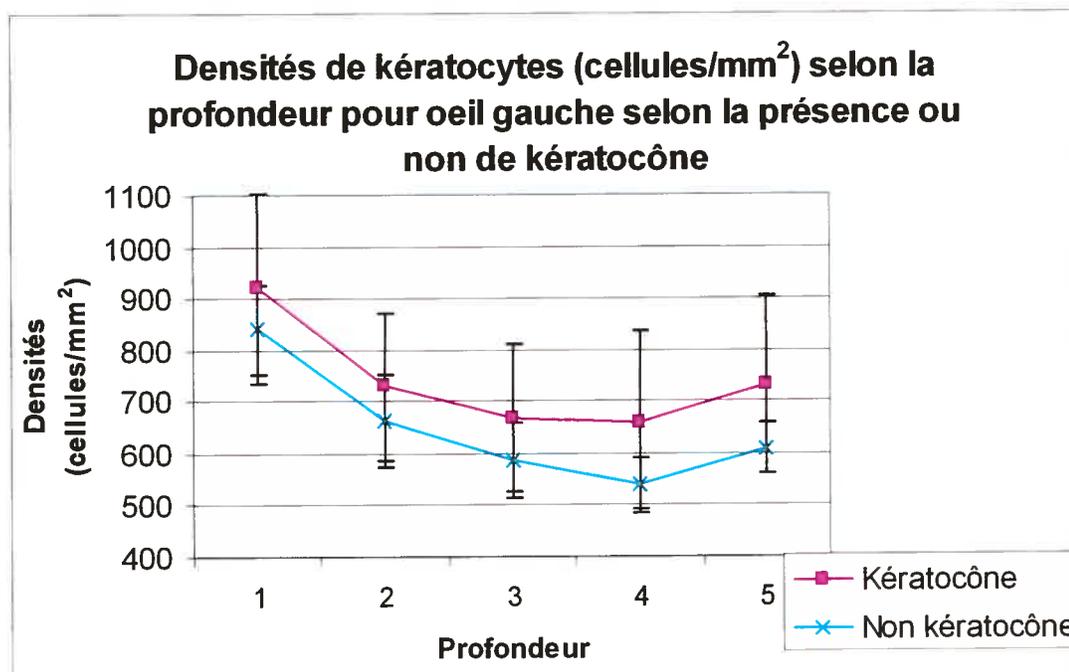
**Figure 9 Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil droit selon la présence ou non de kératocône chez les porteurs de lentilles cornéennes (première analyse statistique)**

Les profondeurs 3 ( $p=0,032$ ), 4 ( $p=0,002$ ) et 5 ( $p=0,004$ ) sont significatives.

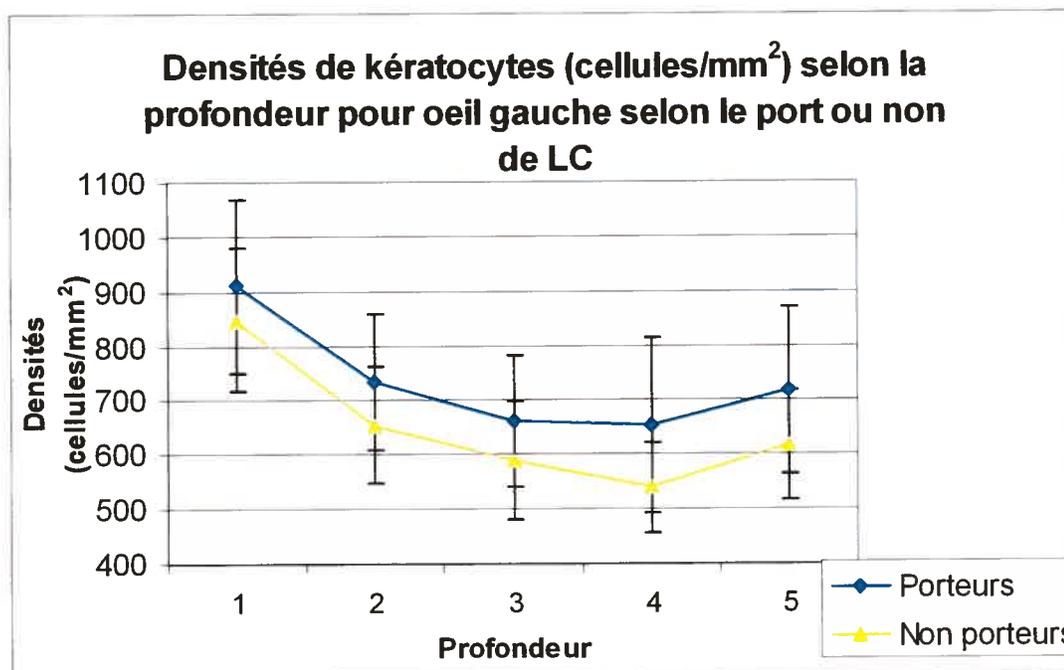


**Figure 10 Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil droit selon le port ou non de LC (première analyse statistique)**

Pour l'oeil gauche, aucune des interactions intra-sujets n'est significative. Seule la profondeur exerce un effet significatif sur la densité des kératocytes. Il est donc possible de poursuivre l'analyse inter-sujets. Les densités de kératocytes obtenues pour l'œil gauche lors de la première analyse de la variance inter-sujets sont influencées par la présence d'une interaction significative kératocône X port de LC ( $p=0,012$ ). Les densités moyennes de kératocytes observées à la figure 7 pour l'œil gauche chez les sujets avec kératocône porteurs de lentilles cornéennes sont plus élevées que les densités correspondantes des trois autres groupes. Cette même tendance se présente à la figure 6 pour l'œil droit. La figure 11 montre les courbes de densités de kératocytes obtenues lorsque les groupes sont séparés selon qu'ils aient ou non un kératocône et la figure 12, lorsque les groupes sont séparés selon qu'ils portent ou ne portent pas de lentilles cornéennes.

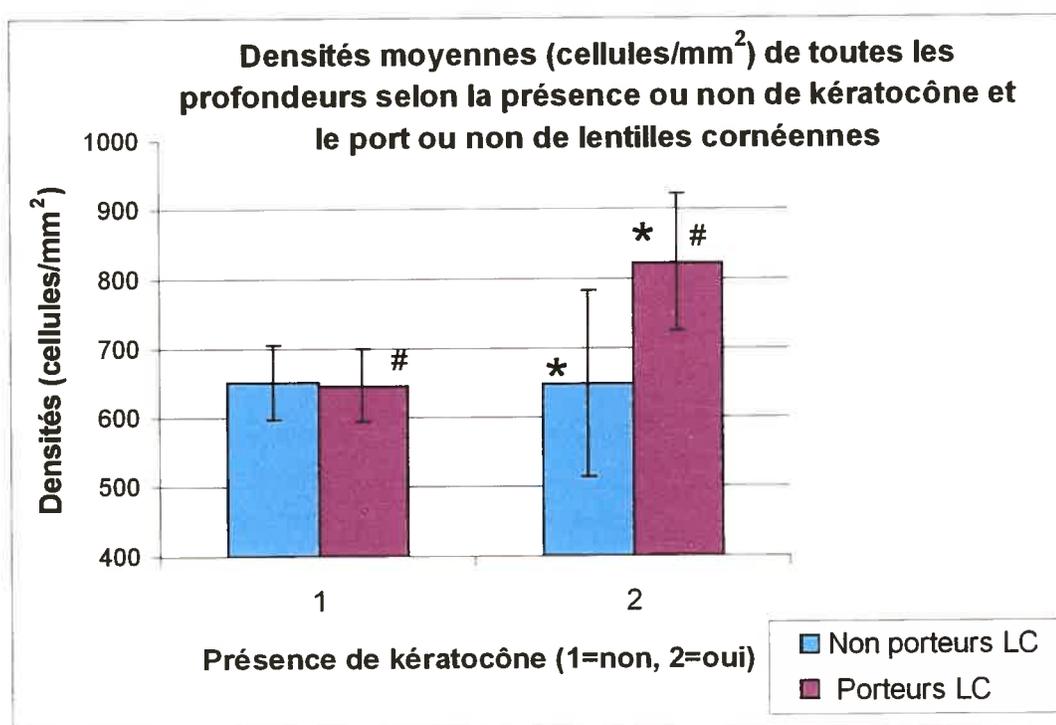


**Figure 11 Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil gauche selon la présence ou non de kératocône (première analyse statistique)**



**Figure 12 Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil gauche selon le port ou non de LC (première analyse statistique)**

Lorsque les densités de kératocytes aux cinq profondeurs considérées sont mises en moyenne, il est possible de faire des observations intéressantes. Chez les porteurs de lentilles cornéennes, la densité moyenne des kératocytes (en fonction de l'épaisseur) est significativement différente selon que le sujet ait ou n'ait pas de kératocône ( $p=0,001$ ). Cette différence est illustrée en figure 13. Par contre, il n'y a pas de différence entre ces variables dans le groupe qui ne porte pas de lentille cornéenne. Parmi ceux qui ont un kératocône, il y a une différence statistique significative entre les sujets qui portent et ceux qui ne portent pas de lentilles cornéennes ( $p=0,012$ ). Cette différence n'est pas significative chez ceux qui n'ont pas de kératocône.



**Figure 13 Densités moyennes de toutes les profondeurs pour l'œil gauche selon la présence ou non de kératocône et le port ou non de lentilles cornéennes**  
 #,  $p=0,001$ ; \*,  $p=0,012$

Suite aux résultats statistiques de la première analyse, les résultats différents entre l'œil droit et l'œil gauche soulèvent des questions. À l'œil droit, une différence significative se retrouve aux profondeurs 3, 4 et 5 chez les porteurs de lentilles cornéennes selon la présence ou non de kératocône (figure 9). À l'œil gauche, il y a une interaction entre les facteurs port de lentilles cornéennes et le facteur présence de kératocône. Comme la sévérité des kératocônes portant des lentilles cornéennes à l'œil droit et à l'œil gauche semble plus élevée que la sévérité des kératocônes non porteurs de lentilles cornéennes (tableau XXIV), il a donc été tenté d'inclure d'autres facteurs dans l'analyse statistique afin de clarifier les résultats. Ces deux facteurs sont la dominance manuelle et l'épaisseur cornéenne. L'épaisseur cornéenne minimale diminue avec l'augmentation de la sévérité des kératocônes et le frottement des yeux pourrait être plus fréquent du côté de la main dominante.<sup>311</sup>

### 9.7 Densité des kératocytes selon la deuxième ANOVA (analyse selon la cornée de l'œil droit ou la cornée de l'œil gauche chez les droitiers seulement)

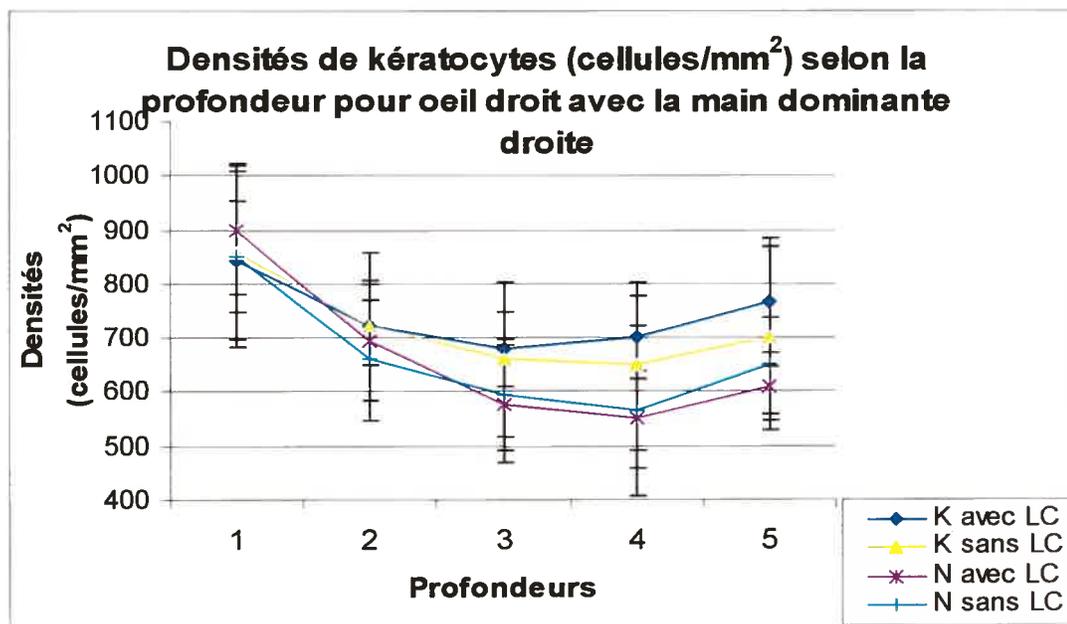
Le tableau XXXII présente les densités obtenues chez les cornées de l'œil droit et de l'œil gauche chez les droitiers uniquement selon la profondeur, la présence ou non de kératocône et le port ou non de lentilles cornéennes. La figure 14 montre les résultats obtenus en considérant uniquement les cornées de l'œil droit chez les droitiers. La figure 15 illustre les courbes obtenues selon la profondeur selon la présence ou non de kératocône pour l'œil droit des droitiers. Les différences entre les sujets avec et sans kératocône sont significatives aux profondeurs 3 ( $p=0,048$ ), 4 ( $p=0,006$ ) et 5 ( $p=0,027$ ).

**Tableau XXXII**

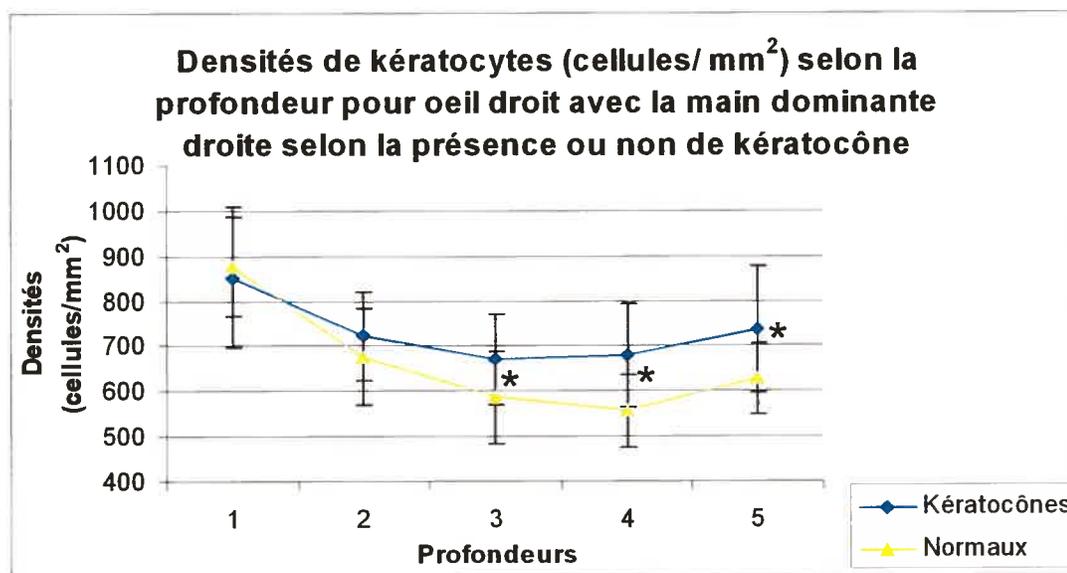
**Densités moyennes de kératocytes selon la profondeur pour l'œil droit des droitiers selon la présence ou non de kératocône et le port ou non de lentilles cornéennes**

<b>Densités moyennes (et écarts-types) de kératocytes (c/mm<sup>2</sup>) selon la profondeur pour oeil droit avec la main dominante droite</b>				
Profondeur	K avec LC	K sans LC	N avec LC	N sans LC
1	845±162	859±163	900±119	852±103
2	724±76	721±136	695±110	659±111
3	680±70	660±143	577±108	594±103
4	701±78	648±156	549±91	565±156
5	766±119	699±171	609±63	648±91

<b>Densités moyennes (et écarts-types) de kératocytes (c/mm<sup>2</sup>) selon la profondeur pour oeil gauche avec la main dominante droite</b>				
Profondeur	K avec LC	K sans LC	N avec LC	N sans LC
1	973±183	880±200	835±58	846±74
2	785±86	677±133	672±98	671±99
3	716±108	612±160	601±76	590±88
4	746±166	567±127	555±50	528±50
5	814±142	641±160	616±44	609±64



**Figure 14 Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil droit des droitiers selon la présence ou non de kératocône et le port ou non de lentilles cornéennes**

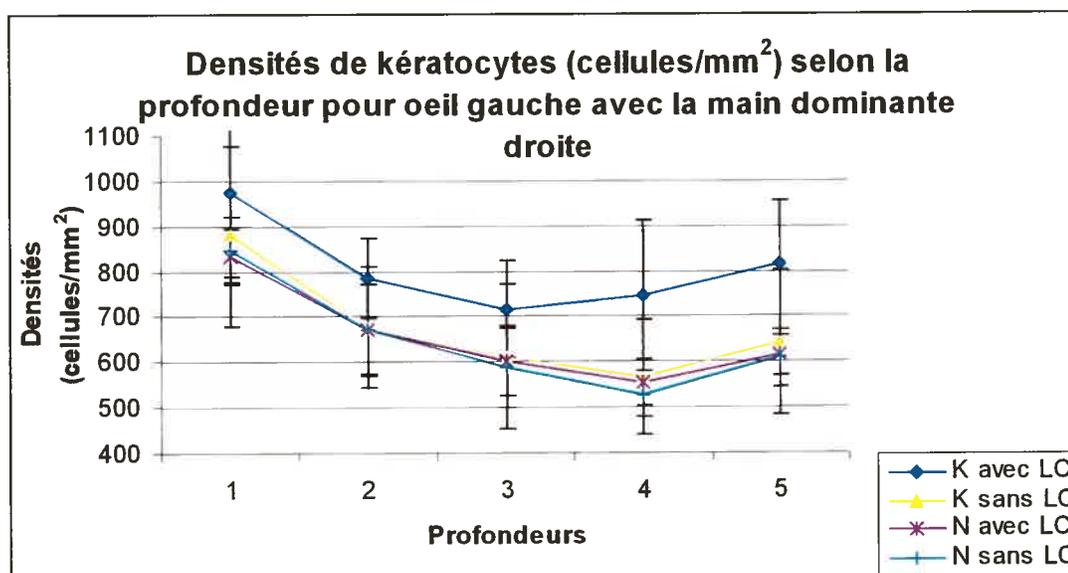


**Figure 15 Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil droit des droitiers selon la présence ou non de kératocône**

\* Les profondeurs 3 ( $p=0,048$ ), 4 ( $p=0,006$ ) et 5 ( $p=0,027$ ) sont significatives.

La figure 16 montre les courbes obtenues selon la profondeur pour l'œil gauche des droitiers selon la présence ou non de kératocône et le port ou non de lentilles cornéennes. Indépendamment de la profondeur et du groupe, les sujets qui ont un kératocône ( $p=0,031$ ) présentent des densités apparentes de kératocytes plus élevées que ceux qui n'en ont pas. D'ailleurs la densité apparente moyenne de kératocytes des kératocônes (moyenne : 741,0; intervalle de confiance à 95% : 684,1 et 798) est à l'extérieur de l'intervalle de confiance à 95% de la densité moyenne des normaux, et réciproquement (normaux, moyenne : 652,3; intervalle de confiance à 95% : 596,1 et 708). Ce résultat n'est pas représenté par une figure, mais s'apparente à celui retrouvé à la figure 15.

L'interprétation de ces résultats demeure difficile. Une analyse avec un nombre similaire de sujets gauchers et droitiers aurait pu faciliter l'analyse. Il s'est avéré impossible de recruter davantage de sujets gauchers dans cette étude. La rareté des gauchers dans l'échantillon complique l'analyse des résultats. Une troisième analyse de variance utilisant l'épaisseur de la cornée comme critère de sévérité du kératocône est décrite dans la section suivante.



**Figure 16 Densités de kératocytes selon la profondeur pour l'œil gauche des droitiers selon la présence ou non de kératocône et le port ou non de lentilles cornéennes**

#### 9.8 Densité des kératocytes selon la troisième ANOVA (analyse selon la cornée la plus mince ou la plus épaisse)

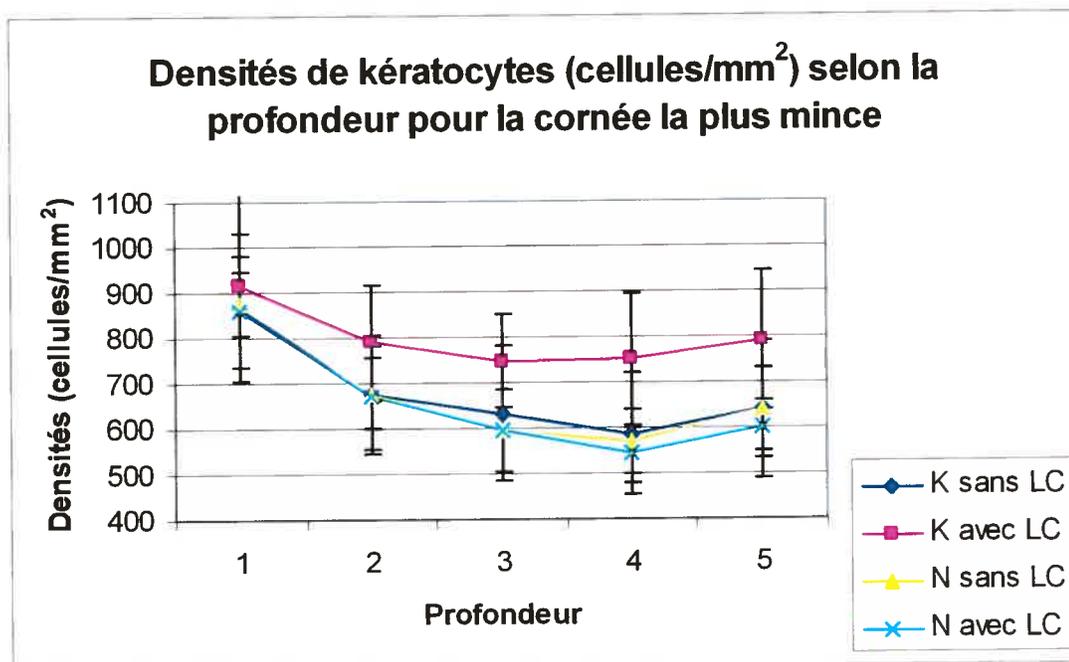
Il est important de rappeler que l'amincissement cornéen est l'un des critères utilisé pour mesurer la sévérité des kératocônes; les cornées les plus minces tendent à présenter les kératocônes les plus avancés. Les résultats de la troisième analyse statistique sont présentés à l'annexe 13. Le tableau XXXIII et les figures 17 et 18 montrent les résultats de la troisième analyse alors que les yeux étaient regroupés selon l'épaisseur cornéenne ; les densités des yeux ayant l'épaisseur la plus mince de chaque patient regroupées d'une part et celles des yeux ayant l'épaisseur la plus grande regroupées d'autre part. En cas d'égalité entre la mesure d'épaisseur des yeux droit et gauche, les valeurs de l'œil droit ont été utilisées dans le fichier des cornées les plus minces. L'égalité entre les mesures d'épaisseur entre les deux ne s'est produite qu'à deux reprises chez les sujets normaux uniquement (patients #18 et #22). Une

vérification ultérieure de ces analyses en considérant les densités de kératocytes de l'œil gauche dans le groupe des cornées les plus minces en cas d'égalité n'a pas changé les résultats. Il n'y a aucune interaction significative dans la variance intra-sujets pour la cornée la plus mince. La profondeur exerce un effet très significatif sur la densité des kératocytes. L'analyse de la variance inter-sujets ne donne aucune interaction significative. La présence d'un kératocône n'entraîne pas d'effet significatif pour la densité des kératocytes, mais cet effet est très près de la limite de signification ( $p=0,051$ ). La figure 17 montre une tendance à la hausse des densités moyennes de kératocytes chez les sujets avec kératocône porteurs de lentilles comparativement aux trois autres groupes.

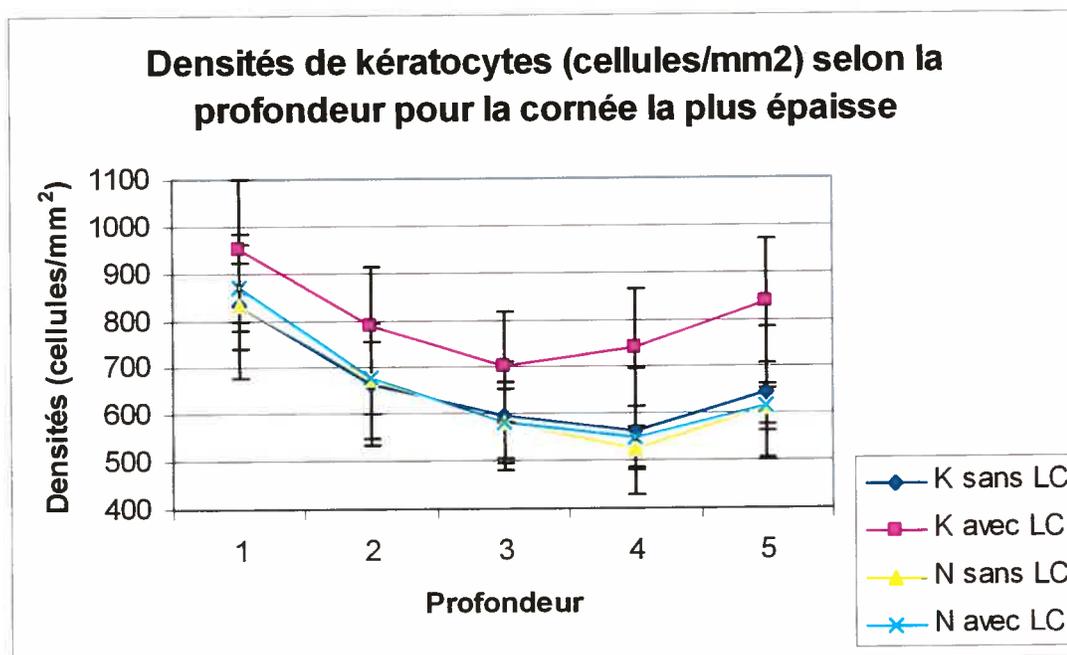
**Tableau XXXIII**  
**Densités moyennes de kératocytes selon la profondeur pour la cornée la plus mince et la cornée la plus épaisse dans chaque groupe**

<b>Densités moyennes (et écarts-types) de kératocytes (<math>c/mm^2</math>) selon la profondeur pour la cornée la plus mince</b>				
Profondeur	K avec LC	K sans LC	N avec LC	N sans LC
1	915 ± 211	867 ± 163	859 ± 123	874 ± 69
2	788 ± 126	673 ± 130	669 ± 112	676 ± 78
3	746 ± 103	631 ± 147	596 ± 91	593 ± 90
4	749 ± 147	587 ± 134	543 ± 63	571 ± 71
5	792 ± 152	640 ± 152	598 ± 63	642 ± 90

<b>Densités moyennes (et écarts-types) de kératocytes (<math>c/mm^2</math>) selon la profondeur pour la cornée la plus épaisse</b>				
Profondeur	K avec LC	K sans LC	N avec LC	N sans LC
1	949 ± 152	832 ± 153	869 ± 91	832 ± 90
2	787 ± 126	662 ± 130	678 ± 79	671 ± 121
3	701 ± 118	598 ± 115	580 ± 74	584 ± 86
4	740 ± 126	563 ± 134	551 ± 63	527 ± 44
5	838 ± 132	645 ± 140	615 ± 38	613 ± 52

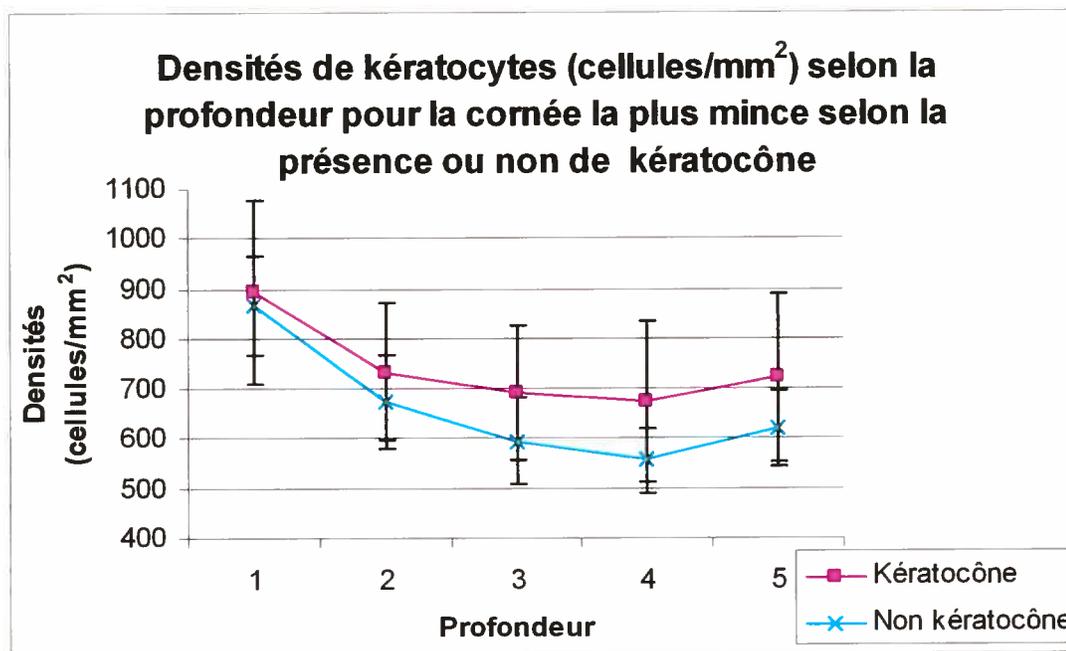


**Figure 17** Densités de kératocytes selon la profondeur pour la cornée la plus mince dans chaque groupe (troisième analyse statistique)

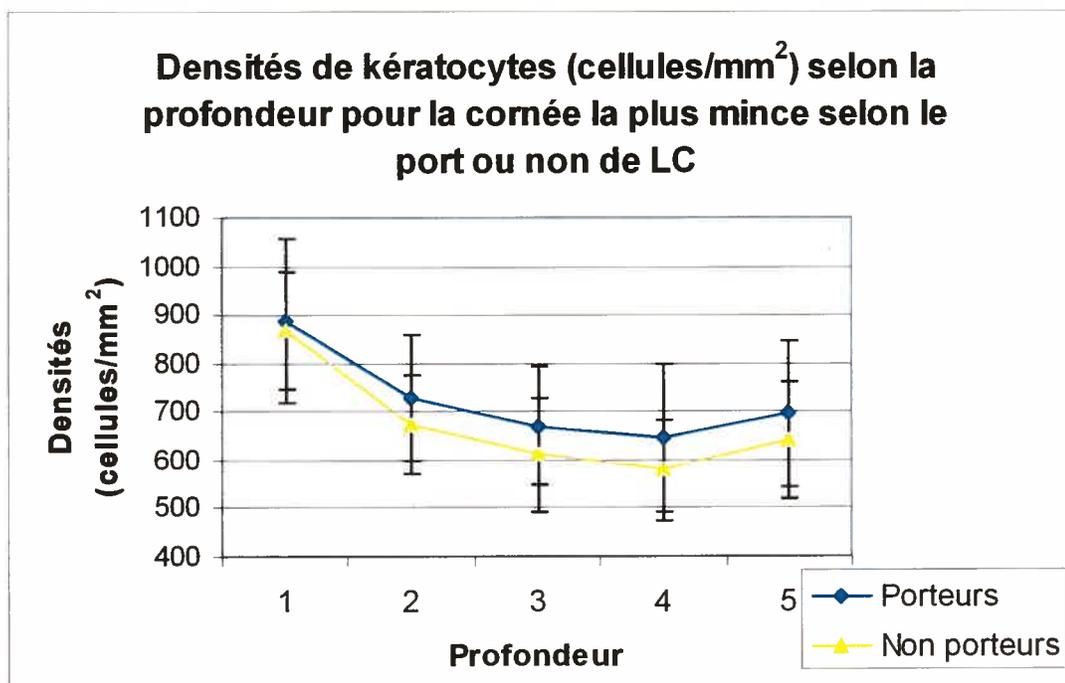


**Figure 18** Densités de kératocytes selon la profondeur pour la cornée la plus épaisse dans chaque groupe (troisième analyse statistique)

Bref, les densités de kératocytes obtenues lors de la troisième analyse pour la cornée la plus mince ne donnent aucun résultat significatif selon la présence de kératocône et le port de lentilles cornéennes. La figure 19 montre les courbes obtenues pour la cornée la plus mince selon que les sujets aient ou n'aient pas de kératocône et la figure 20, selon que les sujets portent ou ne portent pas de lentilles cornéennes. À la figure 19, une augmentation de la différence entre la courbe représentant les densités de kératocytes des sujets avec kératocône et la courbe représentant les densités de kératocytes des sujets normaux peut être notée aux profondeurs 3, 4 et 5. L'effet de la présence de kératocône n'est pas significatif ici, mais se trouve à la limite de la signification statistique ( $p = 0,051$ ) Cette même tendance s'observe à la figure 8. La figure 20 ne souligne aucune tendance.



**Figure 19 Densités de kératocytes selon la profondeur pour la cornée la plus mince selon la présence ou non de kératocône (troisième analyse statistique)**



**Figure 20 Densités de kératocytes selon la profondeur pour la cornée la plus mince selon le port ou non de LC (troisième analyse statistique)**

La décomposition de la variance intra-sujets pour la densité des kératocytes de la cornée la plus épaisse indique la présence d'une interaction significative entre la profondeur et la présence ou l'absence d'un kératocône. Quant à la variance inter-sujets, les densités de kératocytes obtenues pour la cornée la plus épaisse montre un effet de la présence ou non de kératocône ( $p=0,031$ ) et un effet du port ou non de lentilles cornéennes ( $p=0,035$ ). Les degrés de signification des comparaisons paires par paires des densités de kératocytes entre les différentes profondeurs chez les sujets avec kératocône et chez les sujets normaux pour la cornée la plus épaisse sont présentés au tableau XXXIV. Dans ce tableau, le nombre important de valeurs significatives indique que la méthode utilisée dans la présente étude peut discerner une différence de densités de kératocytes selon la profondeur chez le même patient. Il est important de noter que cette comparaison paires par paires des densités entre les différentes profondeurs a été

effectuée pour toutes les analyses de la présente étude. Toutefois, le seul exemple donné se retrouve au tableau XXXIV par souci d'allègement. Des résultats similaires ont été obtenus entre les profondeurs correspondantes pour les autres analyses.

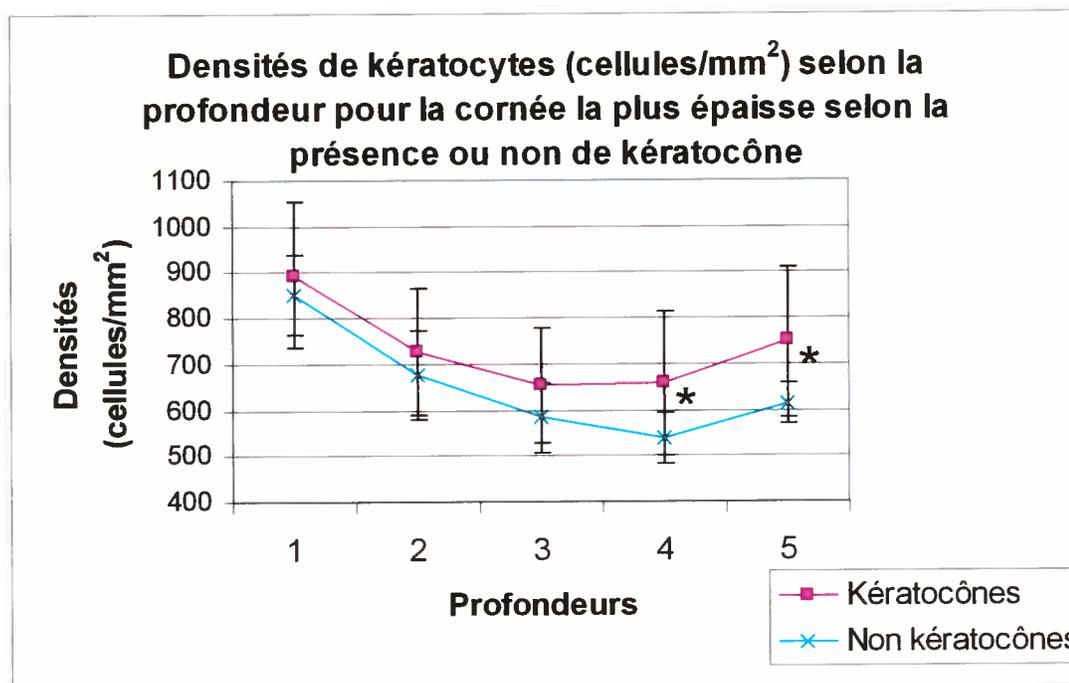
**Tableau XXXIV**  
**Niveaux de signification des comparaisons paires par paires des densités de kératocytes entre les différentes profondeurs chez les sujets avec kératocône et les sujets normaux pour la cornée la plus épaisse**

<b>Degré de signification (p) chez les sujets avec kératocône</b>					
<b>Profondeur</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>1</b>	NA	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>2</b>	< 0,001	NA	< 0,001	< 0,001	0,149
<b>3</b>	< 0,001	< 0,001	NA	0,182	0,733
<b>4</b>	< 0,001	< 0,001	0,182	NA	< 0,001
<b>5</b>	< 0,001	< 0,001	0,149	0,733	NA
<b>Degré de signification (p) chez les sujets normaux</b>					
<b>Profondeur</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>1</b>	NA	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002
<b>2</b>	< 0,001	NA	0,002	0,146	1,000
<b>3</b>	< 0,001	0,002	NA	1,000	0,002
<b>4</b>	< 0,001	0,146	1,000	NA	< 0,001
<b>5</b>	0,002	1,000	0,002	< 0,001	NA

NA = non applicable

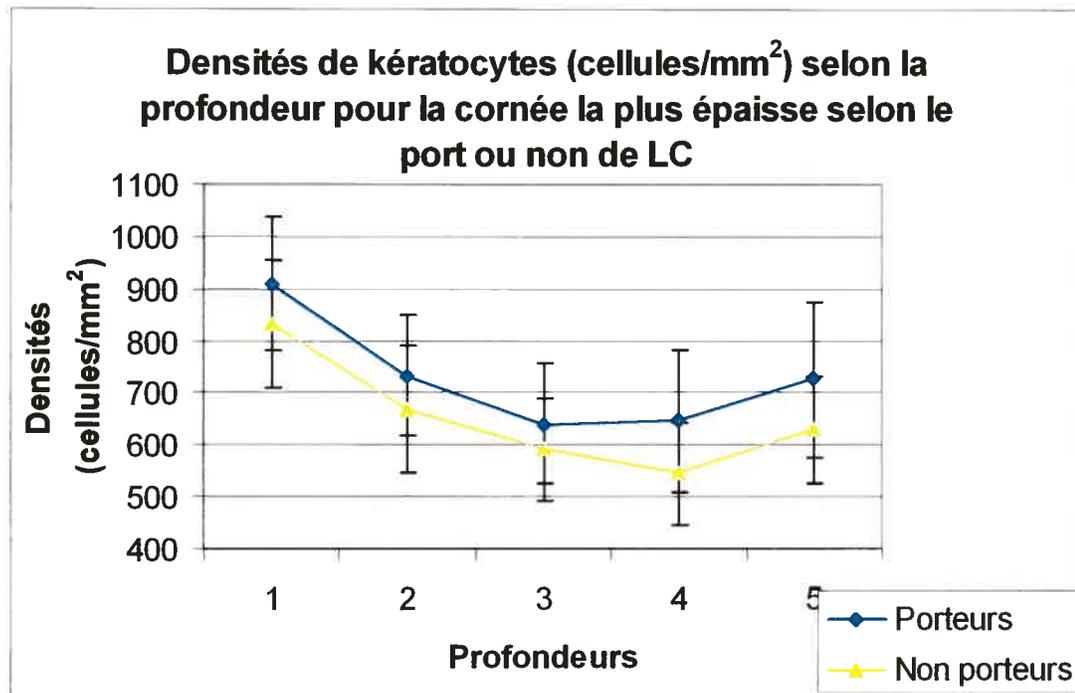
Un test de Student a été effectué par la suite pour évaluer le degré de signification selon la profondeur pour le facteur kératocône en fixant le facteur profondeur. Le résultat de ce test peut être observé à la figure 21 qui montre les courbes obtenues pour la cornée la plus épaisse lorsque les groupes sont séparés selon la présence ou non de kératocône. À la figure 21, les différences en densité de kératocytes entre les patients avec et sans kératocône sont significatives pour les profondeurs 4 ( $p=0,01$ ) et 5 ( $p=0,005$ ). Il y a

donc une densité de kératocytes plus élevés chez les sujets avec kératocône comparativement aux normaux aux profondeurs 4 et 5. La figure 22 présente la densité des kératocytes selon la profondeur lorsque les groupes sont séparés selon que les sujets portent ou ne portent pas de lentilles cornéennes. Indépendamment de la profondeur et du groupe, les sujets qui portent des lentilles cornéennes ont des densités de kératocytes plus élevées que ceux qui n'en portent pas et ont aussi des cornées plus minces. D'ailleurs la densité moyenne des kératocytes des porteurs de lentilles cornéennes (moyenne : 730,8; intervalle de confiance à 95% : 681,8 et 779,9) est à l'extérieur de l'intervalle de confiance à 95% de la densité moyennes des non porteurs, et réciproquement (non porteurs de lentilles cornéennes, moyenne : 652,9; intervalle de confiance à 95% : 600,4 et 700,4).



**Figure 21 Densités de kératocytes selon la profondeur pour la cornée la plus épaisse qu'ils aient un kératocône ou non (troisième analyse statistique)**

\* Profondeur 4  $p=0,010$ , \* Profondeur 5  $p=0,005$



**Figure 22 Densités des kératocytes selon la profondeur pour la cornée la plus épaisse qu'ils soient porteurs ou non de lentilles cornéennes (troisième analyse statistique)**

### 9.8 Corrélations entre les densités de kératocytes entre l'œil droit et l'œil gauche selon la profondeur de la cornée pour tous les patients

Le tableau XXXV montre les densités moyennes de kératocytes pour tous les patients selon la profondeur pour l'œil droit et l'œil gauche. Il est important de constater que les densités à des profondeurs équivalentes sont très similaires. Le tableau XXXVI montre les coefficients de corrélation et leur degré de signification entre les densités de kératocytes de l'œil droit et de l'œil gauche pour chaque profondeur chez tous les patients (hypothèse 3). Les corrélations les plus élevées se retrouvent entre les densités

pour des profondeurs équivalentes dans le stroma. Ce résultat indique que la méthode est valide pour évaluer les densités de kératocytes selon la profondeur du stroma.

**Tableau XXXV**  
**Densités moyennes de kératocytes pour tous les patients selon la profondeur pour l'œil droit et l'œil gauche**

Profondeur	Densités moyennes (et écarts-types) de kératocytes (cellules/mm <sup>2</sup> )	
	Œil droit	Œil gauche
1	872 ± 127	880 ± 148
2	708 ± 118	697 ± 122
3	634 ± 113	627 ± 119
4	613 ± 122	601 ± 140
5	680 ± 136	671 ± 138

**Tableau XXXVI**  
**Corrélation entre les densités de kératocytes entre l'œil droit et l'œil gauche à chaque profondeur pour tous les patients**

Profondeur Œil droit	Œil gauche	1	2	3	4	5
1	Corrélation de Pearson	0,6	0,539	0,449	0,178	0,228
	Degré de signification	0,000	0,002	0,013	0,347	0,226
2	Corrélation de Pearson	0,460	0,752	0,712	0,538	0,600
	Degré de signification	0,011	0,000	0,000	0,002	0,000
3	Corrélation de Pearson	0,454	0,714	0,726	0,603	0,688
	Degré de signification	0,012	0,000	0,000	0,000	0,000
4	Corrélation de Pearson	0,594	0,810	0,858	0,811	0,840
	Degré de signification	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
5	Corrélation de Pearson	0,710	0,805	0,842	0,770	0,801
	Degré de signification	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

### 9.9 Corrélations entre les densités de kératocytes à chaque profondeur et un indice de sévérité du kératocône (épaisseur minimale) pour tous les patients

Le tableau XXXVII montre les coefficients de corrélation entre les densités de kératocytes à chaque profondeur et l'épaisseur minimale obtenue au topographe Orbscan II pour chaque œil chez tous les patients (hypothèse 4). Le coefficient de corrélation négatif indique que plus la densité de kératocytes est élevée, plus la cornée est mince. Les coefficients de corrélation de l'œil droit ne sont significatifs que pour les profondeurs 3 (-0,425;  $p=0,019$ ) et 4 (-0,479;  $p=0,007$ ). À l'œil gauche, les coefficients de corrélation sont significatifs pour toutes les épaisseurs. Cette différence entre le nombre de valeurs significatives de l'œil droit et l'œil gauche s'explique par le fait que l'œil droit présente un kératocône plus avancé que l'œil gauche chez la majorité des patients de l'étude. Il existe donc un lien entre l'amincissement cornéen et les densités de kératocytes. Il faut noter que ces coefficients de corrélations ont également été calculés en fonction de la présence ou non de kératocône et du port ou non de lentilles cornéennes. Étant donné, la petite taille des sujets formant chaque groupe lors de cette dernière analyse, aucune corrélation ne s'est avérée significative.

**Tableau XXXVII**  
**Coefficients de corrélation entre les densités de kératocytes selon la**  
**profondeur et l'épaisseur minimale pour chaque œil chez tous les**  
**patients**

Profondeur		Coefficient œil droit	Coefficient œil gauche
1	Corrélation de Pearson	-0,024	-0,453
	Degré de signification	0,900	0,012
2	Corrélation de Pearson	-0,181	-0,484
	Degré de signification	0,339	0,007
3	Corrélation de Pearson	-0,425	-0,476
	Degré de signification	0,019	0,008
4	Corrélation de Pearson	-0,479	-0,561
	Degré de signification	0,007	0,001
5	Corrélation de Pearson	-0,354	-0,519
	Degré de signification	0,055	0,003

#### 9.10 Corrélations entre les densités de kératocytes à chaque profondeur et l'âge pour tous les patients

Le tableau XXXVIII montre les coefficients de corrélation entre les densités de kératocytes à chaque profondeur et l'âge pour chaque œil (hypothèse 5). Aucun coefficient n'est significatif. Ce résultat était prévisible puisque les sujets de l'étude ont été recrutés en fonction d'un âge similaire ce qui produit un nuage de point lors de l'analyse dans lequel il est difficile d'identifier une tendance.

**Tableau XXXVIII**  
**Coefficients de corrélation entre les densités de kératocytes selon la**  
**profondeur et l'âge pour chaque œil**

Profondeurs	Corrélation de Pearson œil droit	Corrélation de Pearson œil gauche
1	-0,029	0,180
2	0,227	0,295
3	0,305	0,267
4	0,311	0,277
5	0,354	0,294

## Chapitre 10 Discussion et conclusion

Cette section traite d'abord de la comparaison des valeurs pachymétriques entre les 3 instruments utilisés. Par la suite, les principales sources de différences entre les études de densités apparentes de kératocytes sont énumérées. Une comparaison avec la littérature des densités apparentes de kératocytes obtenues est effectuée. De plus, un résumé des différents résultats significatifs est présenté. Pour terminer, les limites de la présente étude sont discutées.

La concordance des mesures d'épaisseur entre la pachymétrie à ultrasons, le topographe Orbscan II et le microscope confocal est excellente. Le coefficient de corrélation intra-classe global est de 0,97 à l'œil droit et de 0,96 à l'œil gauche. Ces résultats correspondent à ceux retrouvés dans la littérature.<sup>216</sup> Individuellement, le coefficient de corrélation intra-classe du pachymètre à ultrasons est de 0,97 à l'œil droit et de 0,93 à l'œil gauche. Ces résultats ne sont pas étonnants puisqu'il faut 3 mesures d'épaisseur pour assurer la répétabilité selon la littérature<sup>403</sup>; cinq mesures ont été prises dans la présente étude. Pour le topographe Orbscan II, le coefficient de corrélation intra-classe est de 0,97 à l'œil droit et de 0,98 à l'œil gauche. La littérature indique que 2 mesures sont nécessaires pour assurer la répétabilité.<sup>80</sup> Suite à la présente étude, le facteur de correction recommandé pour convertir l'épaisseur obtenue au topographe Orbscan II à celle du pachymètre DGH serait de 0,945. Le facteur de conversion que le fabricant recommande est de 0,92. Le coefficient de corrélation intra-classe du microscope confocal est faible. La valeur est de 0,64 à l'œil droit et de 0,51 à l'œil gauche. Ces résultats peuvent s'expliquer par le mouvement de la cornée du patient dans l'axe

antéro-postérieur. Parfois, le mouvement est vers la sonde de l'instrument ce qui augmente la valeur de l'épaisseur mesurée par l'appareil. Lors d'autres mesures, la cornée du sujet s'éloigne de la sonde ce qui diminue la valeur de l'épaisseur cornéenne mesurée. C'est ce qui explique le fait que la moyenne des trois mesures obtenues donne une épaisseur comparable à celle des deux autres instruments. La différence entre le coefficient de corrélation intra-classe de l'œil droit et l'œil gauche au microscope confocal s'explique par l'approche différente de la sonde selon l'œil mesuré. Ce point sera discuté plus loin. En analysant les mesures d'épaisseur selon la présence ou non de kératocône pour chaque appareil, tous les instruments sont aptes à distinguer la différence d'épaisseur entre les sujets avec kératocône et sans kératocône (voir tableau XXV). Lorsque les épaisseurs des sujets avec kératocône qu'ils portent ou non des lentilles cornéennes sont analysées selon l'instrument utilisé, une différence significative entre le groupe de porteurs de lentilles cornéennes avec kératocône et le groupe de non porteurs de lentilles cornéennes avec kératocône se rencontrent uniquement à l'œil gauche pour le microscope confocal et la pachymétrie à ultrasons (tableau XXVII). Chez les normaux porteurs ou non de lentilles cornéennes, aucune différence significative n'est observée. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que les deux instruments concernés s'approchent très près de l'œil (contact direct avec le pachymètre à ultrasons et appréhension d'un contact avec le microscope confocal) alors que le topographe Orbscan II ne touche pas à la cornée et que le groupe de sujets avec kératocône ont des cornées plus minces. Si ces deux explications sont vraies, il devrait y avoir une différence à l'œil droit pour les mêmes instruments ce qui n'est pas le cas. Cette situation pourrait s'expliquer par la méthode utilisée pour la prise des mesures. Au microscope confocal, la position de base de la sonde est située très près de

l'œil gauche. Le patient peut donc appréhender le contact avec l'œil ce qui augmente le mouvement antéro-postérieur de l'œil. Un tel mouvement d'éloignement de l'œil sous-estime les épaisseurs cornéennes. Le coefficient de corrélation intra-classe de l'œil gauche chez tous les patients au microscope confocal (0,51) est plus faible que celui de l'œil droit (0,64). Il y a donc une plus grande variabilité des épaisseurs mesurées à l'œil gauche avec le microscope confocal. Chez les sujets avec kératocône porteurs de lentilles cornéennes, 4 patients sur 9 ont un équivalent sphérique supérieur à -5,00 D. à l'œil gauche et seulement 1 patients sur 7 chez les sujets avec kératocône ne portant pas de lentilles cornéennes. Rappelons qu'une myopie de -5,00 D. non corrigée permet au patient de bien voir sans accommoder à une distance de 20 cm de l'oeil. Avec une accommodation d'environ 10 D selon le critère de Donders à l'âge de 25 ans, un patient myope de -5.00 D. pourrait voir clairement jusqu'à 6,7 cm. Pour l'œil droit, la sonde doit effectuer un déplacement qui dure une vingtaine de secondes. Lors de ce déplacement, le nez empêche le patient de voir la sonde s'approcher ce qui diminue l'appréhension du contact du gel de couplage avec l'oeil.

Le microscope confocal cornéen permet d'observer *in vivo* les kératocytes humains et d'en déterminer les densités dans toutes les couches du stroma.<sup>33;177;194;340;370;499</sup> Toutefois, la comparaison entre les études doit s'effectuer avec une certaine réserve.

La première source de différences entre les études provient de la méthode utilisée pour compter les kératocytes. Il n'existe pas de logiciel commercial disponible capable de compter automatiquement les kératocytes. La grande hétérogénéité de la morphologie des kératocytes complique la création d'un tel programme informatique. Il en résulte

une interprétation différente de ce que constitue un kératocyte sur les images obtenues à l'aide du microscope confocal. Toutefois, chaque étude demeure constante dans sa propre évaluation des densités de kératocytes. C'est le cas de la présente étude avec une excellente répétabilité de l'évaluation du décompte des kératocytes. Le coefficient de corrélation intra-classe entre les 2 évaluations des 50 images était de 0,93 avec un alpha de Cronbach de 0,96.

La deuxième source d'erreur provient de la profondeur de champ de l'appareil utilisé. McLaren et al.<sup>306</sup> ont démontré que la profondeur de champ varie selon le type de microscope confocal utilisé et selon la position des cellules dans l'image. La profondeur de champ est nécessaire à la conversion des densités de surface des kératocytes (cellules/mm<sup>2</sup>) en densités volumétriques (cellules/mm<sup>3</sup>). Une revue de littérature montre bien cette dichotomie dans l'expression des résultats. Certains auteurs expriment les résultats en cellules/mm<sup>2</sup> et d'autres, en cellules/mm<sup>3</sup>. La profondeur de champ varie également selon la position des cellules dans l'image. Les cellules au centre de l'image bénéficient d'une plus grande profondeur de champ que les cellules situées plus en périphérie de l'image. Cette particularité de la microscopie confocale est le résultat d'une plus grande intensité au centre des images qu'en périphérie. Plus l'intensité lumineuse est élevée, plus la profondeur de champ est grande. Dans la présente étude, l'option arbitraire de ne pas convertir les densités de kératocytes de surface en densités volumétriques a été retenue.

Une troisième source d'erreur est liée à la position réelle des images enregistrées par le microscope confocal utilisé. Le microscope *Confoscan2* utilisé dans la présente étude

possède une distance de travail entre la sonde (ou l'objectif) du microscope confocal et la cornée du sujet lors de la prise de mesure de 1,98 mm. La même distance pour le microscope confocal *Tandem* (le plus utilisé dans la littérature) est de moins de 0,1 mm.<sup>307</sup> Cette courte distance retrouvée avec le microscope confocal *Tandem* stabilise les mouvements des yeux dans l'axe antéro-postérieur et latéral lors de la prise de mesure. Il en résulte une succession d'images présentant moins d'erreur dans l'enregistrement de la position des images lors de la prise de mesure. Afin de diminuer les mouvements dans l'axe antéro-postérieur du *Confoscan2*, un système de bandes de nylon velcro<sup>™</sup> semblable à celui du topographe Orbscan II devrait être fourni par le fabricant. Toutefois, le fait que la sonde du microscope confocal entre en contact avec l'œil pourrait rendre certain patient craintif et inconfortable en éliminant la possibilité de se retirer d'un appareil muni de bandes de nylon velcro<sup>™</sup>. Un autre avantage du microscope confocal *Tandem* est le mode d'enregistrement des images. Le microscope *Tandem* commence l'enregistrement par l'épithélium pour se diriger vers l'endothélium pour ensuite revenir vers l'épithélium. Ainsi, chaque prise de mesure donne deux balayages complets de la cornée. La comparaison des épaisseurs cornéennes totales de ces deux balayages permet de déduire un mouvement dans l'axe antéro-postérieur du patient lors de la prise de mesure. Une trop grande différence entre les 2 épaisseurs obtenues signifie une séquence d'images enregistrées non conforme à la position réelle des images dans le stroma. Cette séquence d'images peut donc être éliminée dans le traitement ultérieur des images. Une telle sélection des images est impossible avec le microscope *Confoscan2*. Le microscope *Confoscan2* enregistre les images de la cornée en débutant par l'endothélium pour ensuite se diriger vers l'épithélium. Lors du deuxième balayage, il retourne à l'endothélium pour se diriger vers l'épithélium. Il est

donc impossible de comparer l'épaisseur cornéenne entre les deux balayages. Dans la présente étude, une sélection des balayages a été effectuée selon la présence d'images floues ou d'images de l'endothélium au milieu du stroma. Les balayages contenant ces deux particularités n'ont pas été traités. La compagnie *NIDEK* travaille présentement sur un dispositif capable de mesurer la distance entre la sonde et la cornée au cours de la prise de mesure. Ce dispositif sera capable de replacer les images au bon endroit de la séquence même si le patient bouge dans l'axe antéro-postérieur lors de la prise de mesure.

Les avantages du microscope *Confoscan2* sur le microscope confocal *Tandem* résident dans la surface, la profondeur de champ et l'intensité des images enregistrées. La surface cornéenne enregistrée sur les images recueillies avec le microscope *Confoscan2* est de 340 par 475  $\mu\text{m}$  comparativement à 290 par 340  $\mu\text{m}$  pour le microscope *Tandem*. La profondeur de champ du microscope *Confoscan2* est de 10  $\mu\text{m}$  (selon le fabricant) comparativement à  $11,9 \pm 2,6 \mu\text{m}$  et le rapport de contraste est de  $0,79 \pm 0,44$  comparativement à  $0,093 \pm 0,039$ .<sup>307</sup> Cette dernière particularité pourrait expliquer les résultats différents entre les différents groupes de la présente étude comparativement aux 2 autres études effectuées sur la densité de kératocytes chez les sujets avec kératocônes.<sup>133;196</sup> La présente étude est la première utilisant un microscope confocal de la compagnie *NIDEK* pour décrire les densités de kératocytes chez les sujets avec kératocônes selon le port ou non de lentilles cornéennes.

Avant de comparer les résultats de la présente étude avec ceux de la littérature, il est important de clarifier certains concepts sur ce que représente la densité apparente de

kératocytes chez les sujets avec kératocône. Le kératocône est une ectasie bilatérale non inflammatoire de la cornée accompagnée d'un amincissement cornéen au cours duquel deux processus moléculaires différents se produisent. Une apoptose accrue des kératocytes se rencontre chez les kératocônes.<sup>245</sup> Au même moment, il est possible d'observer une augmentation de la quantité des enzymes protéolytiques des kératocytes du stroma cornéen comme les cathepsines B, G et V/12<sup>240;299;521</sup> et les MMP-2 et -14<sup>89</sup> et une diminution des inhibiteurs des protéinases comme le TIMP-1.<sup>240</sup> Ces enzymes produites par les kératocytes augmentent la dégradation de la matrice extracellulaire. Toutefois, aucune étude n'a mesuré l'activité de ces enzymes chez les sujets avec kératocône. Comme les densités apparentes de kératocytes de surface dérivées des images obtenues au microscope confocal représente en réalité un ratio de la quantité de kératocytes sur la quantité de la masse extracellulaire, il est possible que selon le stade de la maladie les densités apparentes de kératocytes calculées soient différentes comparativement aux sujets normaux. C'est-à-dire qu'une augmentation de la dégradation de la matrice extracellulaire peut précéder l'apoptose accrue des kératocytes. Ainsi, selon l'échantillon des études concernées, les densités apparentes de kératocytes seront plus élevées dans les cornées kératocôniques par rapport à des cornées normales si la perte de matrice extracellulaire est proportionnellement plus importante que la perte de kératocytes; par contre, plus basses que celles des sujets normaux si la perte de kératocytes est proportionnellement plus importante que la perte de matrice extracellulaire. Une façon de mieux évaluer le ratio entre la dégradation de la matrice extracellulaire et l'apoptose des kératocytes seraient d'utiliser un instrument capable de reconstituer totalement en trois dimensions le stroma cornéen *in vivo*. Il

serait alors possible d'évaluer la différence de volume entre la matrice extracellulaire et les kératocytes.

Une corrélation négative entre l'épaisseur cornéenne et la densité apparente de kératocytes selon la profondeur se rencontre dans la présente étude. Les cornées les plus minces ont une densité apparente de kératocytes plus élevée. Cette corrélation est significative pour toutes les profondeurs à l'œil gauche et pour les profondeurs 3 et 4 de l'œil droit (tableau XXXVII).

Malgré les limitations du microscope confocal utilisé, les valeurs de densités correspondent à celles de la littérature pour les sujets normaux. Le tableau XXXIX montre les densités apparentes de kératocytes obtenues chez les normaux dans la présente étude comparativement à la revue de littérature. Pour les fins de comparaison, uniquement les études présentant les résultats en cellules/mm<sup>2</sup> sont incluses dans le tableau XXXIX. De plus, les densités apparentes de kératocytes des profondeurs 2 et 4 de la présente étude ne sont pas considérées.

**Tableau XXXIX**  
**Comparaison des densités de kératocytes pour les sujets normaux**  
**selon la profondeur entre la présente étude et la revue de littérature**

Étude	Année	Nombre d'yeux	Unités	Densité du stroma		
				Antérieur	Moyen	Postérieur
Présent projet oeil droit	2006	15	c/mm <sup>2</sup>	877	590	623
Présent projet Oeil gauche	2006	15	c/mm <sup>2</sup>	920	586	609
Mustonen <sup>340</sup>	1998	58	c/mm <sup>2</sup>	1058	ND	771
Hollingworth <sup>194</sup>	2001	240	c/mm <sup>2</sup>	1037	ND	571
Vanathi <sup>499</sup>	2003	74	c/mm <sup>2</sup>	1005	ND	654.32

ND, non disponible

Cette concordance de densités apparentes de kératocytes reflète bien les résultats obtenus pour les coefficients de corrélation de Pearson entre les densités de kératocytes de chaque œil selon la profondeur (voir tableau XXXVI) et les degrés de signification des comparaisons paires par paires des densités apparentes de kératocytes entre les différentes profondeurs chez les sujets avec kératocône et les sujets normaux pour la cornée la plus épaisse (voir tableau XXXIV). En effet, les coefficients de corrélation significatifs du tableau XXXVI se retrouvent principalement entre les densités de même profondeur de l'œil droit et de l'œil gauche. Ce résultat indique que la méthode utilisée pour cette étude est valide pour déceler un changement de densités apparentes de kératocytes selon la profondeur du stroma. Il est donc possible d'évaluer les densités de kératocytes chez les sujets avec kératocône.

Suite aux trois analyses statistiques effectuées, plusieurs résultats ont été énumérés dans le chapitre précédent. Une vue d'ensemble des résultats significatifs est nécessaire à ce

point pour poursuivre l'analyse. Le tableau XXXX présente un résumé des effets significatifs selon l'analyse, la profondeur concernée, l'œil concerné et les groupes entre lesquels les différences sont significatives.

**Tableau XXXX**  
**Résumé des effets significatifs sur les densités apparentes de**  
**kératocytes ( $p < 0,05$ ) selon l'analyse, selon la profondeur et selon les**  
**groupes concernés**

Analyse	Profondeurs concernées	Œil concerné	Groupes concernés
Première analyse (œil droit, œil gauche)	Profondeurs 3, 4 et 5	Œil droit	Porteurs de LC selon la présence ou non de kératocône
	Moyennes de toutes les profondeurs	Œil gauche	Porteurs de LC selon la présence ou non de kératocône Kératocônes selon le port ou non de LC
Deuxième analyse (œil droit des droitiers, œil gauche des droitiers)	Profondeurs 3, 4 et 5	Œil droit des droitiers	Présence ou non de kératocône
	Moyennes de toutes les profondeurs	Œil gauche des droitiers	Présence ou non de kératocône
Troisième analyse (cornée la plus mince, cornée la plus épaisse)	Moyennes de toutes les profondeurs	Cornée la plus épaisse	Port ou non de LC Présence ou non de kératocône
	Profondeurs 4 et 5	Cornée la plus épaisse	Présence ou non de kératocône

L'analyse des densités apparentes de kératocytes de chaque œil selon la profondeur pour chaque groupe lors de la première analyse montre une tendance commune à l'œil

droit et l'œil gauche. Les densités apparentes de kératocytes dans les profondeurs 3, 4 et 5 chez les sujets avec kératocônes porteurs de lentilles cornéennes sont plus élevées que les densités apparentes de kératocytes des trois autres groupes. La même tendance se retrouve lors de la troisième analyse statistique dans le cas de la cornée la plus épaisse alors que les cornées sont séparées en cornée la plus épaisse et la plus mince. Ce résultat implique une synergie entre l'effet du kératocône et l'effet des lentilles cornéennes. C'est-à-dire que l'effet combiné du kératocône et des lentilles cornéennes est plus élevé que la somme de l'effet du kératocône et de l'effet des lentilles cornéennes. Statistiquement, une interaction entre le facteur kératocône et le facteur lentilles cornéennes limite l'analyse pour les densités apparentes de kératocytes selon la profondeur pour l'œil droit et pour l'œil gauche lors de la première analyse statistique. Pour cette raison, une deuxième analyse statistique a été effectuée en regroupant les yeux selon la main dominante et une troisième selon les cornées les plus affectées par le kératocône (cornée la plus mince, cornée la plus épaisse). La deuxième analyse montre que les densités apparentes de kératocytes sont plus élevées dans les profondeurs 3, 4 et 5 de l'œil droit des droitiers et dans la moyenne combinée de toutes les profondeurs de l'œil gauche des droitiers entre les sujets avec kératocônes et les sujets normaux indépendamment du port ou non de lentilles cornéennes. La deuxième analyse est la plus cohérente lorsque les deux yeux sont comparés. Toutefois, cette analyse rejette les valeurs obtenues chez les 6 gauchers de l'étude. Le faible nombre de gauchers ne permettait pas une analyse statistique équilibrée. Le fait que les résultats se clarifient lors de l'ajout de la main dominante dans le traitement des résultats indique que le frottement des yeux pourrait être un facteur externe influençant le kératocône sans être l'unique facteur. La troisième analyse donne des résultats significatifs pour le facteur

kératocône dans les profondeurs 4 ( $p=0,010$ ) et 5 ( $p=0,005$ ) des densités de kératocytes de la cornée la plus épaisse (figure 21). Ces résultats semblent contradictoires puisque les mêmes résultats ne se rencontrent pas du côté de l'œil le plus atteint (cornée la plus mince). Toutefois, la même tendance s'observe dans la cornée la plus mince. La faible taille de l'échantillon ne permet pas de confirmer avec les degrés de signification selon la profondeur pour chaque facteur, soient la présence ou non de kératocône et le port ou non de lentilles cornéennes. En résumé, la densité apparente de kératocytes semble plus élevée chez les sujets avec kératocône que chez les normaux. De plus, les densités apparentes de kératocytes sont plus grandes uniquement chez les sujets avec kératocône portant des lentilles cornéennes.

L'étude de Erie et al.<sup>133</sup> effectuée chez des sujets avec kératocône selon le port ou non de lentilles cornéennes considère les deux yeux de chaque patient comme des entités séparées afin d'augmenter la taille de l'échantillon. Une telle analyse de l'échantillon n'a pas été considérée dans la présente étude car les deux yeux de chaque patient ne sont pas indépendants. L'étude de Hollingworth et al.<sup>196</sup> est mieux conçue car elle considère seulement un œil de chaque patient dans l'analyse des résultats. La présente étude contredit les résultats des 2 études mentionnées plus haut. Hollingworth et al.<sup>196</sup> rapportent une diminution des densités apparentes de kératocytes dans le stroma antérieur et le stroma postérieur des sujets avec kératocône comparativement aux sujets normaux. Dans l'étude de Erie et al.<sup>133</sup>, les densités apparentes de kératocytes dans les 10% antérieur du stroma des sujets avec kératocône porteurs de lentilles cornéennes sont plus faibles que celles des sujets avec kératocône non porteurs de lentilles cornéennes. Chez les porteurs de lentilles cornéennes avec kératocône, les densités

apparentes de kératocytes sont réduites aux profondeurs de 0-10%, 67%-90% et 91-100% comparativement aux normaux. Aucune différence de densités de kératocytes n'est observée chez les non porteurs de lentilles cornéennes selon la présence ou non de kératocône. La diminution observée dans les 10% antérieur dans les deux dernières comparaisons de l'étude d'Erie et al. peut s'expliquer par le type de lentilles cornéennes portées par les sujets de l'étude. Chez les sujets avec kératocône, 9 patients portaient des lentilles semi-rigides perméables aux gaz et 3 des lentilles cornéennes souples; chez les normaux, 9 portaient des lentilles cornéennes souples et 3 des lentilles semi-rigides perméables aux gaz. Le port quotidien de lentilles cornéennes hydrogels n'affecte pas la densité apparente de kératocytes en zones centrale ou temporale.<sup>371</sup> Le port prolongé de lentilles cornéennes souples hydrogels diminue les densités antérieures et postérieures de kératocytes<sup>215</sup> alors que le port de lentilles perméables aux gaz stimule la prolifération des kératocytes lors du port continu chez les lapins.<sup>262</sup> Il y aurait donc un effet du type de lentilles cornéennes et de la modalité de port sur les densités de kératocytes. Toutefois, une étude de la densité de kératocytes chez des sujets portant des lentilles perméables aux gaz en port quotidien est nécessaire.

La discordance entre les résultats de la présente étude et la littérature peut s'expliquer de deux façons. Premièrement, les instruments utilisés pour prendre les images du stroma dans les deux autres études sont des microscopes confocaux produisant des images avec des contrastes beaucoup plus faibles que ceux du *Confoscan2*. En effet, le contraste global du microscope confocal *Tandem* ( $0,093 \pm 0,039$ ) est presque 9 fois plus faible que le contraste obtenu avec le *Confoscan2* ( $0,79 \pm 0,44$ ). Tel que démontré à la section 9.3, une diminution du contraste en zone centrale entre les sujets avec

kératocône ( $0,70 \pm 0,29$ ) et les sujets normaux ( $0,97 \pm 0,50$ ) est manifeste. Il est donc possible que les instruments utilisés dans les études de Erie et al. et Hollingworth et al. ne soient pas assez sensibles pour détecter la présence des kératocytes dans le stroma postérieur des cornées moins translucides que sont celles des sujets avec kératocônes.

Une deuxième explication de la contradiction des résultats pourrait résider dans la différence de l'âge moyen des échantillons de chaque étude. La présente étude se compose de sujets avec kératocône âgés de  $27,53 \pm 5,72$  ans et de normaux âgés de  $25,60 \pm 2,53$ . Dans l'étude de Erie et al., les sujets avec kératocônes ont  $40 \pm 15$  ans et les sujets normaux ont  $39 \pm 16$  ans. Dans l'étude de Hollingworth et al., les sujets avec kératocône ont  $31 \pm 10$  ans. L'âge des sujets normaux n'est pas mentionné dans cette dernière étude. Il y a donc une différence entre l'âge des sujets de la présente étude et les deux autres. Le taux de diminution annuel de la densité apparente de kératocytes sur toute l'épaisseur chez les normaux est d'environ 0,45%.<sup>370;194</sup> Dans la présente étude, aucun coefficient de corrélation entre les densités apparentes de kératocytes et l'âge des patients n'est significatif. Ces résultats indiquent une bonne homogénéité de l'âge selon les groupes dans la présente étude.

En postulant que les instruments autres que le *Confoscan2* ne présentent pas de diminution de contraste, un effet relié au stade du kératocône pourrait expliquer la différence des résultats. Comme les densités de surface de kératocytes représentent en fait le ratio entre l'espace occupé par la matrice extracellulaire et l'espace occupé par les kératocytes, l'évolution de ce ratio chez les sujets avec kératocône pourrait varier avec l'âge. Les densités apparentes de kératocytes pourrait devenir plus élevées dans la

phase plus active de la maladie, soit à un âge plus jeune. Durant cette phase, les kératocytes sécrètent plus d'enzymes protéolytiques actifs dégradant le stroma ce qui cause l'amincissement cornéen et l'augmentation apparente des densités de kératocytes à la microscopie confocale. Les coefficients de corrélations entre les densités apparentes de kératocytes et l'épaisseur minimale est décrite au tableau XXXVII. Une augmentation des densités apparentes de kératocytes chez tous les patients est corrélée significativement avec l'épaisseur minimale de la cornée (hypothèse 4). À un certain point, l'amincissement du stroma ne pourrait plus soutenir le nombre trop grand de kératocytes par rapport au volume du stroma. L'apoptose des kératocytes augmenterait alors significativement et le nombre de kératocytes diminuerait. À ce stade, la progression du kératocône se stabiliserait et les densités apparentes de kératocytes observées au microscope confocal deviendraient plus faibles que chez les normaux. Toutefois, la mobilité des kératocytes est un facteur à considérer. La dégradation de la cornée chez les kératocônes n'est pas forcément linéaire. Certaines profondeurs pourraient être plus affectées que d'autres. Il est possible qu'une redistribution des kératocytes dans le stroma se produisent chez les kératocônes suite à la perte de la matrice extracellulaire.

La présente étude comporte certaines limites. L'échantillon était limité par des cas de kératocônes peu avancés puisque ceux qui avaient des cicatrices étaient exclus. De plus, la faible taille de l'échantillon rend difficile l'obtention de la signification statistique. Il est donc difficile de tirer des conclusions et de déterminer si l'évolution de la maladie influence la densité apparente de kératocytes. L'effet de l'hypoxie chronique et de l'œdème chez les porteurs de lentilles cornéennes de l'étude est mal contrôlé. Le

nombre d'heures de port de lentilles cornéennes par jour n'est pas présenté. Pour évaluer les densités apparentes de kératocytes chez les sujets avec kératocône selon le port de lentilles cornéennes, d'autres études sont nécessaires avec des microscopes confocaux plus performants. Le *Confoscan3* procure des images avec un contraste encore plus élevé ( $1,42 \pm 0,71$ )<sup>307</sup> que le *Confoscan2* ( $0,79 \pm 0,44$ ). De plus, la même étude devra contenir des groupes ayant des âges moyens différents. Les résultats d'une telle étude pourront faire la lumière sur la signification des densités apparentes de kératocytes chez les sujets avec kératocône; une maladie dans laquelle l'apoptose des kératocytes et la dégradation de la matrice cellulaire du stroma se produisent au même moment possiblement à des amplitudes différentes selon le stade d'évolution de la maladie souvent représenté par l'âge du patient. Une autre étude possible serait d'analyser les balayages obtenus lors de la présente étude afin d'obtenir l'épaisseur épithéliale.

## Bibliographie

1. **Abalain, J. H., H. Dossou, J. Colin, and H. H. Floch.** 2000. Levels of collagen degradation products (telopeptides) in the tear film of patients with keratoconus. *Cornea* **19**:474-6.
2. **Accardo, P. A. and S. Pensiero.** 2002. Neural network-based system for early keratoconus detection from corneal topography. *J Biomed Inform* **35**:151-9.
3. **Adachi, W., Y. Mitsuishi, K. Terai, C. Nakayama, Y. Hyakutake, J. Yokoyama, C. Mochida, and S. Kinoshita.** 2002. The association of HLA with young-onset keratoconus in Japan. *Am J Ophthalmol* **133**:557-9.
4. **Ahn, C. S., T. McMahon, J. Sugar, L. Zhou, and B. Y. Yue.** 1999. Levels of alpha1-proteinase inhibitor and alpha2-macroglobulin in the tear film of patients with keratoconus. *Cornea* **18**:194-8.
5. **Aktekin, M., M. F. Sargon, P. Cakar, H. H. Celik, and E. Firat.** 1998. Ultrastructure of the cornea epithelium in keratoconus. *Okajimas Folia Anat Jpn* **75**:45-53.
6. Alberts, B. Bray D. Lewis J. Raff M. Roberts K. Watson J. D. *Molecular Biology of the Cell* fourth edition. 980.
7. **Aldave, A. J., M. Mabon, D. A. Hollander, S. D. McLeod, W. H. Spencer, and R. L. Abbott.** 2003. Spontaneous corneal hydrops and perforation in keratoconus and pellucid marginal degeneration. *Cornea* **22**:169-74.
8. **Aldave, A. J.** 2005. VSX1 mutation and corneal dystrophies. *Ophthalmology* **112**:170-1; author reply 171-2.
9. **Alio, J. L., A. Artola, J. M. Ruiz-Moreno, A. Hassanein, A. Galal, and M. A. Awadalla.** 2004. Changes in keratoconic corneas after intracorneal ring segment explantation and reimplantation. *Ophthalmology* **111**:747-51.
10. **Alio, J. L., A. Artola, A. Hassanein, H. Haroun, and A. Galal.** 2005. One or 2 Intacs segments for the correction of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* **31**:943-53.
11. **Amaral Cde, S., J. Y. Duarte, P. L. Silva, R. Valbuena, and F. Cunha.** 2005. [Indications for penetrating keratoplasty in Pernambuco.]. *Arq Bras Oftalmol* **68**:635-7.
12. **Amico, C., M. Yakimov, M. V. Catania, R. Giuffrida, M. Pistone, and V. Enea.** 2004. Differential expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in the cornea during wound healing. *Tissue Cell* **36**:1-12.

13. **Andresen, J. L. and N. Ehlers.** 1998. Chemotaxis of human keratocytes is increased by platelet-derived growth factor-BB, epidermal growth factor, transforming growth factor-alpha, acidic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-I, and transforming growth factor-beta. *Curr Eye Res* **17** :79-87.
14. **Andresen, J. L., T. Ledet, H. Hager, K. Josephsen, and N. Ehlers.** 2000. The influence of corneal stromal matrix proteins on the migration of human corneal fibroblasts. *Exp Eye Res* **71**:33-43.
15. **Armitage, J. A., A. S. Bruce, A. J. Phillips, and R. G. Lindsay.** 1998. Morphological variants in keratoconus: anatomical observation or aetiologically significant? *Aust N Z J Ophthalmol* **26 Suppl 1**:S68-70.
16. **Armstrong, D. J., P. Hiscott, M. Batterbury, and S. Kaye.** 2002. Corneal stromal cells (keratocytes) express thrombospondins 2 and 3 in wound repair phenotype. *Int J Biochem Cell Biol* **34**:588-93.
17. **Arntz, A., J. A. Duran, and J. I. Pijoan.** 2003. [Subclinical keratoconus diagnosis by elevation topography]. *Arch Soc Esp Oftalmol* **78**:659-64.
18. **Asano-Kato, N., I. Toda, S. Shimmura, T. Noda-Tsuruya, K. Fukagawa, M. Yoshinaga, A. Matsukawa, and K. Tsubota.** 2003. Detection of neutrophils and possible involvement of interleukin-8 in diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* **29**:1996-2000.
19. **Assiri, A. A., B. I. Yousuf, A. J. Quantock, and P. J. Murphy.** 2005. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol* **89**:1403-6.
20. **Atilano, S. R., P. Coskun, M. Chwa, N. Jordan, V. Reddy, K. Le, D. C. Wallace, and M. C. Kenney.** 2005. Accumulation of mitochondrial DNA damage in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**:1256-63.
21. **Auffarth, G. U., M. R. Tetz, Y. Biazid, and H. E. Volcker.** 1997. Measuring anterior chamber depth with Orbscan Topography System. *J Cataract Refract Surg* **23**:1351-5.
22. **Auffarth, G. U., L. Wang, and H. E. Volcker.** 2000. Keratoconus evaluation using the Orbscan Topography System. *J Cataract Refract Surg* **26**:222-8.
23. **Avitabile, T., F. Marano, M. G. Uva, and A. Reibaldi.** 1997. Evaluation of central and peripheral corneal thickness with ultrasound biomicroscopy in normal and keratoconic eyes. *Cornea* **16**:639-44.
24. **Avitabile, T., F. Marano, F. Castiglione, and A. Reibaldi.** 1998. Keratoconus staging with ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmologica* **212 Suppl 1**:10-2.

25. **Bairaktaris, G., D. Lewis, N. J. Fullwood, I. A. Nieduszyński, B. Marcyniuk, A. J. Quantock, and A. E. Ridgway.** 1998. An ultrastructural investigation into proteoglycan distribution in human corneas. *Cornea* 17:396-402.
26. **Barbero, S., S. Marcos, J. Merayo-Llodes, and E. Moreno-Barriuso.** 2002. Validation of the estimation of corneal aberrations from videokeratography in keratoconus. *J Refract Surg* 18:263-70.
27. **Barr, J. T., K. B. Schechtman, B. A. Fink, G. E. Pierce, C. D. Pensyl, K. Zadnik, and M. O. Gordon.** 1999. Corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: baseline prevalence and repeatability of detection. *Cornea* 18:34-46.
28. **Barr, J. T., K. Zadnik, B. S. Wilson, T. B. Edrington, D. F. Everett, B. A. Fink, J. P. Shovlin, B. A. Weissman, K. Siegmund, and M. O. Gordon.** 2000. Factors associated with corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea* 19:501-7.
29. **Bawazeer, A. M., W. G. Hodge, and B. Lorimer.** 2000. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol* 84:834-6.
30. **Bechara, S. J., H. E. Grossniklaus, G. O. Waring 3rd, and J. A. Wells 3rd.** 1991. Keratoconus associated with posterior polymorphous dystrophy. *Am J Ophthalmol* 112:729-31.
31. **Bechara, S. J., G. O. Waring 3rd, and M. S. Insler.** 1996. Keratoconus in two pairs of identical twins. *Cornea* 15:90-3.
32. **Behrens-Baumann, W., H. J. Gebauer, and U. Langenbeck.** 1977. [Syndrome of blue sclerae and keratoglobus (ocular type of Ehlers-Danlos syndrome (author's transl)]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 204:235-46.
33. **Berlau, J., H. H. Becker, J. Stave, C. Oriwol, and R. F. Guthoff.** 2002. Depth and age-dependent distribution of keratocytes in healthy human corneas: a study using scanning-slit confocal microscopy in vivo. *J Cataract Refract Surg* 28:611-6.
34. **Berryhill, B. L., M. P. Beales, and J. R. Hassell.** 2001. Production of prostaglandin D synthase as a keratan sulfate proteoglycan by cultured bovine keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:1201-7.
35. **Berryhill, B. L., R. Kader, B. Kane, D. E. Birk, J. Feng, and J. R. Hassell.** 2002. Partial restoration of the keratocyte phenotype to bovine keratocytes made fibroblastic by serum. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:3416-21.

36. **Bilgihan, K., U. Adiguzel, C. Sezer, G. Akyol, and B. Hasanreisoglu.** 2001. Effects of topical vitamin E on keratocyte apoptosis after traditional photorefractive keratectomy. *Ophthalmologica* **215**:192-6.
37. **Bilgihan, K., S. C. Ozdek, A. Sari, and B. Hasanreisoglu.** 2003. Microkeratome-assisted lamellar keratoplasty for keratoconus: stromal sandwich. *J Cataract Refract Surg* **29**:1267-72.
38. **Bisceglia, L., M. Ciaschetti, P. De Bonis, P. A. Campo, C. Pizzicoli, C. Scala, M. Grifa, P. Ciavarella, N. Delle Noci, F. Vaira, C. Macaluso, and L. Zelante.** 2005. VSX1 mutational analysis in a series of Italian patients affected by keratoconus: detection of a novel mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**:39-45.
39. **Blair, S. D., D. Seabrooks, W. J. Shields, S. Pillai, and H. D. Cavanagh.** 1992. Bilateral progressive essential iris atrophy and keratoconus with coincident features of posterior polymorphous dystrophy: a case report and proposed pathogenesis. *Cornea* **11**:255-61.
40. **Blanksma, L. J., P. C. Donders, and P. C. van Voorst Vader.** 1986. Xeroderma pigmentosum and keratoconus. *Doc Ophthalmol* **64**:97-103.
41. **Bleckmann, H. and S. Holak.** 2005. Preliminary results after implantation of four AlphaCor artificial corneas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **11**-5.
42. **Bora, N. S., C. L. Gobleman, J. P. Atkinson, J. S. Pepose, and H. J. Kaplan.** 1993. Differential expression of the complement regulatory proteins in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **34**:3579-84.
43. **Boscia, F., M. G. La Tegola, G. Alessio, and C. Sborgia.** 2002. Accuracy of Orbscan optical pachymetry in corneas with haze. *J Cataract Refract Surg* **28**:253-8.
44. **Bosun, I.** 1996. [Ocular manifestations in Peters' syndrome]. *Oftalmologia* **40**:129-35.
45. **Bourcier, T., V. Borderie, P. Forgez, A. Lombet, W. Rostene, and L. Laroche.** 1999. In vitro effects of dexamethasone on human corneal keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **40**:1061-70.
46. **Bourcier, T., N. Rondeau, S. Paquet, P. Forgez, A. Lombet, F. Pouzaud, W. Rostene, V. Borderie, and L. Laroche.** 2002. Expression of neurotensin receptors in human corneal keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **43**:1765-71.
47. **Bourcier, T., B. Dupas, V. Borderie, C. Chaumeil, P. Larricart, C. Baudouin, and L. Laroche.** 2005. Heidelberg Retina Tomograph II Findings of Acanthamoeba Keratitis. *Ocul Immunol Inflamm* **13**:487-92.

48. **Bovelle, R., S. C. Kaufman, H. W. Thompson, and H. Hamano.** 1999. Corneal thickness measurements with the Topcon SP-2000P specular microscope and an ultrasound pachymeter. *Arch Ophthalmol* **117**:868-70.
49. **Boxer Wachler, B. S., J. P. Christie, N. S. Chandra, B. Chou, T. Korn, and R. Nepomuceno.** 2003. Intacs for keratoconus. *Ophthalmology* **110**:1031-40.
50. **Boyd, B. F. Agarwal A.** Wavefront Analysis, aberrometers and corneal topography. 122-125. 2003.
51. **Brancati, F., E. M. Valente, A. Sarkozy, J. Feher, M. Castori, P. Del Duca, R. Mingarelli, A. Pizzuti, and B. Dallapiccola.** 2004. A locus for autosomal dominant keratoconus maps to human chromosome 3p14-q13. *J Med Genet* **41**:188-92.
52. **Braun, D. A. and E. E. Anderson Penno.** 2003. Effect of contact lens wear on central corneal thickness measurements. *J Cataract Refract Surg* **29**:1319-22.
53. **Bredrup, C., P. M. Knappskog, J. Majewski, E. Rodahl, and H. Boman.** 2005. Congenital stromal dystrophy of the cornea caused by a mutation in the decorin gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**:420-6.
54. **Brookes, N. H., I. P. Loh, G. M. Clover, C. A. Poole, and T. Sherwin.** 2003. Involvement of corneal nerves in the progression of keratoconus. *Exp Eye Res* **77**:515-24.
55. **Brown, D., M. M. Chwa, A. Opbroek, and M. C. Kenney.** 1993. Keratoconus corneas: increased gelatinolytic activity appears after modification of inhibitors. *Curr Eye Res* **12**:571-81.
56. **Brown, D. J., M. Chwa, A. J. Opbroek, and M. C. Kenney.** 1994. Altered gelatinolytic activities in an apparent unilateral keratoconus patient. A case report. *Cornea* **13**:108-13.
57. **Budo, C., M. C. Bartels, and G. van Rij.** 2005. Implantation of Artisan toric phakic intraocular lenses for the correction of astigmatism and spherical errors in patients with keratoconus. *J Refract Surg* **21**:218-22.
58. **Buehl, W., D. Stojanac, S. Sacu, W. Drexler, and O. Findl.** 2006. Comparison of three methods of measuring corneal thickness and anterior chamber depth. *Am J Ophthalmol* **141**:7-12.
59. **Buhren, J. and T. Kohnen.** 2003. Stromal haze after laser in situ keratomileusis: clinical and confocal microscopy findings. *J Cataract Refract Surg* **29**:1718-26.

60. **Bureau, J., E. J. Fabre, C. Hecquet, Y. Pouliquen, and G. Lorans.** 1993. Modification of prostaglandin E2 and collagen synthesis in keratoconus fibroblasts, associated with an increase of interleukin 1 alpha receptor number. *C R Acad Sci III* **316**:425-30.
61. **Bureau, J., Y. Pouliquen, and G. Lorans.** 1993. [Fibrocyte reaction to interleukin 1 stimulation in keratoconus. Original title: Fibrocyte response to interleukin 1 stimulation in keratoconus]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* **203**:269-74.
62. **Busin, M., L. Zambianchi, and R. C. Arffa.** 2005. Microkeratome-assisted lamellar keratoplasty for the surgical treatment of keratoconus. *Ophthalmology* **112**:987-97.
63. **Cairns, G., C. N. McGhee, M. J. Collins, H. Owens, and G. D. Gamble.** 2002. Accuracy of Orbscan II slit-scanning elevation topography. *J Cataract Refract Surg* **28**:2181-7.
64. **Cairns, G. and C. N. McGhee.** 2005. Orbscan computerized topography: attributes, applications, and limitations. *J Cataract Refract Surg* **31**:205-20.
65. **Cameron, J. A., A. A. Al-Rajhi, and I. A. Badr.** 1989. Corneal ectasia in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* **96**:1615-23.
66. **Caporossi, A., A. Balestrazzi, C. Simi, T. Caporossi, and C. Traversi.** 2005. Manual deep lamellar keratoplasty: alternative methods and air-guided technique. *Transplant Proc* **37**:2697-701.
67. **Carlson, E. C., K. Mamiya, C. Y. Liu, R. L. Gendron, D. E. Birk, J. L. Funderburgh, and W. W. Kao.** 2003. Role of Cys41 in the N-terminal domain of lumican in ex vivo collagen fibrillogenesis by cultured corneal stromal cells. *Biochem J* **369**:461-8.
68. **Carlson, E. C., I. J. Wang, C. Y. Liu, P. Brannan, C. W. Kao, and W. W. Kao.** 2003. Altered KSPG expression by keratocytes following corneal injury. *Mol Vis* **9**:615-23.
69. **Carrington, L. M. and M. Boulton.** 2005. Hepatocyte growth factor and keratinocyte growth factor regulation of epithelial and stromal corneal wound healing. *J Cataract Refract Surg* **31**:412-23.
70. **Carvalho, L. A.** 2005. Preliminary results of neural networks and zernike polynomials for classification of videokeratography maps. *Optom Vis Sci* **82**:151-8.

71. **Cejkova, J., T. Ardan, C. Cejka, J. Kovaceva, and Z. Zidek.** 2005. Irradiation of the rabbit cornea with UVB rays stimulates the expression of nitric oxide synthases-generated nitric oxide and the formation of cytotoxic nitrogen-related oxidants. *Histol Histopathol* **20**:467-73.
72. **Chakrabarti, H. S., J. P. Craig, A. Brahma, T. Y. Malik, and C. N. McGhee.** 2001. Comparison of corneal thickness measurements using ultrasound and Orbscan slit-scanning topography in normal and post-LASIK eyes. *J Cataract Refract Surg* **27**:1823-8.
73. **Chandrasekher, G., X. Ma, T. E. Lallier, and H. E. Bazan.** 2002. Delay of corneal epithelial wound healing and induction of keratocyte apoptosis by platelet-activating factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **43**:1422-8.
74. **Chaoran, Z. and X. Jianjiang.** 2005. Indications for penetrating keratoplasty in East China, 1994-2003. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **243**:1005-1009.
75. **Cheng, C. Y., S. C. Huang, L. D. Hsiao, C. C. Sun, M. J. Jou, and C. M. Yang.** 2004. Bradykinin-stimulated p42/p44 MAPK activation associated with cell proliferation in corneal keratocytes. *Cell Signal* **16**:535-49.
76. **Cheng, E. L., I. Maruyama, N. SundarRaj, J. Sugar, R. S. Feder, and B. Y. Yue.** 2001. Expression of type XII collagen and hemidesmosome-associated proteins in keratoconus corneas. *Curr Eye Res* **22**:333-40.
77. **Cheng, T. O.** 1992. Mitral valve prolapse and keratoconus. *J R Soc Med* **85**:773-4.
78. **Chiplunkar, S., K. Chamblis, M. Chwa, S. Rosenberg, M. C. Kenney, and D. J. Brown.** 1999. Enhanced expression of a transmembrane phosphotyrosine phosphatase (LAR) in keratoconus cultures and corneas. *Exp Eye Res* **68**:283-93.
79. **Cho, P., A. K. Lam, J. Mountford, and L. Ng.** 2002. The performance of four different corneal topographers on normal human corneas and its impact on orthokeratology lens fitting. *Optom Vis Sci* **79**:175-83.
80. **Cho, P. and S. W. Cheung.** 2002. Repeatability of corneal thickness measurements made by a scanning slit topography system. *Ophthalmic Physiol Opt* **22**:505-10.
81. **Choi, T. H. and S. C. Tseng.** 2001. In vivo and in vitro demonstration of epithelial cell-induced myofibroblast differentiation of keratocytes and an inhibitory effect by amniotic membrane. *Cornea* **20**:197-204.
82. **Chopra, I. and A. K. Jain.** 2005. Between eye asymmetry in keratoconus in an Indian population. *Clin Exp Optom* **88**:146-52.

83. **Choudhary, A., P. Hiscott, C. A. Hart, S. B. Kaye, M. Batterbury, and I. Grierson.** 2005. Suppression of thrombospondin 1 and 2 production by herpes simplex virus 1 infection in cultured keratocytes. *Mol Vis* **11**:163-8.
84. **Chwa, M., M. C. Kenney, H. Khin, and D. J. Brown.** 1996. Altered type VI collagen synthesis by keratoconus keratocytes in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* **224**:760-4.
85. **Cole, N., M. Krockenberger, F. Stapleton, S. Khan, E. Hume, A. J. Husband, and M. Willcox.** 2003. Experimental *Pseudomonas aeruginosa* keratitis in interleukin-10 gene knockout mice. *Infect Immun* **71**:1328-36.
86. **Colin, J., B. Cochener, G. Savary, F. Malet, and D. Holmes-Higgin.** 2001. INTACS inserts for treating keratoconus: one-year results. *Ophthalmology* **108**:1409-14.
87. **Colin, J. and S. Velou.** 2003. Implantation of Intacs and a refractive intraocular lens to correct keratoconus. *J Cataract Refract Surg* **29**:832-4.
88. **Colin, J. and S. Simonpoli.** 2005. [Keratoconus: current surgical options]. *J Fr Ophtalmol* **28**:205-17.
89. **Collier, S. A., M. C. Madigan, and P. L. Penfold.** 2000. Expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) and MMP-2 in normal and keratoconus corneas. *Curr Eye Res* **21**:662-8.
90. **Conrad, A. H. and G. W. Conrad.** 2003. The keratocan gene is expressed in both ocular and non-ocular tissues during early chick development. *Matrix Biol* **22**:323-37.
91. **Cooke, C. A., C. Cooper, E. Dowds, D. G. Frazer, and A. J. Jackson.** 2003. Keratoconus, myopia, and personality. *Cornea* **22**:239-42.
92. **Cubitt, C. L., Q. Tang, C. A. Monteiro, R. N. Lausch, and J. E. Oakes.** 1993. IL-8 gene expression in cultures of human corneal epithelial cells and keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **34**:3199-206.
93. **Cubitt, C. L., R. N. Lausch, and J. E. Oakes.** 1995. Differences in interleukin-6 gene expression between cultured human corneal epithelial cells and keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **36**:330-6.
94. **Dantas, P. E. and M. C. Nishiwaki-Dantas.** 2004. Spontaneous bilateral corneal perforation of acute hydrops in keratoconus. *Eye Contact Lens* **30**:40-1.
95. **Darlington, J. K., M. J. Mannis, and W. A. Segal.** 2001. Anterior keratoconus associated with unilateral cornea guttata. *Cornea* **20**:881-4.

96. **Dastjerdi, M. H. and H. Hashemi.** 1998. A quantitative corneal topography index for detection of keratoconus. *J Refract Surg* **14**:427-36.
97. **Davis, L. J., K. B. Schechtman, C. G. Begley, J. A. Shin, and K. Zadnik.** 1998. Repeatability of refraction and corrected visual acuity in keratoconus. The CLEK Study Group. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus. *Optom Vis Sci* **75**:887-96.
98. **Dawczynski, J., S. Franke, M. Blum, M. Kasper, G. Stein, and J. Strobel.** 2002. Advanced glycation end-products in corneas of patients with keratoconus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **240**:296-301.
99. **Daxer, A. and P. Fratzl.** 1997. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **38**:121-9.
100. **De Paiva, C. S., L. D. Harris, and S. C. Pflugfelder.** 2003. Keratoconus-like topographic changes in keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* **22**:22-4.
101. De Saint-Jean, M. Becquet F. Baudouin C. Apoptose et oeil. *Journal Français d'Ophthalmologie* , 704-721. 97.
102. **Dean, D. A., J. N. Byrd Jr, and B. S. Dean.** 1999. Nuclear targeting of plasmid DNA in human corneal cells. *Curr Eye Res* **19**:66-75.
103. **Deng, Y., S. Liu, and R. Cai.** 2001. [Immunohistochemistry research on keratoconus]. *Yan Ke Xue Bao* **17**:65-7, 75.
104. **Denk, P. O. and M. Knorr.** 1997. The in vitro effect of platelet-derived growth factor isoforms on the proliferation of bovine corneal stromal fibroblasts depends on cell density. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **235**:530-4.
105. **Dighiero, P., F. Behar-Cohen, Y. Courtois, and O. Goureau.** 1997. Expression of inducible nitric oxide synthase in bovine corneal endothelial cells and keratocytes in vitro after lipopolysaccharide and cytokines stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **38**:2045-52.
106. **Dillon, E. C., R. C. Eagle Jr, and P. R. Laibson.** 1992. Compensatory epithelial hyperplasia in human corneal disease. *Ophthalmic Surg* **23**:729-32.
107. **Diniz, C. M., P. F. Tzelikis, A. Rodrigues Junior, S. Alvim Hda, R. R. Dantas, and A. R. Figueredo.** 2005. [Unilateral keratoconus associated with continual eye rubbing due to nasolacrimal obstruction--case report]. *Arq Bras Oftalmol* **68**:122-5.
108. **Dogru, M., H. Karakaya, H. Ozcetin, H. Erturk, A. Yucel, A. Ozmen, M. Baykara, and K. Tsubota.** 2003. Tear function and ocular surface changes in keratoconus. *Ophthalmology* **110**:1110-8.

109. **Doughty, M. J. and M. L. Zaman.** 2000. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* **44**:367-408.
110. **Doughty, M. J., W. Seibert, J. P. Bergmanson, and Y. Blocker.** 2001. A descriptive and quantitative study of the keratocytes of the corneal stroma of albino rabbits using transmission electron microscopy. *Tissue Cell* **33**:408-22.
111. **Doyle, A., W. Marganski, and J. Lee.** 2004. Calcium transients induce spatially coordinated increases in traction force during the movement of fish keratocytes. *J Cell Sci* **117**:2203-14.
112. **Doyle, A. D. and J. Lee.** 2005. Cyclic changes in keratocyte speed and traction stress arise from Ca<sup>2+</sup>-dependent regulation of cell adhesiveness. *J Cell Sci* **118**:369-79.
113. **Driver, P. J., J. W. Reed, and R. M. Davis.** 1994. Familial cases of keratoconus associated with posterior polymorphous dystrophy. *Am J Ophthalmol* **118**:256-7.
114. **Du, H., M. J. Viar, L. R. Johnson, and M. A. Watsky.** 2003. Polyamines in cultured rabbit corneal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**:2512-7.
115. **Du, Y., M. L. Funderburgh, M. M. Mann, N. SundarRaj, and J. L. Funderburgh.** 2005. Multipotent stem cells in human corneal stroma. *Stem Cells* **23**:1266-75.
116. **Du, Z. Y., D. Y. Zhang, Q. Zheng, Y. Chen, H. Guo, and H. M. Yin.** 2003. [An analysis of measurement error in Orbscan topography system]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* **39**:36-40.
117. **Dupuy, F. P., M. Savoldelli, A. M. Robert, L. Robert, J. M. Legeais, and G. Renard.** 2001. Chemotactic penetration of keratocytes in ePTFE polymer in vitro. *J Biomed Mater Res* **56**:487-93.
118. **Ebihara, N., Y. Watanabe, K. Nakayasu, and A. Kanai.** 2001. The expression of laminin-5 and ultrastructure of the interface between basal cells and underlying stroma in the keratoconus cornea. *Jpn J Ophthalmol* **45**:209-15.
119. **Edmonds, C. R., S. F. Wung, M. J. Husz, and B. Pemberton.** 2004. Corneal endothelial cell count in keratoconus patients after contact lens wear. *Eye Contact Lens* **30**:54-8.
120. **Edmund, C.** 1987. Assessment of an elastic model in the pathogenesis of keratoconus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **65**:545-50.
121. **Edmund, C.** 1987. Corneal apex in keratoconic patients. *Am J Optom Physiol Opt* **64**:905-8.

122. **Edmund, C.** 1988. Corneal elasticity and ocular rigidity in normal and keratoconic eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **66**:134-40.
123. **Edmund, C.** 1988. Corneal tissue mass in normal and keratoconic eyes. In vivo estimation based on area of horizontal optical sections. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **66**:305-8.
124. **Edmund, C.** 1988. The corneo-limbal ring in normal and keratoconic eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **66**:376-80.
125. **Edrington, T. B., J. T. Barr, K. Zadnik, L. J. Davis, R. E. Gundel, D. P. Libassi, T. T. McMahon, and M. O. Gordon.** 1996. Standardized rigid contact lens fitting protocol for keratoconus. *Optom Vis Sci* **73**:369-75.
126. **Edrington, T. B., R. E. Gundel, D. P. Libassi, H. Wagner, G. E. Pierce, J. J. Walline, J. T. Barr, H. E. Olafsson, K. Steger-May, J. Achtenberg, B. S. Wilson, M. O. Gordon, and K. Zadnik.** 2004. Variables affecting rigid contact lens comfort in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study. *Optom Vis Sci* **81**:182-8.
127. **Efron, N., I. Perez-Gomez, and P. B. Morgan.** 2002. Confocal microscopic observations of stromal keratocytes during extended contact lens wear. *Clin Exp Optom* **85**:156-60.
128. **Efron, N., H. A. Mutalib, I. Perez-Gomez, and H. H. Koh.** 2002. Confocal microscopic observations of the human cornea following overnight contact lens wear. *Clin Exp Optom* **85**:149-55.
129. **Eiferman, R. A., L. Lane, M. Law, and Y. Fields.** 1993. Superior keratoconus. *Refract Corneal Surg* **9**:394-5.
130. **Eiferman, R. A., M. Law, and L. Lane.** 1994. Iridoschisis and keratoconus. *Cornea* **13**:78-9.
131. **Elder, M. J.** 1994. Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* **31**:38-40.
132. **Elias, R. M., C. Lipener, R. Uras, and L. Paves.** 2005. [Keratoconus: prognosis factors.]. *Arq Bras Oftalmol* **68**:491-4.
133. **Erie, J. C., S. V. Patel, J. W. McLaren, C. B. Nau, D. O. Hodge, and W. M. Bourne.** 2002. Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study(a). *Am J Ophthalmol* **134**:689-95.
134. **Fabre, E. J., J. Bureau, Y. Pouliquen, and G. Lorans.** 1991. Binding sites for human interleukin 1 alpha, gamma interferon and tumor necrosis factor on cultured fibroblasts of normal cornea and keratoconus. *Curr Eye Res* **10**:585-92.

135. **Fakhry, M. A., A. Artola, J. I. Belda, M. J. Ayala, and J. L. Alio.** 2002. Comparison of corneal pachymetry using ultrasound and Orbscan II. *J Cataract Refract Surg* **28**:248-52.
136. **Filip, O., T. Golu, I. Filip, N. Scaueru, and V. Ciuchi.** 1994. [Keratoconus in Albers-Schonberg disease]. *Oftalmologia* **38**:247-51.
137. **Fillmore, R. A., S. E. Nelson, R. N. Lausch, and J. E. Oakes.** 2003. Differential regulation of ENA-78 and GCP-2 gene expression in human corneal keratocytes and epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**:3432-7.
138. **Fini, M. E., B. Y. Yue, and J. Sugar.** 1992. Collagenolytic/gelatinolytic metalloproteinases in normal and keratoconus corneas. *Curr Eye Res* **11**:849-62.
139. **Fink, B. A., J. T. Barr, T. B. Edrington, G. E. Pierce, K. B. Schechtman, M. J. Rah, R. Flom, and K. Zadnik.** 2001. A comparison of two methods of evaluating cornea-to-contact lens base curve fluorescein patterns in keratoconus. *Optom Vis Sci* **78**:589-98.
140. **Fink, B. A., H. Wagner, K. Steger-May, C. Rosenstiel, T. Roediger, T. T. McMahon, M. O. Gordon, and K. Zadnik.** 2005. Differences in keratoconus as a function of gender. *Am J Ophthalmol* **140**:459-68.
141. **Fishman, G. R., M. E. Pons, J. A. Seedor, J. M. Liebmann, and R. Ritch.** 2005. Assessment of central corneal thickness using optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* **31**:707-11.
142. **Flanders, M., M. L. Lapointe, S. Brownstein, and J. M. Little.** 1984. Keratoconus and Leber's congenital amaurosis: a clinicopathological correlation. *Can J Ophthalmol* **19**:310-4.
143. **Fogla, R. and G. K. Iyer.** 2002. Keratoconus associated with cone-rod dystrophy: a case report. *Cornea* **21**:331-2.
144. **Forstot, S. L., J. H. Goldstein, R. E. Damiano, and D. K. Dukes.** 1988. Familial keratoconus. *Am J Ophthalmol* **105**:92-3.
145. **Fukagawa, K., T. Nakajima, H. Saito, K. Tsubota, S. Shimmura, M. Natori, and K. Hirai.** 2000. IL-4 induces eotaxin production in corneal keratocytes but not in epithelial cells. *Int Arch Allergy Immunol* **121**:144-50.
146. **Fukuchi, T., B. Y. Yue, J. Sugar, and S. Lam.** 1994. Lysosomal enzyme activities in conjunctival tissues of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol* **112**:1368-74.
147. **Fullwood, N. J., S. J. Tuft, N. S. Malik, K. M. Meek, A. E. Ridgway, and R. J. Harrison.** 1992. Synchrotron x-ray diffraction studies of keratoconus corneal stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **33**:1734-41.

148. **Funderburgh, J. L., M. L. Funderburgh, M. M. Rodrigues, J. H. Krachmer, and G. W. Conrad.** 1990. Altered antigenicity of keratan sulfate proteoglycan in selected corneal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **31**:419-28.
149. **Funderburgh, J. L., N. D. Hevelone, M. R. Roth, M. L. Funderburgh, M. R. Rodrigues, V. S. Nirankari, and G. W. Conrad.** 1998. Decorin and biglycan of normal and pathologic human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **39**:1957-64.
150. **Funderburgh, J. L., M. L. Funderburgh, M. M. Mann, L. Corpuz, and M. R. Roth.** 2001. Proteoglycan expression during transforming growth factor beta-induced keratocyte-myofibroblast transdifferentiation. *J Biol Chem* **276**:44173-8.
151. **Gabison, E. E., S. Mourah, E. Steinfeld, L. Yan, T. Hoang-Xuan, M. A. Watsky, B. De Wever, F. Calvo, A. Mauviel, and S. Menashi.** 2005. Differential expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) in normal and ulcerated corneas: role in epithelio-stromal interactions and matrix metalloproteinase induction. *Am J Pathol* **166**:209-19.
152. **Gambato, C., A. Ghirlando, E. Moretto, F. Busato, and E. Midena.** 2005. Mitomycin C modulation of corneal wound healing after photorefractive keratectomy in highly myopic eyes. *Ophthalmology* **112**:208-18; discussion 219.
153. **Garibaldi, D. C., O. D. Schein, and A. Jun.** 2005. Features of the iridocorneal endothelial syndrome on confocal microscopy. *Cornea* **24** :349-51.
154. **Gasset, A. R., W. A. Hinson, and J. L. Frias.** 1978. Genetics in keratoconus: A, B, O blood groups. *Ann Ophthalmol* **10**:601-2.
155. **Gatlin, J., M. W. Melkus, A. Padgett, W. M. Petroll, H. D. Cavanagh, J. V. Garcia, and J. V. Jester.** 2003. In vivo fluorescent labeling of corneal wound healing fibroblasts. *Exp Eye Res* **76**:361-71.
156. **Georgiou, T., C. L. Funnell, A. Cassels-Brown, and R. O'Conor.** 2004. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye* **18**:379-83.
157. **Gherghel, D., S. L. Hosking, S. Mantry, S. Banerjee, S. A. Naroo, and S. Shah.** 2004. Corneal pachymetry in normal and keratoconic eyes: Orbscan II versus ultrasound. *J Cataract Refract Surg* **30**:1272-7.
158. **Giasson, C. J. Forthomme D.** Comparaison of central corneal thickness measurements between optical and ultrasound pachometers. *Optometry and Vision Science* **69**(3), 236-241. 92.

159. **Giedd, K. K., M. J. Mannis, G. L. Mitchell, and K. Zadnik.** 2005. Personality in keratoconus in a sample of patients derived from the internet. *Cornea* **24**:301-7.
160. **Giraldez Fernandez, M. J., A. Diaz Rey, A. Cervino, and E. Yebra-Pimentel.** 2002. A comparison of two pachymetric systems: slit-scanning and ultrasonic. *CLAO J* **28**:221-3.
161. **Gobbe, M. and M. Guillon.** 2005. Corneal wavefront aberration measurements to detect keratoconus patients. *Cont Lens Anterior Eye* **28** :57-66.
162. **Gondhowiardjo, T. D., N. J. van Haeringen, H. J. Volker-Dieben, H. W. Beekhuis, J. H. Kok, G. van Rij, L. Pels, and A. Kijlstra.** 1993. Analysis of corneal aldehyde dehydrogenase patterns in pathologic corneas. *Cornea* **12**:146-54.
163. **Gondhowiardjo, T. D. and N. J. van Haeringen.** 1993. Corneal aldehyde dehydrogenase, glutathione reductase, and glutathione S-transferase in pathologic corneas. *Cornea* **12**:310-4.
164. **Gonzalez-Meijome, J. M., A. Cervino, E. Yebra-Pimentel, and M. A. Parafita.** 2003. Central and peripheral corneal thickness measurement with Orbscan II and topographical ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg* **29**:125-32.
165. **Goodman, W. T., W. D. Mathers, P. M. Munden, K. C. Ossoinig, and T. E. Daley.** 1996. A study of aqueous humor dynamics in keratoconus. *Exp Eye Res* **62**:95-9.
166. **Gordon, M. O., K. B. Schechtman, L. J. Davis, T. T. McMahon, J. Schornack, and K. Zadnik.** 1998. Visual acuity repeatability in keratoconus: impact on sample size. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Optom Vis Sci* **75**:249-57.
167. **Gorskova, E. N. and E. N. Sevost'ianov.** 1997. [Associations of HLA class I haplotype antigens with various patterns of keratoconus]. *Vestn Oftalmol* **113**:31-3.
168. **Gorskova, E. N., L. N. Tarasova, S. N. Teplova, and E. N. Sevost'ianov.** 1998. [Results of immunogenetic typing of lymphocytes of patients with keratoconus]. *Vestn Oftalmol* **114**:50-2.
169. **Gorskova, E. N., E. N. Sevost'ianov, and N. A. Baturin.** 1998. [Results of psychological testing of patients with keratoconus]. *Vestn Oftalmol* **114**:44-5.
170. **Gorskova, E. N., E. N. Sevost'ianov, and S. N. Teplova.** 2001. [Characterization of immunological parameters of the lacrimal fluid in patients with various types of the course of keratoconus]. *Vestn Oftalmol* **117**:23-5.

171. **Greiner, J. V., J. H. Lass, W. J. Reinhart, S. K. Medcalf, and T. Glonek.** 1989. Phosphatic metabolites in keratoconus. *Exp Eye Res* **49** :799-806.
172. **Grunauer-Kloevekorn, C., U. Kloevekorn-Fischer, K. Kloevekorn-Norgall, and G. I. Duncker.** 2005. [Quantitative assessment of corneal topography to distinguish pellucid marginal corneal degeneration and keratoconus.]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* **222**:874-82.
173. **Guarnieri, F. A. and J. C. Guarnieri.** 2002. Comparison of Placido-based, rasterstereography, and slit-scan corneal topography systems. *J Refract Surg* **18**:169-76.
174. **Gundel, R. E., D. P. Libassi, K. Zadnik, J. T. Barr, L. Davis, T. T. McMahon, T. B. Edrington, and M. O. Gordon.** 1996. Feasibility of fitting contact lenses with apical clearance in keratoconus. *Optom Vis Sci* **73**:729-32.
175. **Gusek-Schneider, G. C., A. Langenbucher, and B. Seitz.** 2001. Association of keratoconus and Mobius' syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* **38**:47-8.
176. **Haber, M., Z. Cao, N. Panjwani, D. Bedenice, W. W. Li, and P. J. Provost.** 2003. Effects of growth factors (EGF, PDGF-BB and TGF-beta 1) on cultured equine epithelial cells and keratocytes: implications for wound healing. *Vet Ophthalmol* **6**:211-7.
177. **Hahnel, C., S. Somodi, D. G. Weiss, and R. F. Guthoff.** 2000. The keratocyte network of human cornea: a three-dimensional study using confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Cornea* **19**:185-93.
178. **Halabis, J. A.** 1987. Analysis of the corneal endothelium in keratoconus. *Am J Optom Physiol Opt* **64**:51-3.
179. **Hamann, S., T. Zeuthen, M. La Cour, E. A. Nagelhus, O. P. Ottersen, P. Agre, and S. Nielsen .** 1998. Aquaporins in complex tissues: distribution of aquaporins 1-5 in human and rat eye. *Am J Physiol* **274**:C1332-45.
180. **Hameed, A., S. Khaliq, M. Ismail, K. Anwar, N. D. Ebenezer, T. Jordan, S. Q. Mehdi, A. M. Payne, and S. S. Bhattacharya.** 2000. A novel locus for Leber congenital amaurosis (LCA4) with anterior keratoconus mapping to chromosome 17p13. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **41**:629-33.
181. **Hamrah, P., Y. Liu, Q. Zhang, and M. R. Dana.** 2003. The corneal stroma is endowed with a significant number of resident dendritic cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**:581-9.

182. **Hao, J. L., T. Nagano, M. Nakamura, N. Kumagai, H. Mishima, and T. Nishida.** 1999. Galardin inhibits collagen degradation by rabbit keratocytes by inhibiting the activation of pro-matrix metalloproteinases. *Exp Eye Res* **68**:565-72.
183. **Hao, J. L., K. Suzuki, Y. Lu, S. Hirano, K. Fukuda, N. Kumagai, K. Kimura, and T. Nishida.** 2005. Inhibition of gap junction-mediated intercellular communication by TNF-alpha in cultured human corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**:1195-200.
184. **Hara, M., N. Morishige, T. Chikama, and T. Nishida.** 2003. Comparison of confocal biomicroscopy and noncontact specular microscopy for evaluation of the corneal endothelium. *Cornea* **22**:512-5.
185. **Hargrave, S. L., J. C. Jung, M. E. Fini, H. Gelender, C. Cather, A. Guidera, I. Udell, S. Fisher, J. V. Jester, R. W. Bowman, J. P. McCulley, and H. D. Cavanagh.** 2002. Possible role of the vitamin E solubilizer in topical diclofenac on matrix metalloproteinase expression in corneal melting: an analysis of postoperative keratolysis. *Ophthalmology* **109**:343-50.
186. **Harrison, R. J., P. T. Klouda, D. L. Easty, M. Manku, J. Charles, and C. M. Stewart.** 1989. Association between keratoconus and atopy. *Br J Ophthalmol* **73**:816-22.
187. **Haugen, O. H.** 1992. Keratoconus in the mentally retarded. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **70**:111-4.
188. **Heaven, C. J., F. Laloo, and E. Mchale.** 2000. Keratoconus associated with chromosome 13 ring abnormality. *Br J Ophthalmol* **84**:1079.
189. **Hellstedt, T., J. Makela, R. Uusitalo, S. Emre, and R. Uusitalo.** 2005. Treating keratoconus with intacs corneal ring segments. *J Refract Surg* **21**:236-46.
190. **Heon, E., A. Greenberg, K. K. Kopp, D. Rootman, A. L. Vincent, G. Billingsley, M. Priston, K. M. Dorval, R. L. Chow, R. R. McInnes, G. Heathcote, C. Westall, J. E. Sutphin, E. Semina, R. Bremner, and E. M. Stone.** 2002. VSX1: a gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus. *Hum Mol Genet* **11**:1029-36.
191. **Hiscott, P., L. Sorokin, Z. Z. Nagy, U. Schlotzer-Schrehardt, and G. O. Naumann.** 1996. Keratocytes produce thrombospondin 1: evidence for cell phenotype-associated synthesis. *Exp Cell Res* **226**:140-6.
192. **Hladun, L. and M. Harris.** 2004. Contact lens fitting over intrastromal corneal rings in a keratoconic patient. *Optometry* **75**:48-54.

193. **Holland, D. R., N. Maeda, S. B. Hannush, L. H. Riveroll, M. T. Green, S. D. Klyce, and S. E. Wilson.** 1997. Unilateral keratoconus. Incidence and quantitative topographic analysis. *Ophthalmology* **104**:1409-13.
194. **Hollingsworth, J., I. Perez-Gomez, H. A. Mutalib, and N. Efron.** 2001. A population study of the normal cornea using an in vivo, slit-scanning confocal microscope. *Optom Vis Sci* **78**:706-11.
195. **Hollingsworth, J. G. and N. Efron.** 2005. Observations of banding patterns (Vogt striae) in keratoconus: a confocal microscopy study. *Cornea* **24**:162-6.
196. **Hollingsworth, J. G., N. Efron, and A. B. Tullo.** 2005. In vivo corneal confocal microscopy in keratoconus. *Ophthalmic Physiol Opt* **25**:254-60.
197. **Hong, J. W., J. J. Liu, J. S. Lee, R. R. Mohan, R. R. Mohan, D. J. Woods, Y. G. He, and S. E. Wilson.** 2001. Proinflammatory chemokine induction in keratocytes and inflammatory cell infiltration into the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **42**:2795-803.
198. **Hornblass, A. and W. I. Sabates.** 1980. Eyelid and orbital cavernous hemangioma associated with keratoconus. *Am J Ophthalmol* **89**:396-400.
199. **Hosomi, M., C. Katakami, and M. Yamamoto.** 1996. [The effect of hyaluronic acid on keratocyte proliferation]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* **100**:448-52.
200. **Hughes, A. E., D. P. Dash, A. J. Jackson, D. G. Frazer, and G. Silvestri.** 2003. Familial keratoconus with cataract: linkage to the long arm of chromosome 15 and exclusion of candidate genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**:5063-6.
201. **Hutchings, H., H. Ginisty, M. Le Gallo, D. Levy, F. Stoesser, J. F. Rouland, J. L. Arne, M. H. Laloux, P. Calvas, M. P. Roth, A. Hovnanian, and F. Malecaze.** 2005. Identification of a new locus for isolated familial keratoconus at 2p24. *J Med Genet* **42**:88-94.
202. **Ihalainen, A.** 1986. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmol Suppl* **178**:1-64.
203. **Ihme, A., T. Krieg, R. K. Muller, and J. Wollensak.** 1983. Biochemical investigation of cells from keratoconus and normal cornea. *Exp Eye Res* **36**:625-31.
204. **Ioannidis, A. S., L. Speedwell, and K. K. Nischal.** 2005. Unilateral keratoconus in a child with chronic and persistent eye rubbing. *Am J Ophthalmol* **139**:356-7.

205. **Iskander, N. G., E. Anderson Penno, N. T. Peters, H. V. Gimbel, and M. Ferensowicz.** 2001. Accuracy of Orbscan pachymetry measurements and DHG ultrasound pachymetry in primary laser in situ keratomileusis and LASIK enhancement procedures. *J Cataract Refract Surg* **27**:681-5.
206. **Isnard, N., J. M. Legeais, G. Renard, and L. Robert.** 2001. Effect of hyaluronan on MMP expression and activation. *Cell Biol Int* **25**:735-9.
207. **Isnard, N., D. Thevenin, L. Robert, and G. Renard.** 2004. Tropoelastin biosynthesis by corneal cells. Epithelial inhibition of keratocyte tropoelastin biosynthesis. *Ophthalmologica* **218**:36-42.
208. **Isnard, N., F. Bourles-Dagonet, L. Robert, and G. Renard.** 2005. Studies on corneal wound healing. Effect of fucose on iodine vapor-burnt rabbit corneas. *Ophthalmologica* **219**:324-33.
209. **Ivarsen, A., B. A. Stultiens, and T. Moller-Pedersen.** 2002. Validation of confocal microscopy through focusing for corneal sublayer pachymetry. *Cornea* **21**:700-4.
210. **Ivarsen, A., T. Laurberg, and T. Moller-Pedersen.** 2003. Characterisation of corneal fibrotic wound repair at the LASIK flap margin. *Br J Ophthalmol* **87**:1272-8.
211. **Iwamoto, T. and A. G. DeVoe.** 1976. Electron microscopical study of the Fleisher ring. *Arch Ophthalmol* **94**:1579-84.
212. **Iwaszkiewicz, E., M. Czubak, W. Galecki, and W. Wozniak.** 1992. [Keratoconus and coexisting diseases in monozygotic twins]. *Klin Oczna* **94**:345-6.
213. **Jacobs, D. S. and C. H. Dohlman.** 1993. Is keratoconus genetic? *Int Ophthalmol Clin* **33**:249-60.
214. **Jacq, P. L., Y. Sale, B. Cochener, P. Lozach, and J. Colin.** 1997. [Keratoconus, changes in corneal topography and allergy. Study of 3 groups of patients]. *J Fr Ophtalmol* **20**:97-102.
215. **Jalbert, I. and F. Stapleton.** 1999. Effect of lens wear on corneal stroma: preliminary findings. *Aust N Z J Ophthalmol* **27**:211-3.
216. **Javaloy, J., M. T. Vidal, J. R. Villada, A. Artola, and J. L. Alio.** 2004. Comparison of four corneal pachymetry techniques in corneal refractive surgery. *J Refract Surg* **20**:29-34.

217. **Jester, J. V., T. Moller-Pedersen, J. Huang, C. M. Sax, W. T. Kays, H. D. Cavanagh, W. M. Petroll, and J. Piatigorsky.** 1999. The cellular basis of corneal transparency: evidence for 'corneal crystallins'. *J Cell Sci* **112 ( Pt 5):**613-22.
218. **Jester, J. V., J. Huang, W. M. Petroll, and H. D. Cavanagh.** 2002. TGFbeta induced myofibroblast differentiation of rabbit keratocytes requires synergistic TGFbeta, PDGF and integrin signaling. *Exp Eye Res* **75:**645-57.
219. **Jester, J. V., J. Huang, S. Fisher, J. Spiekerman, J. H. Chang, W. E. Wright, and J. W. Shay.** 2003. Myofibroblast differentiation of normal human keratocytes and hTERT, extended-life human corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44:**1850-8.
220. **Jester, J. V. and J. Ho-Chang.** 2003. Modulation of cultured corneal keratocyte phenotype by growth factors/cytokines control in vitro contractility and extracellular matrix contraction. *Exp Eye Res* **77:**581-92.
221. **Joseph, A., P. Hossain, S. Jham, R. E. Jones, P. Tighe, R. S. McIntosh, and H. S. Dua.** 2003. Expression of CD34 and L-selectin on human corneal keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44:**4689-92.
222. **Kaldawy, R. M., J. Wagner, S. Ching, and G. M. Seigel.** 2002. Evidence of apoptotic cell death in keratoconus. *Cornea* **21:**206-9.
223. **Kallinikos, P., P. Morgan, and N. Efron.** 2006. Assessment of stromal keratocytes and tear film inflammatory mediators during extended wear of contact lenses. *Cornea* **25:**1-10.
224. **Kampmeier, J., A. Behrens, Y. Wang, A. Yee, W. F. Anderson, F. L. Hall, E. M. Gordon, and P. J. McDonnell.** 2000. Inhibition of rabbit keratocyte and human fetal lens epithelial cell proliferation by retrovirus-mediated transfer of antisense cyclin G1 and antisense MAT1 constructs. *Hum Gene Ther* **11:**1-8.
225. **Kanai, A.** 2002. [The pathogenesis and treatment of corneal disorders]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* **106:**757-76; discussion 777.
226. **Kang, G. M. and M. K. Ko.** 2005. Morphological characteristics and intercellular connections of corneal keratocytes. *Korean J Ophthalmol* **19:**213-8.
227. **Kang, P. C., G. K. Klintworth, T. Kim, A. N. Carlson, R. Adelman, S. Stinnett, and N. A. Afshari.** 2005. Trends in the indications for penetrating keratoplasty, 1980-2001. *Cornea* **24:**801-3.
228. **Kasparova, E. A.** 2002. [Pathogenetic basis for treatment of primary keratoconus by a combined method of excimer laser surgery (combination of photorefractive and phototherapeutic keratectomy)]. *Vestn Oftalmol* **118:**21-5.

229. **Kasparova, E. A. and A. A. Kasparov.** 2003. Six-year experience with excimer laser surgery for primary keratoconus in Russia. *J Refract Surg* **19**:S250-4.
230. **Kaufman, S. C., H. Hamano, R. W. Beuerman, J. A. Laird, and H. W. Thompson.** 1996. Transient corneal stromal and endothelial changes following soft contact lens wear: a study with confocal microscopy. *CLAO J* **22**:127-32.
231. **Kaufman, S. C., D. C. Musch, M. W. Belin, E. J. Cohen, D. M. Meisler, W. J. Reinhart, I. J. Udell, and W. S. Van Meter.** 2004. Confocal microscopy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* **111**:396-406.
232. **Kawana, K., K. Miyata, T. Tokunaga, T. Kiuchi, T. Hiraoka, and T. Oshika.** 2005. Central Corneal Thickness Measurements Using Orbscan II Scanning Slit Topography, Noncontact Specular Microscopy, and Ultrasonic Pachymetry in Eyes With Keratoconus. *Cornea* **24**:967-971.
233. **Kemp, E. G. and C. J. Lewis.** 1984. Measurement of total and specific IgE levels in the management of a family exhibiting a high incidence of keratoconus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **62**:524-9.
234. **Kennedy, R. H., W. M. Bourne, and J. A. Dyer.** 1986. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* **101**:267-73.
235. **Kenney, M. C., M. Chwa, A. J. Opbroek, and D. J. Brown.** 1994. Increased gelatinolytic activity in keratoconus keratocyte cultures. A correlation to an altered matrix metalloproteinase-2/tissue inhibitor of metalloproteinase ratio. *Cornea* **13**:114-24.
236. **Kenney, M. C., A. B. Nesburn, R. E. Burgeson, R. J. Butkowsky, and A. V. Ljubimov.** 1997. Abnormalities of the extracellular matrix in keratoconus corneas. *Cornea* **16**:345-51.
237. **Kenney, M. C., M. Chwa, A. Alba, M. Saghizadeh, Z. S. Huang, and D. J. Brown.** 1998. Localization of TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, gelatinase A and gelatinase B in pathological human corneas. *Curr Eye Res* **17**:238-46.
238. **Kenney, M. C., D. J. Brown, and B. Rajeev.** 2000. Everett Kinsey lecture. The elusive causes of keratoconus: a working hypothesis. *CLAO J* **26**:10-3.
239. **Kenney, M. C., M. Chwa, B. Lin, G. H. Huang, A. V. Ljubimov, and D. J. Brown.** 2001. Identification of cell types in human diseased corneas. *Cornea* **20**:309-16.

240. **Kenney, M. C., M. Chwa, S. R. Atilano, A. Tran, M. Carballo, M. Saghizadeh, V. Vasiliou, W. Adachi, and D. J. Brown.** 2005. Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**:823-32.
241. **Khan, M. D., N. Kundi, N. Saeed, A. Gulab, and A. F. Nazeer.** 1988. Incidence of keratoconus in spring catarrh. *Br J Ophthalmol* **72**:41-3.
242. **Kim, J. and M. V. Netto.** 2004. Keratoconus associated with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Cornea* **23**:93-6.
243. **Kim, T., B. Khosla-Gupta, and C. Debacker.** 2000. Blepharoptosis-induced superior keratoconus. *Am J Ophthalmol* **130**:232-4.
244. **Kim, T. I., H. Tchah, S. A. Lee, K. Sung, B. J. Cho, and M. S. Kook.** 2003. Apoptosis in keratocytes caused by mitomycin C. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**:1912-7.
245. **Kim, W. J., Y. S. Rabinowitz, D. M. Meisler, and S. E. Wilson.** 1999. Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res* **69** :475-81.
246. **Klais, C. M., J. Bühren, and T. Köhnen.** 2003. Comparison of endothelial cell count using confocal and contact specular microscopy. *Ophthalmologica* **217**:99-103.
247. **Klintworth, G. K.** 1999. Advances in the molecular genetics of corneal dystrophies. *Am J Ophthalmol* **128**:747-54.
248. **Klintworth, G. K.** 2003. The molecular genetics of the corneal dystrophies--current status. *Front Biosci* **8**:d687-713.
249. **Klouda, P. T., R. Harrison, S. A. Corbin, B. A. Bradley, and D. L. Easty.** 1986. HLA-A, B and DR antigens in patients with keratoconus. *Tissue Antigens* **27**:114-5.
250. **Kocak Altintas, A. G., U. Gul, and S. Duman.** 1999. Bilateral keratoconus associated with Hashimoto's disease, alopecia areata and atopic keratoconjunctivitis. *Eur J Ophthalmol* **9**:130-3.
251. **Koenig, S. B. and R. W. Smith.** 1993. Keratoconus and corneal hydrops associated with compulsive eye rubbing. *Refract Corneal Surg* **9**:383-4.
252. **Krumeich, J. H. and J. Daniel.** 1997. [Live epikeratophakia and deep lamellar keratoplasty for I-III stage-specific surgical treatment of keratoconus]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* **211**:94-100.

253. **Ku, J. Y., C. N. Grupcheva, M. J. Fisk, and C. N. McGhee.** 2004. Keratoglobus and posterior subcapsular cataract: surgical considerations and in vivo microstructural analysis. *J Cataract Refract Surg* **30**:237-42.
254. **Kuhlmann, A., K. Amann, U. Schlotzer-Schrehardt, F. E. Kruse, and C. Cursiefen.** 2005. Endothelin-1 and ETA/ETB receptor protein and mRNA: expression in normal and vascularized human corneas. *Cornea* **24**:837-44.
255. **Kumagai, N., K. Fukuda, Y. Ishimura, and T. Nishida.** 2000. Synergistic induction of eotaxin expression in human keratocytes by TNF-alpha and IL-4 or IL-13. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **41**:1448-53.
256. **Kumagai, N., K. Fukuda, Y. Fujitsu, and T. Nishida.** 2003. Expression of functional ICAM-1 on cultured human keratocytes induced by tumor necrosis factor-alpha. *Jpn J Ophthalmol* **47**:134-41.
257. **Kuo, I. C., B. Seitz, L. LaBree, and P. J. McDonnell.** 1997. Can zinc prevent apoptosis of anterior keratocytes after superficial keratectomy? *Cornea* **16**:550-5.
258. **Kwitko, S. and N. S. Severo.** 2004. Ferrara intracorneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* **30**:812-20.
259. **Kwon, Y. S., H. S. Hong, J. C. Kim, J. S. Shin, and Y. Son.** 2005. Inhibitory effect of rapamycin on corneal neovascularization in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**:454-60.
260. **Kymes, S. M., J. J. Walline, K. Zadnik, and M. O. Gordon.** 2004. Quality of life in keratoconus. *Am J Ophthalmol* **138**:527-35.
261. **Lackner, B., G. Schmidinger, S. Pieh, M. A. Funovics, and C. Skorpik.** 2005. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optom Vis Sci* **82**:892-9.
262. **Ladage, P. M., K. Yamamoto, D. H. Ren, L. Li, J. V. Jester, W. M. Petroll, J. P. Bergmanson, and H. D. Cavanagh.** 2001. Proliferation rate of rabbit corneal epithelium during overnight rigid contact lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **42**:2804-12.
263. **Lam, A. K. and J. S. Chan.** 2003. Corneal thickness at different reference points from Orbscan II system. *Clin Exp Optom* **86**:230-4.
264. **Lambiase, A., D. Merlo, C. Mollinari, P. Bonini, A. M. Rinaldi, M. D. Amato, A. Micera, M. Coassin, P. Rama, S. Bonini, and E. Garaci.** 2005. Molecular basis for keratoconus: Lack of TrkA expression and its transcriptional repression by Sp3. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**:16795-800.

265. **Lang, G. E. and G. O. Naumann.** 1991. [Keratoconus in Alagille syndrome]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* **198**:555-7.
266. **Langenbucher, A., G. C. Gusek-Schneider, M. M. Kus, and B. Seitz.** 1999. [Topography-based calculation of keratoconus dimensions]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* **214**:372-7.
267. **Lanier, J. D., R. H. Bullington Jr, and T. C. Prager.** 1992. Axial length in keratoconus. *Cornea* **11**:250-4.
268. **Lattimore, M. R. Jr, S. Kaupp, S. Schallhorn, and R. Lewis 4th.** 1999. Orbscan pachymetry: implications of a repeated measures and diurnal variation analysis. *Ophthalmology* **106**:977-81.
269. **Laux-Fenton, W. T., P. J. Donaldson, J. Kistler, and C. R. Green.** 2003. Connexin expression patterns in the rat cornea: molecular evidence for communication compartments. *Cornea* **22**:457-64.
270. **Lebow, K. A. and R. M. Grohe.** 1999. Differentiating contact lens induced warpage from true keratoconus using corneal topography. *CLAO J* **25**:114-22.
271. **Lee, L. R., L. W. Hirst, and G. Readshaw.** 1995. Clinical detection of unilateral keratoconus. *Aust N Z J Ophthalmol* **23**:129-33.
272. **Lee, W. J., J. C. Kim, and K. H. Shyn.** 1996. Clinical evaluation of corneal diseases associated with floppy eyelid syndrome. *Korean J Ophthalmol* **10**:116-21.
273. **Lema, I. and J. A. Duran.** 2005. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology* **112**:654-9.
274. **Lembach, R. G.** 1991. Keratoconus. *Int Ophthalmol Clin* **31**:71-82.
275. **Lemp, M. A., P. N. Dilly, and A. Boyde.** 1985-1986. Tandem-scanning (confocal) microscopy of the full-thickness cornea. *Cornea* **4**:205-9.
276. **Levinger, S. and R. Pokroy.** 2005. Keratoconus managed with intacs: one-year results. *Arch Ophthalmol* **123**:1308-14.
277. **Li, X., L. Liu, and L. Qiu.** 2002. Early diagnosis of keratoconus with Orbscan-II anterior system. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* **22**:369-70.
278. **Li, X., Y. S. Rabinowitz, K. Rasheed, and H. Yang.** 2004. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology* **111**:440-6.
279. **Li, Y., L. Zhou, S. S. Twining, J. Sugar, and B. Y. Yue.** 1998. Involvement of Sp1 elements in the promoter activity of the alpha1-proteinase inhibitor gene. *J Biol Chem* **273**:9959-65.

280. **Lichter, H., N. Loya, A. Sagie, N. Cohen, L. Muzmacher, Y. Yassur, and D. Weinberger.** 2000. Keratoconus and mitral valve prolapse. *Am J Ophthalmol* **129**:667-8.
281. **Lindsay, R. G., A. S. Bruce, and I. F. Gutteridge.** 2000. Keratoconus associated with continual eye rubbing due to punctal agenesis. *Cornea* **19**:567-9.
282. **Lipman, R. M., J. B. Rubenstein, and E. Torczynski.** 1990. Keratoconus and Fuchs' corneal endothelial dystrophy in a patient and her family. *Arch Ophthalmol* **108**:993-4.
283. **Liu, E. and A. R. Slomovic.** 1997. Indications for penetrating keratoplasty in Canada, 1986-1995. *Cornea* **16**:414-9.
284. **Liu, Z. and S. C. Pflugfelder.** 2000. The effects of long-term contact lens wear on corneal thickness, curvature, and surface regularity. *Ophthalmology* **107**:105-11.
285. **Liu, Z., Y. Xie, and M. Zhang.** 2001. [Corneal topography and pachymetry in normal eyes]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* **37**:125-8.
286. **Liu, Z., M. Zhang, J. Chen, L. Luo, L. Chen, X. Gong, T. Huang, Y. Lin, and Z. Wang.** 2002. [Corneal topography and thickness in keratoconus]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* **38**:740-3.
287. **Long, C. J., M. R. Roth, E. S. Tasheva, M. Funderburgh, R. Smit, G. W. Conrad, and J. L. Funderburgh.** 2000. Fibroblast growth factor-2 promotes keratan sulfate proteoglycan expression by keratocytes in vitro. *J Biol Chem* **275**:13918-23.
288. **Lonsberry, B. B. and P. Boyce.** 1999. Circumscribed posterior keratoconus: case report. *J Am Optom Assoc* **70**:773-6.
289. **Lu, K. L., W. R. Wee, T. Sakamoto, and P. J. McDonnell.** 1996. Comparison of in vitro antiproliferative effects of steroids and nonsteroidal antiinflammatory drugs on human keratocytes. *Cornea* **15**:185-90.
290. **Lwigale, P. Y., P. A. Cressy, and M. Bronner-Fraser.** 2005. Corneal keratocytes retain neural crest progenitor cell properties. *Dev Biol*.
291. **Macsai, M., E. Maguen, and P. Nucci.** 1997. Keratoconus and Turner's syndrome. *Cornea* **16**:534-6.
292. **Maeda, N., T. Fujikado, T. Kuroda, T. Mihashi, Y. Hirohara, K. Nishida, H. Watanabe, and Y. Tano.** 2002. Wavefront aberrations measured with Hartmann-Shack sensor in patients with keratoconus. *Ophthalmology* **109**:1996-2003.

293. **Malecaze, F., V. Simorre, P. Chollet, J. L. Tack, M. Muraine, D. Le Guellec, N. Vita, J. L. Arne, and J. M. Darbon.** 1997. Interleukin-6 in tear fluid after photorefractive keratectomy and its effects on keratocytes in culture. *Cornea* **16**:580-7.
294. **Maltseva, O., P. Folger, D. Zekaria, S. Petridou, and S. K. Masur.** 2001. Fibroblast growth factor reversal of the corneal myofibroblast phenotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **42**:2490-5.
295. **Mamalis, N., C. W. Anderson, K. R. Kreisler, M. K. Lundergan, and R. J. Olson.** 1992. Changing trends in the indications for penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* **110**:1409-11.
296. **Mannis, M. J., T. L. Morrison, K. Zadnik, E. J. Holland, and J. H. Krachmer.** 1987. Personality trends in keratoconus. An analysis. *Arch Ophthalmol* **105**:798-800.
297. **Markomanolakis, M. M., G. D. Kymionis, I. M. Aslanides, N. Astyrakakis, and I. G. Pallikaris.** 2005. Induced videokeratography alterations in patients with excessive meibomian secretions. *Cornea* **24**:16-9.
298. **Marsich, M. W. and M. A. Bullimore.** 2000. The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea* **19**:792-5.
299. **Maruyama, I., L. Zhou, J. Sugar, and B. Y. Yue.** 2000. Normal expression levels of cathepsins, protease inhibitors, and Sp1 in conjunctival tissues from patients with keratoconus. *Curr Eye Res* **21**:886-90.
300. **Maruyama, Y., X. Wang, Y. Li, J. Sugar, and B. Y. Yue.** 2001. Involvement of Sp1 elements in the promoter activity of genes affected in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **42**:1980-5.
301. **Maruyama, Y., Y. Li, Y. Zhang, X. Wang, J. Sugar, and B. Y. Yue.** 2002. Mapping of Sp1 regulation sites in the promoter of the human alpha1-proteinase inhibitor gene. *J Cell Biochem* **85**:482-9.
302. **Matsuda, A., Y. Tagawa, K. Yamamoto, H. Matsuda, and M. Kusakabe.** 1999. Identification and immunohistochemical localization of annexin II in rat cornea. *Curr Eye Res* **19**:368-75.
303. **Matsuda, M., T. Suda, and R. Manabe.** 1984. Quantitative analysis of endothelial mosaic pattern changes in anterior keratoconus. *Am J Ophthalmol* **98**:43-9.
304. **McCartney, M. D., D. P. Robertson, T. O. Wood, and B. J. McLaughlin.** 1987. ATPase pump site density in human dysfunctional corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **28**:1955-62.

305. **McInnis, K. A., A. Britain, R. N. Lausch, and J. E. Oakes.** 2005. Synthesis of alpha-chemokines IP-10, I-TAC, and MIG are differentially regulated in human corneal keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**:1668-74.
306. **McLaren, J. W., C. B. Nau, J. C. Erie, and W. M. Bourne.** 2004. Corneal thickness measurement by confocal microscopy, ultrasound, and scanning slit methods. *Am J Ophthalmol* **137**:1011-20.
307. **McLaren, J. W., C. B. Nau, A. S. Kitzmann, and W. M. Bourne.** 2005. Keratocyte density: comparison of two confocal microscopes. *Eye Contact Lens* **31**:28-33.
308. **McMahon, T. T., J. A. Shin, A. Newlin, T. B. Edrington, J. Sugar, and K. Zadnik.** 1999. Discordance for keratoconus in two pairs of monozygotic twins. *Cornea* **18**:444-51.
309. **McMahon, T. T., R. J. Anderson, C. E. Joslin, and G. A. Rosas.** 2001. Precision of three topography instruments in keratoconus subjects. *Optom Vis Sci* **78**:599-604.
310. **McMahon, T. T., R. J. Anderson, C. Roberts, A. M. Mahmoud, L. B. Szczotka-Flynn, T. W. Raasch, N. E. Friedman, and L. J. Davis.** 2005. Repeatability of corneal topography measurement in keratoconus with the TMS-1. *Optom Vis Sci* **82**:405-15.
311. **McMonnies, C. W. and G. C. Boneham.** 2003. Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance. *Clin Exp Optom* **86**:376-84.
312. **Meek, K. M., S. J. Tuft, Y. Huang, P. S. Gill, S. Hayes, R. H. Newton, and A. J. Bron.** 2005. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**:1948-56.
313. **Meyer, P., M. Pache, K. U. Loeffler, L. Brydon, R. Jockers, J. Flammer, A. Wirz-Justice, and E. Savaskan.** 2002. Melatonin MT-1-receptor immunoreactivity in the human eye. *Br J Ophthalmol* **86**:1053-7.
314. **Miglior, S., E. Albe, M. Guareschi, G. Mandelli, S. Gomasca, and N. Orzalesi.** 2004. Intraobserver and interobserver reproducibility in the evaluation of ultrasonic pachymetry measurements of central corneal thickness. *Br J Ophthalmol* **88**:174-7.
315. **Millodot, M. and H. Owens.** 1983. Sensitivity and fragility in keratoconus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **61**:908-17.
316. **Miranda, D., M. Sartori, C. Francesconi, N. Allemann, P. Ferrara, and M. Campos.** 2003. Ferrara intrastromal corneal ring segments for severe keratoconus. *J Refract Surg* **19**:645-53.

317. **Mirshahi, M., S. Mirshahi, N. Golestaneh, C. Nicolas, Z. Mishal, K. C. Lounes, C. Hecquet, F. Dagonet, Y. Pouliquen, and M. K. Agarwal.** 2001. Mineralocorticoid hormone signaling regulates the 'epithelial sodium channel' in fibroblasts from human cornea. *Ophthalmic Res* **33**:7-19.
318. **Mishima, H., T. Nishida, and T. Otori.** 1988. Dexamethasone inhibition of phagocytosis by corneal keratocytes in culture. *Arch Ophthalmol* **106**:978-80.
319. **Mishima, H., J. Okamoto, M. Nakamura, Y. Wada, and T. Otori.** 1998. Collagenolytic activity of keratocytes cultured in a collagen matrix. *Jpn J Ophthalmol* **42**:79-84.
320. **Mitsui, M., T. Sakimoto, M. Sawa, and M. Katami.** 1996. [A familial case of keratoconus with corneal granular dystrophy]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* **100**:916-9.
321. **Mitsui, M., T. Sakimoto, M. Sawa, and M. Katami.** 1998. Familial case of keratoconus with corneal granular dystrophy. *Jpn J Ophthalmol* **42**:385-8.
322. **Modis, L. Jr, A. Langenbucher, and B. Seitz.** 2001. Scanning-slit and specular microscopic pachymetry in comparison with ultrasonic determination of corneal thickness. *Cornea* **20**:711-4.
323. **Mohan, R. R., A. E. Hutcheon, R. Choi, J. Hong, J. Lee, R. R. Mohan, R. Ambrosio Jr, J. D. Zieske, and S. E. Wilson.** 2003. Apoptosis, necrosis, proliferation, and myofibroblast generation in the stroma following LASIK and PRK. *Exp Eye Res* **76**:71-87.
324. **Mohan, R. R., G. S. Schultz, J. W. Hong, R. R. Mohan, and S. E. Wilson.** 2003. Gene transfer into rabbit keratocytes using AAV and lipid-mediated plasmid DNA vectors with a lamellar flap for stromal access. *Exp Eye Res* **76**:373-83.
325. **Mojon, D.** 2001. [Eye diseases in sleep apnea syndrome]. *Ther Umsch* **58**:57-60.
326. **Moller-Pedersen, T. and N. Ehlers.** 1995. A three-dimensional study of the human corneal keratocyte density. *Curr Eye Res* **14**:459-64.
327. **Moller-Pedersen, T.** 2004. Keratocyte reflectivity and corneal haze. *Exp Eye Res* **78**:553-60.
328. **Moodaley, L. C., E. G. Woodward, C. S. Liu, and R. J. Buckley.** 1992. Life expectancy in keratoconus. *Br J Ophthalmol* **76**:590-1.
329. **Moodaley, L. C., E. G. Woodward, C. S. Liu, R. J. Buckley, and D. S. Bloomfield.** 1994. Life expectancy in keratoconus--correction to data used. *Br J Ophthalmol* **78**:511.

330. **Moreira, L. B., N. Kasetsuwan, D. Sanchez, S. S. Shah, L. LaBree, and P. J. McDonnell.** 1999. Toxicity of topical anesthetic agents to human keratocytes in vivo. *J Cataract Refract Surg* **25**:975-80.
331. **Moreira, L. B., C. Oliveira, B. Seitz, L. LaBree, and P. J. McDonnell.** 2001. In vitro effects of antiviral agents on human keratocytes. *Cornea* **20**:69-72.
332. **Morrison, D. A., E. M. Rosser, and C. Claoue.** 2001. Keratoconus associated with a chromosome 7,11 translocation. *Eye* **15**:556-7.
333. **Morton, K., C. Hutchinson, J. C. Jeanny, I. Karpouzas, Y. Pouliquen, and Y. Courtois.** 1989. Colocalization of fibroblast growth factor binding sites with extracellular matrix components in normal and keratoconus corneas. *Curr Eye Res* **8**:975-87.
334. **Moschos, M., D. Droutsas, E. Panagakis, G. Tsioulis, and M. Tsalouki.** 1996. Keratoconus and tapetoretinal degeneration. *Cornea* **15**:473-6.
335. **Mularoni, A., A. Torreggiani, A. di Biase, G. L. Laffi, and G. Tassinari.** 2005. Conservative treatment of early and moderate pellucid marginal degeneration: a new refractive approach with intracorneal rings. *Ophthalmology* **112**:660-6.
336. **Muller, A., J. P. Craig, C. N. Grupcheva, and C. N. McGhee.** 2004. The effects of corneal parameters on the assessment of endothelial cell density in the elderly eye. *Br J Ophthalmol* **88**:325-30.
337. **Muller, L. J., L. Pels, and G. F. Vrensen.** 1996. Ultrastructural organization of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **37**:476-88.
338. **Muller, L. J., E. Pels, and G. F. Vrensen.** 2001. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol* **85**:437-43.
339. **Musselmann, K., B. Alexandrou, B. Kane, and J. R. Hassell.** 2005. Maintenance of the keratocyte phenotype during cell proliferation stimulated by insulin. *J Biol Chem* **280**:32634-9.
340. **Mustonen, R. K., M. B. McDonald, S. Srivannaboon, A. L. Tan, M. W. Doubrava, and C. K. Kim.** 1998. Normal human corneal cell populations evaluated by in vivo scanning slit confocal microscopy. *Cornea* **17**:485-92.
341. **Myrowitz, E. H., M. Melia, and T. P. O'Brien.** 2002. The relationship between long-term contact lens wear and corneal thickness. *CLAO J* **28**:217-20.
342. **Nagano, T., J. L. Hao, M. Nakamura, N. Kumagai, M. Abe, T. Nakazawa, and T. Nishida.** 2001. Stimulatory effect of pseudomonas elastase on collagen degradation by cultured keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **42**:1247-53.

343. **Nagano, T., M. Nakamura, and T. Nishida.** 2002. Differential regulation of collagen degradation by rabbit keratocytes and polymorphonuclear leukocytes. *Curr Eye Res* **24**:240-3.
344. **Nakayasu, K., M. Tanaka, H. Konomi, and T. Hayashi.** 1986. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophthalmic Res* **18**:1-10.
345. **Naroo, S. A. and W. N. Charman.** 2000. Changes in posterior corneal curvature after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* **26**:872-8.
346. **Negrís, R.** 1992. Floppy eyelid syndrome associated with keratoconus. *J Am Optom Assoc* **63**:316-9.
347. **Netto, A. L., J. B. Malta, M. A. Barros, R. Giovedi Filho, and M. R. Alves.** 2005. [Reliability of corneal thickness measurements by Orbscan II and ultrasound pachymeter]. *Arq Bras Oftalmol* **68**:71-4.
348. **Newsome, D. A., J. M. Foidart, J. R. Hassell, J. H. Krachmer, M. M. Rodrigues, and S. I. Katz.** 1981. Detection of specific collagen types in normal and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **20**:738-50.
349. **Nichols, J. J., G. M. Kosunick, and M. A. Bullimore.** 2003. Reliability of corneal thickness and endothelial cell density measures. *J Refract Surg* **19**:344-52.
350. **Nichols, J. J., K. Steger-May, T. B. Edrington, and K. Zadnik.** 2004. The relation between disease asymmetry and severity in keratoconus. *Br J Ophthalmol* **88**:788-91.
351. Nidek Technologies. *Confoscan 2: Operator's manual.* 2001.
352. **Nielsen, K., K. Birkenkamp-Demtroder, N. Ehlers, and T. F. Orntoft.** 2003. Identification of differentially expressed genes in keratoconus epithelium analyzed on microarrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**:2466-76.
353. **Nielsen, K., S. Heegaard, H. Vorum, K. Birkenkamp-Demtroder, N. Ehlers, and T. F. Orntoft.** 2005. Altered expression of CLC, DSG3, EMP3, S100A2, and SLPI in corneal epithelium from keratoconus patients. *Cornea* **24**:661-8.
354. **Nordan, L. T.** 1997. Keratoconus: diagnosis and treatment. *Int Ophthalmol Clin* **37**:51-63.
355. **Obata, H., Y. Kaji, H. Yamada, M. Kato, T. Tsuru, and H. Yamashita.** 1999. Expression of transforming growth factor-beta superfamily receptors in rat eyes. *Acta Ophthalmol Scand* **77**:151-6.

356. **Ojeda, J. L., J. A. Ventosa, and S. Piedra.** 2001. The three-dimensional microanatomy of the rabbit and human cornea. A chemical and mechanical microdissection-SEM approach. *J Anat* **199**:567-76.
357. **Okamoto, S., T. Sakai, Y. Iwaki, I. Tobari, and S. Hamano.** 1999. Effects of tranilast on cultured rabbit corneal keratocytes and corneal haze after photorefractive keratectomy. *Jpn J Ophthalmol* **43**:355-62.
358. **Olivares Jimenez, J. L., J. C. Guerrero Jurado, F. J. Bermudez Rodriguez, and D. Serrano Laborda.** 1997. Keratoconus: age of onset and natural history. *Optom Vis Sci* **74**:147-51.
359. **Oliveira-Soto, L. and N. Efron.** 2003. Morphology of corneal nerves in soft contact lens wear. A comparative study using confocal microscopy. *Ophthalmic Physiol Opt* **23**:163-74.
360. **Opbroek, A., M. C. Kenney, and D. Brown.** 1993. Characterization of a human corneal metalloproteinase inhibitor (TIMP-1). *Curr Eye Res* **12**:877-83.
361. **Orlin, S. E., I. M. Raber, R. C. Eagle Jr, and H. G. Scheie.** 1990. Keratoconus associated with corneal endothelial dystrophy. *Cornea* **9**:299-304.
362. **Oshima, Y., T. Sakamoto, T. Hisatomi, C. Tsutsumi, Y. Sassa, T. Ishibashi, and H. Inomata.** 2002. Targeted gene transfer to corneal stroma in vivo by electric pulses. *Exp Eye Res* **74**:191-8.
363. **Oxlund, H. and A. H. Simonsen.** 1985. Biochemical studies of normal and keratoconus corneas. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **63**:666-9.
364. **Pakkar, A., R. Rofougaran, K. Lu, W. R. Wee, A. K. Isfahani, and P. J. McDonnell.** 1998. Effects of gamma-interferon on keratocyte-induced collagen gel contraction and keratocyte proliferation. *J Refract Surg* **14**:152-5.
365. **Panjwani, N., J. Drysdale, B. Clark, J. Alberta, and J. Baum.** 1989. Protein-related abnormalities in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **30**:2481-7.
366. **Pappa, A., T. Estey, R. Manzer, D. Brown, and V. Vasiliou.** 2003. Human aldehyde dehydrogenase 3A1 (ALDH3A1): biochemical characterization and immunohistochemical localization in the cornea. *Biochem J* **376**:615-23.
367. **Pappa, A., D. Brown, Y. Koutalos, J. DeGregori, C. White, and V. Vasiliou.** 2005. Human aldehyde dehydrogenase 3A1 inhibits proliferation and promotes survival of human corneal epithelial cells. *J Biol Chem* **280**:27998-8006.
368. **Parker, J., W. W. Ko, G. Pavlopoulos, P. J. Wolfe, Y. S. Rabinowitz, and S. T. Feldman.** 1996. Videokeratography of keratoconus in monozygotic twins. *J Refract Surg* **12**:180-3.

369. **Parkin, B. T., V. A. Smith, and D. L. Easty.** 2000. The control of matrix metalloproteinase-2 expression in normal and keratoconic corneal keratocyte cultures. *Eur J Ophthalmol* **10**:276-85.
370. **Patel, S., J. McLaren, D. Hodge, and W. Bourne.** 2001. Normal human keratocyte density and corneal thickness measurement by using confocal microscopy in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **42**:333-9.
371. **Patel, S. V., J. W. McLaren, D. O. Hodge, and W. M. Bourne.** 2002. Confocal microscopy in vivo in corneas of long-term contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **43**:995-1003.
372. **Pathmanathan, T., M. G. Falcon, and A. Reck.** 1994. Ophthalmoscopic sign of early keratoconus. *Br J Ophthalmol* **78**:510.
373. **Pearson, A. R., B. Soneji, N. Sarvananthan, and J. H. Sandford-Smith.** 2000. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye* **14 ( Pt 4)**:625-8.
374. **Peduzzi, M., F. Torlai, and G. Delvecchio.** 1991. Bilateral pigmented retinopathy following measles: long-term follow-up and possible association with keratoconus. *Eur J Ophthalmol* **1**:148-50.
375. **Perlman, J. M. and G. W. Zaidman.** 1994. Bilateral keratoconus in Crouzon's syndrome. *Cornea* **13**:80-1.
376. **Perry, H. D., J. N. Buxton, and B. S. Fine.** 1980. Round and oval cones in keratoconus. *Ophthalmology* **87**:905-9.
377. **Pflugfelder, S. C., Z. Liu, W. Feuer, and A. Verm.** 2002. Corneal thickness indices discriminate between keratoconus and contact lens-induced corneal thinning. *Ophthalmology* **109**:2336-41.
378. **Pflugfelder, S. C., W. Farley, L. Luo, L. Z. Chen, C. S. de Paiva, L. C. Olmos, D. Q. Li, and M. E. Fini.** 2005. Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye. *Am J Pathol* **166**:61-71.
379. **Philipp, W., L. Speicher, and C. Humpel.** 2000. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **41**:2514-22.
380. **Phillips, A. J.** 2003. Can true monocular keratoconus occur? *Clin Exp Optom* **86**:399-402.
381. **Pierro, L., E. Conforto, A. G. Resti, and R. Lattanzio.** 1998. High-frequency ultrasound biomicroscopy versus ultrasound and optical pachymetry for the measurement of corneal thickness. *Ophthalmologica* **212 Suppl 1**:1-3.

382. **Podskochy, A. and P. Fagerholm.** 1998. Cellular response and reactive hyaluronan production in UV-exposed rabbit corneas. *Cornea* 17:640-5.
383. **Podskochy, A. and P. Fagerholm.** 2002. The expression of Fas ligand protein in ultraviolet-exposed rabbit corneas. *Cornea* 21:91-4.
384. **Pollock, G. A., P. A. McKelvie, D. J. McCarty, J. F. White, P. L. Mallari, and H. R. Taylor .** 2003. In vivo effects of fluoroquinolones on rabbit corneas. *Clin Experiment Ophthalmol* 31:517-21.
385. **Poole, C. A., N. H. Brookes, and Clover.** 1996. Confocal imaging of the keratocyte network in porcine cornea using the fixable vital dye 5-chloromethylfluorescein diacetate. *Curr Eye Res* 15:165-74.
386. **Poole, C. A., N. H. Brookes, and G. M. Clover.** 2003. Confocal imaging of the human keratocyte network using the vital dye 5-chloromethylfluorescein diacetate. *Clin Experiment Ophthalmol* 31:147-54.
387. **Pouliquen, Y., G. Renard, and M. Savoldelli.** 1989. Keratoconus associated with Terrien's marginal degeneration. A clinical and ultrastructural study. *Acta Ophthalmol Suppl* 192:174-81.
388. **Prada, J., B. Noelle, H. Baatz, C. Hartmann, and U. Pleyer.** 2003. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 gene expression in keratocytes from patients with rheumatoid corneal ulcerations. *Br J Ophthalmol* 87 :548-50.
389. **Prisant, O., J. M. Legeais, and G. Renard.** 1997. Superior keratoconus. *Cornea* 16:693-4.
390. Prisant, O. Calderon N. Chastang P. et al. Reliability of pachymetric measurements using Orbscan after excimer refractive surgery. *Ophthalmology* 110, 511-515. 2003.
391. **Raasch, T. W., K. B. Schechtman, L. J. Davis, and K. Zadnik.** 2001. Repeatability of subjective refraction in myopic and keratoconic subjects: results of vector analysis. *Ophthalmic Physiol Opt* 21:376-83.
392. **Rabinowitz, Y. S., I. H. Maumenee, M. K. Lundergan, E. Puffenberger, D. Zhu, S. Antonarakis, and C. A. Francomano.** 1992. Molecular genetic analysis in autosomal dominant keratoconus. *Cornea* 11:302-8.
393. **Rabinowitz, Y. S.** 1996. Tangential vs sagittal videokeratographs in the "early" detection of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 122:887-9.
394. **Rabinowitz, Y. S.** 1998. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 42:297-319.

395. **Rabinowitz, Y. S., K. Rasheed, H. Yang, and J. Elashoff.** 1998. Accuracy of ultrasonic pachymetry and videokeratography in detecting keratoconus. *J Cataract Refract Surg* **24**:196-201.
396. **Rabinowitz, Y. S.** 2003. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am* **16**:607-20, vii.
397. **Radda, T. M., E. J. Menzel, H. Freyler, and H. D. Gnad.** 1982. Collagen types in keratoconus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **218**:262-4.
398. **Radner, W., M. Zehetmayer, C. Skorpik, and R. Mallinger.** 1998. Altered organization of collagen in the apex of keratoconus corneas. *Ophthalmic Res* **30**:327-32.
399. **Rainer, G., O. Findl, V. Petternel, B. Kiss, W. Drexler, C. Skorpik, M. Georgopoulos, and L. Schmetterer.** 2004. Central corneal thickness measurements with partial coherence interferometry, ultrasound, and the Orbscan system. *Ophthalmology* **111**:875-9.
400. **Rao, S. K. and P. Padmanabhan.** 1998. Posterior keratoconus. An expanded classification scheme based on corneal topography. *Ophthalmology* **105**:1206-12.
401. **Rao, S. N., T. Raviv, P. A. Majmudar, and R. J. Epstein.** 2002. Role of Orbscan II in screening keratoconus suspects before refractive corneal surgery. *Ophthalmology* **109**:1642-6.
402. **Rau, S. and G. I. Duncker.** 1994. [Keratoconus in Mulvihill-Smith syndrome]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* **205**:44-6.
403. **Realini, T. and K. Lovelace.** 2003. Measuring central corneal thickness with ultrasound pachymetry. *Optom Vis Sci* **80**:437-9.
404. **Ream, R. A., J. A. Theriot, and G. N. Somero.** 2003. Influences of thermal acclimation and acute temperature change on the motility of epithelial wound-healing cells (keratocytes) of tropical, temperate and Antarctic fish. *J Exp Biol* **206**:4539-51.
405. **Reeves, S. W., S. Stinnett, R. A. Adelman, and N. A. Afshari.** 2005. Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* **140**:607-11.
406. **Reviglio, V. E., T. S. Rana, Q. J. Li, M. F. Ashraf, M. K. Daly, and T. P. O'Brien.** 2003. Effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs on the expression of matrix metalloproteinases in the cornea. *J Cataract Refract Surg* **29**:989-97.

407. **Rizzuti, A. B.** 1970. Diagnostic illumination test for keratoconus. *Am J Ophthalmol* **70**:141-3.
408. **Rowsey, J. J., J. P. Gills, and I. I. I. Gills P.** 2003. Treating keratoconus with astigmatic keratotomy and intraocular lenses: a new approach. *Int Ophthalmol Clin* **43**:81-92.
409. **Ryan, D. G., L. Taliana, L. Sun, Z. G. Wei, S. K. Masur, and R. M. Lavker.** 2003. Involvement of S100A4 in stromal fibroblasts of the regenerating cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**:4255-62.
410. **Sadeghi, H. M., B. Seitz, S. Hayashi, L. LaBree, and P. J. McDonnell.** 1998. In vitro effects of mitomycin-C on human keratocytes. *J Refract Surg* **14**:534-40.
411. **Saghizadeh, M., M. Chwa, A. Aoki, B. Lin, A. Pirouzmanesh, D. J. Brown, A. V. Ljubimov, and M. C. Kenney.** 2001. Altered expression of growth factors and cytokines in keratoconus, bullous keratopathy and diabetic human corneas. *Exp Eye Res* **73**:179-89.
412. **Saini, J. S., V. Saroha, P. Singh, J. S. Sukhija, and A. K. Jain.** 2004. Keratoconus in Asian eyes at a tertiary eye care facility. *Clin Exp Optom* **87**:97-101.
413. **Saitoh, K., K. Yoshida, Y. Hamatsu, and Y. Tazawa.** 2004. Changes in the shape of the anterior and posterior corneal surfaces caused by mydriasis and miosis: detailed analysis. *J Cataract Refract Surg* **30**:1024-30.
414. **Sallet, G.** 2001. Comparison of optical and ultrasound central corneal pachymetry. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 135-8.
415. **Samolov, B., B. Steen, S. Seregard, I. van der Ploeg, P. Montan, and A. Kvanta.** 2005. Delayed inflammation-associated corneal neovascularization in MMP-2-deficient mice. *Exp Eye Res* **80**:159-66.
416. **Sassani, J. W., S. G. Smith, and Y. S. Rabinowitz.** 1992. Keratoconus and bilateral lattice-granular corneal dystrophies. *Cornea* **11**:343-50.
417. **Satterfield, D., D. Taube, and M. C. Kenney.** 1988. Effect of vitamin E on the production of collagen, DNA and fibronectin in keratocytes in vitro. *Ophthalmic Res* **20**:227-31.
418. **Sawaguchi, S., B. Y. Yue, J. Sugar, and J. E. Gilboy.** 1989. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol* **107**:1507-10.
419. **Sawaguchi, S., S. S. Twining, B. Y. Yue, P. M. Wilson, J. Sugar, and S. K. Chan.** 1990. Alpha-1 proteinase inhibitor levels in keratoconus. *Exp Eye Res* **50**:549-54.

420. **Sawaguchi, S., B. Y. Yue, I. Chang, J. Sugar, and J. Robin.** 1991. Proteoglycan molecules in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **32**:1846-53.
421. **Sawaguchi, S., S. S. Twining, B. Y. Yue, S. H. Chang, X. Zhou, G. Loushin, J. Sugar, and R. S. Feder.** 1994. Alpha 2-macroglobulin levels in normal human and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **35**:4008-14.
422. **Sawaguchi, S., T. Fukuchi, H. Abe, T. Kaiya, J. Sugar, and B. Y. Yue.** 1998. Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas. *Arch Ophthalmol* **116**:62-8.
423. **Schlotzer-Schrehardt, U., M. Zenkel, and R. M. Nusing.** 2002. Expression and localization of FP and EP prostanoid receptor subtypes in human ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **43**:1475-87.
424. **Schmitt-Bernard, C., C. D. Schneider, D. Blanc, and B. Arnaud.** 2000. Keratographic analysis of a family with keratoconus in identical twins. *J Cataract Refract Surg* **26**:1830-2.
425. **Schwiegerling, J.** 1997. Cone dimensions in keratoconus using Zernike polynomials. *Optom Vis Sci* **74**:963-9.
426. **Scroggs, M. W. and A. D. Proia.** 1992. Histopathological variation in keratoconus. *Cornea* **11**:553-9.
427. **Seiler, T., S. Huhle, E. Spoerl, and H. Kunath.** 2000. Manifest diabetes and keratoconus: a retrospective case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **238**:822-5.
428. **Seitz, B., S. Hayashi, W. R. Wee, L. LaBree, and P. J. McDonnell.** 1996. In vitro effects of aminoglycosides and fluoroquinolones on keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **37**:656-65.
429. **Seitz, B., L. Moreira, E. Baktanian, D. Sanchez, B. Gray, E. M. Gordon, W. F. Anderson, and P. J. McDonnell.** 1998. Retroviral vector-mediated gene transfer into keratocytes in vitro and in vivo. *Am J Ophthalmol* **126**:630-9.
430. **Seo, S. K., B. M. Gebhardt, H. Y. Lim, S. W. Kang, S. Higaki, E. D. Varnell, J. M. Hill, H. E. Kaufman, and B. S. Kwon.** 2001. Murine keratocytes function as antigen-presenting cells. *Eur J Immunol* **31**:3318-28.
431. **Sevost'ianov, E. N., R. U. Giniatullin, E. N. Gorskova, and S. N. Teplova.** 2002. [Keratocyte apoptosis in keratoconus]. *Vestn Oftalmol* **118**:36-8.
432. **Shah, S., S. Naroo, S. Hosking, D. Gherghel, S. Mantry, S. Bannerjee, K. Pedwell, and H. S. Bains.** 2003. Nidek OPD-scan analysis of normal, keratoconic, and penetrating keratoplasty eyes. *J Refract Surg* **19**:S255-9.

433. **Sharif, K. W., T. A. Casey, and J. Coltart.** 1992. Prevalence of mitral valve prolapse in keratoconus patients. *J R Soc Med* **85**:446-8.
434. **Shen, J. F., T. T. McMahon, E. L. Cheng, J. Sugar, B. Y. Yue, R. J. Anderson, C. Begley, and J. Zhou.** 2002. Lysosomal hydrolase staining of conjunctival impression cytology specimens in keratoconus. *Cornea* **21**:447-52.
435. **Sheppard, J. D. Jr, F. A. Lattanzio Jr, P. B. Williams, P. V. Mitrev, and R. C. Allen.** 2005. Confocal microscopy used as the definitive, early diagnostic method in Chandler syndrome. *Cornea* **24**:227-9.
436. **Sherwin, T., N. H. Brookes, I. P. Loh, C. A. Poole, and G. M. Clover.** 2002. Cellular incursion into Bowman's membrane in the peripheral cone of the keratoconic cornea. *Exp Eye Res* **74**:473-82.
437. **Shimoda, M., M. Ishizaki, T. Saiga, and N. Yamanaka.** 1997. [Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase by myofibroblasts--morphological study on corneal wound healing]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* **101**:371-9.
438. **Si, Z., A. Palkama, B. M. Gebhardt, D. Velasquez, M. J. Galeano, and R. W. Beuerman.** 2003. Distribution of thrombospondin-4 in the bovine eye. *Curr Eye Res* **27**:165-73.
439. **Siganos, D., P. Ferrara, K. Chatzinikolas, N. Bessis, and G. Papastergiou.** 2002. Ferrara intrastromal corneal rings for the correction of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* **28**:1947-51.
440. **Simo Mannion, L., C. Tromans, and C. O'Donnell.** 2005. An evaluation of corneal nerve morphology and function in moderate keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye* **28**:185-92.
441. **Smith, V. A., H. B. Hoh, M. Littleton, and D. L. Easty.** 1995. Over-expression of a gelatinase A activity in keratoconus. *Eye* **9 ( Pt 4)**:429-33.
442. **Smith, V. A., H. B. Hoh, and D. L. Easty.** 1999. Role of ocular matrix metalloproteinases in peripheral ulcerative keratitis. *Br J Ophthalmol* **83**:1376-83.
443. **Smith, V. A. and D. L. Easty.** 2000. Matrix metalloproteinase 2: involvement in keratoconus. *Eur J Ophthalmol* **10**:215-26.
444. **Smith, V. A., H. Rishmawi, H. Hussein, and D. L. Easty.** 2001. Tear film MMP accumulation and corneal disease. *Br J Ophthalmol* **85**:147-53.
445. **Smith, V. A. and S. D. Cook.** 2004. Doxycycline-a role in ocular surface repair. *Br J Ophthalmol* **88**:619-25.

446. **Smolek, M. K. and S. D. Klyce.** 1997. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **38**:2290-9.
447. **Smolek, M. K. and S. D. Klyce.** 2000. Is keratoconus a true ectasia? An evaluation of corneal surface area. *Arch Ophthalmol* **118**:1179-86.
448. **Smolek, MK.** Interlamellar cohesive strength in the vertical meridian of human eyebank corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 34, 2962-2969. 93.
449. **Somodi, S., C. Hahnel, C. Slowik, A. Richter, D. G. Weiss, and R. Guthoff.** 1996. Confocal in vivo microscopy and confocal laser-scanning fluorescence microscopy in keratoconus. *Ger J Ophthalmol* **5**:518-25.
450. **Song, J. S., H. R. Jung, and H. M. Kim.** 2005. Effects of topical tranilast on corneal haze after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* **31**:1065-73.
451. **Spanakis, S. G., S. Petridou, and S. K. Masur.** 1998. Functional gap junctions in corneal fibroblasts and myofibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **39**:1320-8.
452. **Sridhar, M. S., S. Mahesh, A. K. Bansal, and G. N. Rao.** 2004. Superior pellucid marginal corneal degeneration. *Eye* **18**:393-9.
453. **Sridhar, M. S., S. Mahesh, A. K. Bansal, R. Nutheti, and G. N. Rao.** 2004. Pellucid marginal corneal degeneration. *Ophthalmology* **111**:1102-7.
454. **Stabuc Silih, M. and M. Hawlina.** 2003. Influence of corneal thickness on comparative intraocular pressure measurements with Goldmann and non-contact tonometers in keratoconus. *Klin Monatsbl Augenheilkd* **220**:843-7.
455. **Stachs, O., A. Bochert, T. Gerber, D. Koczan, H. J. Thiessen, and R. F. Guthoff.** 2004. [The extracellular matrix structure in keratoconus]. *Ophthalmologie* **101**:384-9.
456. **Stern, G. A., A. Knapp, and C. I. Hood.** 1988. Corneal amyloidosis associated with keratoconus. *Ophthalmology* **95**:52-5.
457. **Steven, P., G. Schafer, B. Nolle, M. Hinz, W. Hoffmann, and F. Paulsen.** 2004. Distribution of TFF peptides in corneal disease and pterygium. *Peptides* **25**:819-25.
458. **Stoiber, J., W. H. Muss, J. Ruckhofer, H. Thaller-Antlanger, E. Alzner, and G. Grabner.** 2000. Recurrent keratoconus in a patient with Leber congenital amaurosis. *Cornea* **19**:395-8.

459. **Stramer, B. M., J. D. Zieske, J. C. Jung, J. S. Austin, and M. E. Fini.** 2003. Molecular mechanisms controlling the fibrotic repair phenotype in cornea: implications for surgical outcomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**:4237-46.
460. **Street, D. A., E. T. Vinokur, G. O. Waring 3rd, S. J. Pollak, S. D. Clements, and J. V. Perkins.** 1991. Lack of association between keratoconus, mitral valve prolapse, and joint hypermobility. *Ophthalmology* **98**:170-6.
461. **Sturbaum, C. W. and R. L. Peiffer Jr.** 1993. Pathology of corneal endothelium in keratoconus. *Ophthalmologica* **206**:192-208.
462. **Sumide, T. and T. Tsuchiya.** 2003. Effects of multipurpose solutions (MPS) for hydrogel contact lenses on gap-junctional intercellular communication (GJIC) in rabbit corneal keratocytes. *J Biomed Mater Res* **64B**:57-64.
463. **Susuki, S. Oshika T. Oki K. et al.** Corneal thickness measurements: scanning-slit corneal topography and noncontact specular microscopy versus ultrasonic pachymetry. *J Cataract Refractive Surgery* **29**, 1313-1318. 2003.
464. **Suwa, Y., M. Matsuda, and S. Kinoshita.** 1991. [Two cases of posterior keratoconus]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* **95**:500-3.
465. **Suzuki, S., T. Oshika, K. Oki, I. Sakabe, A. Iwase, S. Amano, and M. Araie.** 2003. Corneal thickness measurements: scanning-slit corneal topography and noncontact specular microscopy versus ultrasonic pachymetry. *J Cataract Refract Surg* **29**:1313-8.
466. **Swartz, N. G., E. J. Cohen, D. G. Scott, G. I. Genvert, J. J. Arentsen, and P. R. Laibson.** 1990. Personality and keratoconus. *CLAO J* **16**:62-4.
467. **Szczotka, L. B., J. T. Barr, and K. Zadnik.** 2001. A summary of the findings from the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. CLEK Study Group. *Optometry* **72**:574-84.
468. **Takacs, L., A. Csutak, E. Balazs, L. Modis Jr, and A. Berta.** 1999. Expression of betaig-h3 is lower than normal in keratoconus corneas but increases with scarring. *Cornea* **18**:599-605.
469. **Takahashi, A., K. Nakayasu, S. Okisaka, and A. Kanai.** 1990. [Quantitative analysis of collagen fiber in keratoconus]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* **94**:1068-73.
470. **Takano, Y., K. Fukagawa, S. Shimmura, K. Tsubota, Y. Oguchi, and H. Saito.** 1999. IL-4 regulates chemokine production induced by TNF-alpha in keratocytes and corneal epithelial cells. *Br J Ophthalmol* **83**:1074-6.

471. **Taliana, L., M. D. Evans, S. D. Dimitrijevič, and J. G. Steele.** 2000. Vitronectin or fibronectin is required for corneal fibroblast-seeded collagen gel contraction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **41**:103-9.
472. **Tam, E. S. and D. S. Rootman.** 2003. Comparison of central corneal thickness measurements by specular microscopy, ultrasound pachymetry, and ultrasound biomicroscopy. *J Cataract Refract Surg* **29**:1179-84.
473. **Tamayo Fernandez, G. E. and M. G. Serrano.** 2000. Early clinical experience using custom excimer laser ablations to treat irregular astigmatism. *J Cataract Refract Surg* **26**:1442-50.
474. **Tamayo, G. E. and M. G. Serrano.** 2003. Treatment of irregular astigmatism and keratoconus with the VISX C-CAP method. *Int Ophthalmol Clin* **43**:103-10.
475. **Tanabe, T., T. Oshika, A. Tomidokoro, S. Amano, S. Tanaka, T. Kuroda, N. Maeda, T. Tokunaga, and K. Miyata.** 2002. Standardized color-coded scales for anterior and posterior elevation maps of scanning slit corneal topography. *Ophthalmology* **109**:1298-302.
476. **Tang, Y. G., Y. S. Rabinowitz, K. D. Taylor, X. Li, M. Hu, Y. Picornell, and H. Yang.** 2005. Genomewide linkage scan in a multigeneration Caucasian pedigree identifies a novel locus for keratoconus on chromosome 5q14.3-q21.1. *Genet Med* **7**:397-405.
477. **Tasheva, E. S. and G. W. Conrad.** 2003. The UV responsive elements in the human mimecan promoter: a functional characterization. *Mol Vis* **9**:1-9.
478. **Thalasselis, A., H. F. Taie, J. Etchepareborda, and A. Selim.** 1988. Keratoconus, magnesium deficiency, type A behavior, and allergy. *Am J Optom Physiol Opt* **65**:499-505.
479. **Thalasselis, A. and H. F. Taie.** 1989. Thalasselis' syndrome and other theories on keratoconus. *J Am Optom Assoc* **60**:754-8.
480. **Thalasselis, A. and A. A. Selim.** 1991. Keratoconus-tetany-menopause: the new association. *Optom Vis Sci* **68**:357-63.
481. **Thalasselis, A. and J. Etchepareborda.** 2002. Recurrent keratoconus 40 years after keratoplasty. *Ophthalmic Physiol Opt* **22**:330-2.
482. **Tomidokoro, A., T. Oshika, S. Amano, S. Higaki, N. Maeda, and K. Miyata.** 2000. Changes in anterior and posterior corneal curvatures in keratoconus. *Ophthalmology* **107**:1328-32.

483. **Torres Munoz, I., F. Grizzi, C. Russo, F. I. Camesasca, N. Dioguardi, and P. Vinciguerra.** 2003. The role of amino acids in corneal stromal healing: a method for evaluating cellular density and extracellular matrix distribution. *J Refract Surg* **19**:S227-30.
484. **Totan, Y., I. F. Hepsen, O. Cekic, A. Gunduz, and E. Aydin.** 2001. Incidence of keratoconus in subjects with vernal keratoconjunctivitis: a videokeratographic study. *Ophthalmology* **108**:824-7.
485. **Toti, P., G. M. Tosi, C. Traversi, K. Schurfeld, C. Cardone, and A. Caporossi.** 2002. CD-34 stromal expression pattern in normal and altered human corneas. *Ophthalmology* **109**:1167-71.
486. **Touzeau, O., C. Allouch, V. Borderie, B. Ameline, P. Chastang, F. Bouzegeaou, and L. Laroche .** 2001. [Precision and reliability of Orbscan and ultrasonic pachymetry]. *J Fr Ophtalmol* **24**:912-21.
487. **Tsubota, K., Y. Mashima, H. Murata, N. Sato, and T. Ogata.** 1995. Corneal epithelium in keratoconus. *Cornea* **14**:77-83.
488. **Tsuchiya, S., M. Tanaka, H. Konomi, and T. Hayashi.** 1986. Distribution of specific collagen types and fibronectin in normal and keratoconus corneas. *Jpn J Ophthalmol* **30**:14-31.
489. **Tuft, S. J., L. C. Moodaley, W. M. Gregory, C. R. Davison, and R. J. Buckley.** 1994. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology* **101**:439-47.
490. **Tunc, Z., N. Deveci, B. Sener, and H. Bahcecioglu.** 2003. [Corneal ring segments (INTACS) for the treatment of asymmetrical astigmatism of the keratoconus. Follow-up after 2 years]. *J Fr Ophtalmol* **26**:824-30.
491. **Tuori, A., I. Virtanen, E. Aine, and H. Uusitalo.** 1997. The expression of tenascin and fibronectin in keratoconus, scarred and normal human cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **235**:222-9.
492. **Tuori, A., I. Virtanen, R. Uusitalo, and H. Uusitalo.** 1998. Lectin binding in normal, scarred, and keratoconus corneas. *Cornea* **17**:88-98.
493. **Tuori, A. J., I. Virtanen, E. Aine, R. Kalluri, J. H. Miner, and H. M. Uusitalo.** 1997. The immunohistochemical composition of corneal basement membrane in keratoconus. *Curr Eye Res* **16**:792-801.
494. **Tyynismaa, H., P. Sistonen, S. Tuupanen, T. Tervo, A. Dammert, T. Latvala, and T. Alitalo.** 2002. A locus for autosomal dominant keratoconus: linkage to 16q22.3-q23.1 in Finnish families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **43**:3160-4.

495. **Udar, N., M. C. Kenney, M. Chalukya, T. Anderson, L. Morales, D. Brown, A. Nesburn, and K. Small.** 2004. Keratoconus--no association with the transforming growth factor beta-induced gene in a cohort of American patients. *Cornea* **23**:13-7.
496. **Vajpayee, R. B., G. R. Snibson, and H. R. Taylor.** 1996. Association of keratoconus with granular corneal dystrophy. *Aust N Z J Ophthalmol* **24**:369-71.
497. **Vajpayee, R. B. and N. Sharma.** 1998. Association between anterior and posterior keratoconus. *Aust N Z J Ophthalmol* **26**:181-3.
498. **Valluri, S., J. B. Minkovitz, K. Budak, L. R. Essary, R. S. Walker, E. Chansue, G. M. Cabrera, D. D. Koch, and J. S. Pepose.** 1999. Comparative corneal topography and refractive variables in monozygotic and dizygotic twins. *Am J Ophthalmol* **127**:158-63.
499. **Vanathi, M., R. Tandon, N. Sharma, J. S. Titiyal, R. M. Pandey, and R. B. Vajpayee.** 2003. In-vivo slit scanning confocal microscopy of normal corneas in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol* **51**:225-30.
500. **Verin, P., P. Gendre, and B. Bertrand.** 1984. [2 cases of familial keratoconus]. *Bull Soc Ophtalmol Fr* **84**:951-2.
501. **Vij, N., L. Roberts, S. Joyce, and S. Chakravarti.** 2004. Lumican suppresses cell proliferation and aids Fas-Fas ligand mediated apoptosis: implications in the cornea. *Exp Eye Res* **78**:957-71.
502. **Vitale, S.** 2004. CLEK study reports on the quality of life. *Am J Ophthalmol* **138**:637-8.
503. **Vorkauf, W., M. Vorkauf, B. Nolle, and G. Duncker.** 1995. Adhesion molecules in normal and pathological corneas. An immunohistochemical study using monoclonal antibodies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **233**:209-19.
504. **Wachtmeister, L., S. O. Ingemansson, and E. Moller.** 1982. Atopy and HLA antigens in patients with keratoconus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **60**:113-22.
505. **Wang, D. A., H. Du, J. H. Jaggar, D. N. Brindley, G. J. Tigyi, and M. A. Watsky.** 2002. Injury-elicited differential transcriptional regulation of phospholipid growth factor receptors in the cornea. *Am J Physiol Cell Physiol* **283**:C1646-54.
506. **Wang, J., L. D. Carbone, and M. A. Watsky.** 2002. Receptor-mediated activation of a Cl(-) current by LPA and S1P in cultured corneal keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **43**:3202-8.

507. **Wang, J. C., T. J. Hufnagel, and D. F. Buxton.** 2003. Bilateral keratectasia after unilateral laser in situ keratomileusis: a retrospective diagnosis of ectatic corneal disorder. *J Cataract Refract Surg* **29**:2015-8.
508. **Wang, T. H. and H. S. Wang.** 1996. p53, apoptosis and human cancers. *J Formos Med Assoc* **95**:509-22.
509. **Wang, Y., Y. S. Rabinowitz, J. I. Rotter, and H. Yang.** 2000. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet* **93**:403-9.
510. **Watanabe, M., K. Nakayasu, M. Iwatsu, and A. Kanai.** 2001. [Endogenous substance P in corneal epithelial cells and keratocytes]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* **105**:603-7.
511. **Watanabe, M., K. Nakayasu, M. Iwatsu, and A. Kanai.** 2002. Endogenous substance P in corneal epithelial cells and keratocytes. *Jpn J Ophthalmol* **46**:616-20.
512. **Watsky, M. A.** 1995. Keratocyte gap junctional communication in normal and wounded rabbit corneas and human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **36**:2568-76.
513. **Watsky, M. A.** 1995. Lysophosphatidic acid, serum, and hyposmolarity activate Cl<sup>-</sup> currents in corneal keratocytes. *Am J Physiol* **269** :C1385-93.
514. **Watters, G. A. and H. Owens.** 1998. Evaluation of mild, moderate, and advanced keratoconus using ultrasound pachometry and the EyeSys videokeratoscope. *Optom Vis Sci* **75**:640-6.
515. **Wee, W. R., Z. Parandoosh, T. Sakamoto, M. Caton, M. Nova, and P. J. McDonnell.** 1996. Antiproliferative effect of basic fibroblast growth factor-saporin mitotoxin on keratocytes in culture. *Korean J Ophthalmol* **10**:1-7.
516. **Weed, K. H. and C. N. McGhee.** 1998. Referral patterns, treatment management and visual outcome in keratoconus. *Eye* **12 ( Pt 4)**:663-8.
517. **Weissman, B. A., M. Ehrlich, J. E. Levenson, and T. H. Pettit.** 1989. Four cases of keratoconus and posterior polymorphous corneal dystrophy. *Optom Vis Sci* **66**:243-6.
518. **Wen, Q., F. P. Diecke, P. Iserovich, K. Kuang, J. Sparrow, and J. Fischbarg.** 2001. Immunocytochemical localization of aquaporin-1 in bovine corneal endothelial cells and keratocytes. *Exp Biol Med (Maywood)* **226**:463-7.

519. **Weng, J., R. R. Mohan, Q. Li, and S. E. Wilson.** 1997. IL-1 upregulates keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor mRNA and protein production by cultured stromal fibroblast cells: interleukin-1 beta expression in the cornea. *Cornea* **16**:465-71.
520. **Wentz-Hunter, K., E. L. Cheng, J. Ueda, J. Sugar, and B. Y. Yue.** 2001. Keratocan expression is increased in the stroma of keratoconus corneas. *Mol Med* **7**:470-7.
521. **Whitelock, R. B., T. Fukuchi, L. Zhou, S. S. Twining, J. Sugar, R. S. Feder, and B. Y. Yue.** 1997. Cathepsin G, acid phosphatase, and alpha 1-proteinase inhibitor messenger RNA levels in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **38**:529-34.
522. **Whitelock, R. B., Y. Li, L. L. Zhou, J. Sugar, and B. Y. Yue.** 1997. Expression of transcription factors in keratoconus, a cornea-thinning disease. *Biochem Biophys Res Commun* **235**:253-8.
523. Whittaker, M. Ayscough A. Matrix Metalloproteinases and their inhibitors. *Celltransmissions* **17**(1), 4.
524. **Wilhelmus, K. R.** 1995. Keratoconus and progressive cone dystrophy. *Ophthalmologica* **209**:278-9.
525. **Williams, R.** 1987. Acquired posterior keratoconus. *Br J Ophthalmol* **71**:16-7.
526. **Wilson, S. E., Y. G. He, J. Weng, Q. Li, A. W. McDowall, M. Vital, and E. L. Chwang.** 1996. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res* **62**:325-7.
527. **Wilson, S. E., Q. Li, J. Weng, P. A. Barry-Lane, J. V. Jester, Q. Liang, and R. J. Wordinger.** 1996. The Fas-Fas ligand system and other modulators of apoptosis in the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **37**:1582-92.
528. **Wilson, S. E., J. J. Liu, and R. R. Mohan.** 1999. Stromal-epithelial interactions in the cornea. *Prog Retin Eye Res* **18**:293-309.
529. **Wilson, S. E. and R. Ambrosio Jr.** 2002. Sporadic diffuse lamellar keratitis (DLK) after LASIK. *Cornea* **21**:560-3.
530. **Wollensak, G., W. R. Green, and J. Temprano.** 2002. Keratoconus associated with corneal granular dystrophy in a patient of Italian origin. *Cornea* **21**:121-2.
531. **Wollensak, G., E. Spoerl, and T. Seiler.** 2003. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* **135**:620-7.

532. **Wollensak, G., E. Spoerl, M. Wilsch, and T. Seiler.** 2003. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg* **29**:1786-90.
533. **Wollensak, G., E. Sporl, F. Reber, L. Pillunat, and R. Funk.** 2003. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res* **35**:324-8.
534. **Wollensak, G., E. Spoerl, M. Wilsch, and T. Seiler.** 2004. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea* **23**:43-9.
535. **Wollensak, J. and E. Buddecke.** 1990. Biochemical studies on human corneal proteoglycans--a comparison of normal and keratoconic eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **228**:517-23.
536. **Wong, A. C., C. C. Wong, N. S. Yuen, and S. P. Hui.** 2002. Correlational study of central corneal thickness measurements on Hong Kong Chinese using optical coherence tomography, Orbscan and ultrasound pachymetry. *Eye* **16**:715-21.
537. **Woodward, E. G.** 1981. Keratoconus: maternal age and social class. *Br J Ophthalmol* **65**:104-7.
538. **Woodward, E. G. and M. T. Morris.** 1990. Joint hypermobility in keratoconus. *Ophthalmic Physiol Opt* **10**:360-2.
539. **Wu, K. Y., S. J. Hong, H. T. Huang, C. P. Lin, and C. W. Chen.** 1999. Toxic effects of mitomycin-C on cultured corneal keratocytes and endothelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* **15**:401-11.
540. **Wu, K. Y., S. J. Hong, H. Z. Wang, C. P. Lin, and Y. H. Lai.** 2001. Induction of cellular toxicity in cultured porcine corneal keratocytes by endothelin-1. *J Ocul Pharmacol Ther* **17**:449-60.
541. **Xu, H. Z., S. Z. Liu, and X. B. Xia.** 2002. [mRNA expression of transforming growth factor-beta 1 in the cornea after photorefractive keratectomy in rabbits]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* **27**:23-5.
542. **Yagci, A., O. Uretmen, S. Egrilmez, U. Gunenc, and T. Kusbeci.** 2001. Keratoconus and Fuchs' heterochromic iridocyclitis: a coincidence or a defect during embryogenesis? *Eur J Ophthalmol* **11**:73-6.
543. **Yamamoto, K., P. M. Ladage, D. H. Ren, L. Li, W. M. Petroll, J. V. Jester, and H. D. Cavanagh.** 2001. Bcl-2 expression in the human cornea. *Exp Eye Res* **73**:247-55.

544. **Yan, X. and P. Rong.** 2002. [Influence on human keratocyte proliferation by cationic liposome mediated transfer of p21 WAF1]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* **38**:103-7.
545. **Yaylali, V., S. C. Kaufman, and H. W. Thompson.** 1997. Corneal thickness measurements with the Orbscan Topography System and ultrasonic pachymetry. *J Cataract Refract Surg* **23**:1345-50.
546. **Ye, H. Q., M. Maeda, F. S. Yu, and D. T. Azar.** 2000. Differential expression of MT1-MMP (MMP-14) and collagenase III (MMP-13) genes in normal and wounded rat corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **41**:2894-9.
547. **Yeniad, B., B. Yigit, H. Issever, and L. Kozer Bilgin.** 2003. Effects of contact lenses on corneal thickness and corneal curvature during usage. *Eye Contact Lens* **29**:223-9.
548. **Yolton, D. P.** 1983. Calcium: II. Role in keratoconus. *J Am Optom Assoc* **54**:135-8.
549. **Yue, B. Y., J. Sugar, and K. Benveniste.** 1984. Heterogeneity in keratoconus: possible biochemical basis. *Proc Soc Exp Biol Med* **175**:336-41.
550. **Yue, B. Y., J. Sugar, and K. Benveniste.** 1985. RNA metabolism in cultures of corneal stromal cells from patients with keratoconus. *Proc Soc Exp Biol Med* **178**:126-32.
551. **Zabala, M. and E. A. Archila.** 1988. Corneal sensitivity and topogometry in keratoconus. *CLAO J* **14**:210-2.
552. **Zadnik, K., M. J. Mannis, and C. A. Johnson.** 1984. An analysis of contrast sensitivity in identical twins with keratoconus. *Cornea* **3**:99-103.
553. **Zadnik, K., M. J. Mannis, C. A. Johnson, and D. Rich.** 1987. Rapid contrast sensitivity assessment in keratoconus. *Am J Optom Physiol Opt* **64**:693-7.
554. **Zadnik, K., J. T. Barr, M. O. Gordon, and T. B. Edrington.** 1996. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Cornea* **15**:139-46.
555. **Zadnik, K., J. T. Barr, T. B. Edrington, D. F. Everett, M. Jameson, T. T. McMahon, J. A. Shin, J. L. Sterling, H. Wagner, and M. O. Gordon.** 1998. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **39**:2537-46.

556. **Zadnik, K., J. T. Barr, T. B. Edrington, J. J. Nichols, B. S. Wilson, K. Siegmund, and M. O. Gordon.** 2000. Corneal scarring and vision in keratoconus: a baseline report from the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea* **19**:804-12.
557. **Zadnik, K., K. Steger-May, B. A. Fink, C. E. Joslin, J. J. Nichols, C. E. Rosenstiel, J. A. Tyler, J. A. Yu, T. W. Raasch, and K. B. Schechtman.** 2002. Between-eye asymmetry in keratoconus. *Cornea* **21**:671-9.
558. **Zarnowski, T., D. Haszcz, and Z. Zagorski.** 1997. [Corneal topography of keratoconus]. *Klin Oczna* **99**:21-4.
559. **Zghal, I., J. J. Saragoussi, J. Cotinat, G. Renard, and Y. Pouliquen.** 1997. [Quantitative topographic detection of keratoconus in the contralateral eye in clinically unilateral keratoconus. Apropos of 5 cases]. *J Fr Ophtalmol* **20**:284-91.
560. **Zhang, M. C., B. Li, Y. H. Hu, and H. Yan.** 2003. [Interferon alpha-2b inhibits rabbit corneal haze induced by PRK]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* **39**:146-9.
561. **Zhao, G., C. Wang, W. Sun, W. Zhang, Y. Li, H. Sheng, and T. Liang.** 2002. The expression of protein betaig-h3 inducible by transforming growth factor-beta in keratoconus and normal cornea. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* **38**:419-21.
562. **Zhao, G., C. Wang, W. Sun, W. Zhang, Y. Li, H. Sheng, and T. Liang.** 2002. Expression of betaig-h3 in keratoconus and normal cornea. *Chin Med J (Engl)* **115**:1401-4.
563. **Zhao, J., T. Nagasaki, and D. M. Maurice.** 2001. Role of tears in keratocyte loss after epithelial removal in mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **42**:1743-9.
564. **Zhao, J. and T. Nagasaki.** 2003. Lacrimal gland as the major source of mouse tear factors that are cytotoxic to corneal keratocytes. *Exp Eye Res* **77**:297-304.
565. **Zhou, L., J. Sugar, and B. Y. Yue.** 1996. Normal lysosomal enzyme staining in skin tissues of patients with keratoconus. *Cornea* **15**:409-13.
566. **Zhou, L., B. Y. Yue, S. S. Twining, J. Sugar, and R. S. Feder.** 1996. Expression of wound healing and stress-related proteins in keratoconus corneas. *Curr Eye Res* **15**:1124-31.
567. **Zhou, L., S. Sawaguchi, S. S. Twining, J. Sugar, R. S. Feder, and B. Y. Yue.** 1998. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **39**:1117-24.

568. **Zhu, S. N., B. Nolle, and G. Duncker.** 1997. Expression of adhesion molecule CD44 on human corneas. *Br J Ophthalmol* **81**:80-4.
569. **Ziangirova, G. G., O. V. Antonova, and A. A. Kasparov.** 1998. [The role of the mast cells of the conjunctiva in the intercellular interactions in keratoconus and epithelial-endothelial corneal dystrophy]. *Vestn Oftalmol* **114**:48-51.
570. **Ziangirova, G. G. and O. V. Antonova.** 2002. [The causes of necrobiosis and apoptosis of corneal epithelial cells during primary acquired keratoconus]. *Izv Akad Nauk Ser Biol* 1517-21.
571. **Zieske, J. D., S. R. Guimaraes, and A. E. Hutcheon.** 2001. Kinetics of keratocyte proliferation in response to epithelial debridement. *Exp Eye Res* **72**:33-9.

**Annexe 1**

**Affiches de recrutement**

# Sujets Recherchés

## Étude in vivo des kératocytes de cornées kératocôniques au microscope confocal

Nous sommes à la recherche de sujets souffrant de kératocône et normaux pour une étude.

### Critères d'éligibilité

- 1) Être âgé(e) de 18 à 50 ans et apte à donner un consentement légal
- 2) Être capable de se concentrer afin de retenir les mouvements oculaires durant les manipulations
- 3) Être atteint de kératocône dans au moins un œil ou ne souffrir d'aucune affection cornéenne

### Critères d'exclusion

- 1) allergies aux anesthésiques topiques oculaires
- 2) infection à la cornée ou à l'œil
- 3) Épilepsie
- 4) nervosité excessive limitant la concentration nécessaire au maintien de l'ouverture palpébrale requise durant l'examen

Une rémunération de 10\$ par séance vous sera accordée.

1 séance de 30 à 45 minutes sera nécessaire.

Pour de plus amples informations, veuillez communiquer avec

Patrick Simard OD

Tél. [REDACTED] [REDACTED]

# Sujets Recherchés

## **Étude in vivo des kératocytes de cornées kératocôniques au microscope confocal**

Nous sommes à la recherche de sujets normaux pour une étude.

### Critères d'éligibilité

- 1) Être âgé(e) de 18 à 50 ans et apte à donner un consentement légal
- 2) Être capable de se concentrer afin de retenir les mouvements oculaires durant les manipulations

### Critères d'exclusion

- 1) allergies aux anesthésiques topiques oculaires
- 2) infection à la cornée ou à l'œil
- 3) Épilepsie
- 4) nervosité excessive limitant la concentration nécessaire au maintien de l'ouverture palpébrale requise durant l'examen

Une rémunération de 20\$ par séance vous sera accordée.

Pour de plus amples informations, veuillez communiquer avec

Patrick Simard OD

Tél. [REDACTED] [REDACTED]

**Annexe 2**

**Demande au comité d'éthique et**

**formulaire de consentement**

**Titre de l'étude :** # dossier 568  
Étude in vivo des kératocytes de cornées kératocôniques au microscope confocal  
Chercheur responsable :  
Claude Giasson O.D. Ph. D.  
Professeur agrégé,  
École d'Optométrie  
Université de Montréal  
Tél : 343-5946 télécopieur : 343-2382

Collaborateur :

Patrick Simard O.D. étudiant en maîtrise en science de la vision  
École d'optométrie

Article I. Université de Montréal

## ***Introduction***

Le kératocône est la plus commune des dystrophies induisant une ectasie de la cornée. Selon le « National Keratoconus Institute », l'incidence de cette maladie serait de un sur 2000. Le kératocône est caractérisé par un amincissement progressif du stroma cornéen et une ectasie de la cornée progressant sur plusieurs décades. Cette maladie débute généralement dans une période très productive de la vie des patients, la vingtaine. Ce processus non-inflammatoire habituellement bilatéral induit de la myopie et de l'astigmatisme irrégulier limitant ainsi la correction à l'aide de lentilles ophtalmiques. Dans plusieurs cas, la vision doit être améliorée avec le port de lentilles cornéennes perméables aux gaz. Plusieurs cas avancés nécessitent une greffe de cornée. Mamalis et col.<sup>1</sup> rapportent que le kératocône serait la cause la plus fréquente de greffes cornéennes. Il est donc important de connaître et de comprendre les mécanismes qui contribuent à l'évolution de cette maladie.

Malheureusement, la cause exacte de cette anomalie reste inconnu.<sup>2</sup> L'étiologie du kératocône serait probablement multifactorielle en plus d'une origine génétique<sup>7,8</sup> puisque des associations avec l'atopie, le syndrome de Down, le port de lentilles cornéennes, l'amaurose congénitale de Leber et les allergies ont été décrites. De nombreuses hypothèses ont été proposées : une augmentation de l'expression des enzymes lysosomiales, une diminution de l'activité des inhibiteurs des enzymes protéolytiques ou le frottement des yeux chez les patients atteints d'atopie.

L'amincissement et l'ectasie suggère une dégradation de la matrice extracellulaire et une perte cellulaire dans le stroma cornéen. Deux études<sup>3,4</sup> ont démontré qu'un phénomène d'apoptose se produisait chez les cornées des patients kératocôniques. L'apoptose des principales cellules du stroma cornéen, les kératocytes,

est une mort programmée. Toutefois, ces études ont été réalisées par des techniques de fluorescence chez des boutons cornéens analysés ex vivo après des greffes cornéennes.

Grâce à l'avènement du microscope confocal en clinique oculaire, il est maintenant possible d'observer les kératocytes et les structures du stroma cornéen in vivo. Je me propose donc d'étudier les kératocytes chez des patients kératocôniques. Une seule étude jusqu'à présent a été publiée sur le sujet.<sup>5</sup> Cette étude s'est intéressée uniquement aux changements morphologiques des kératocytes cornéens de 12 sujets avec kératocône sans estimer les densités cellulaires. La conclusion de cette étude est que les changements pathologiques des cornées kératocôniques in vivo avec le microscope confocal sont observables. Le présent travail entend obtenir des données quantitatives sur la densité des kératocytes et des cellules de l'épithélium et de l'endothélium de cornée de sujet avec kératocône.

#### **Buts et objectifs de l'étude :**

- 1) Comparer les changements morphologiques observés dans toute l'épaisseur de la cornée entre les sujets normaux et les sujets kératocôniques.
- 2) Comparer les densités de kératocytes dans le stroma antérieur, le stroma moyen et le stroma postérieur en zone cornéenne centrale entre les sujets normaux et les sujets kératocôniques.
- 3) Comparer les densités de kératocytes dans le stroma antérieur, le stroma moyen et le stroma postérieur 3 mm en inférieur, 3 mm en temporal, 3 mm en nasale et 3 mm en supérieur entre les 2 groupes.
- 4) Comparer les densités endothéliale et épithéliale en zone centrale entre les 2 groupes.
- 5) Évaluer s'il existe une corrélation entre les densités de l'œil droit et de l'œil gauche.

#### **Raison d'être de l'étude**

La présente étude est nécessaire à l'avancement des connaissances scientifiques sur le kératocône. En effet, l'étude permettra de mieux évaluer le rôle des kératocytes dans la pathophysiologie du kératocône. Une comparaison sera effectuée entre des sujets normaux et d'autres atteints de kératocône au niveau des paramètres préalablement mentionnés. Une diminution ou une stabilité des densités de kératocytes à différentes positions dans les cornées atteintes permettrait de déterminer si le kératocône est une maladie régionale ou globale. De plus, l'évaluation de la diminution des densités en fonction de l'âge permettra de mieux prédire l'évolution de la maladie. Ainsi, les patients atteints pourront avoir de meilleurs soins par une meilleure compréhension de la maladie.

## Revue sommaire de la littérature

Une revue de la littérature permet de constater que les articles publiés sur la microscopie confocale sont de plus en plus nombreux. Plusieurs études effectuées sur des cornées normales montrent les nouvelles possibilités offertes par le microscope confocal. Patel et col.<sup>6,9</sup> ont évalué la densité de kératocytes et l'épaisseur cornéenne chez 70 sujets humains à l'aide d'une méthode qu'ils avaient préalablement testée chez des lapins. Les résultats obtenus chez les humains donnent une densité totale de kératocytes en zone centrale de  $20\,522 \pm 2981$  cellules/mm<sup>3</sup>. Ils ont également calculer la densité de kératocytes dans le stroma antérieur, moyen et postérieur ; ils découvrent que la densité est plus élevée dans le stroma antérieur et diminue graduellement jusqu'au stroma postérieur. Dans le stroma postérieur plus spécifiquement, la densité de kératocytes est la plus élevée antérieurement à la membrane de Descemet même s'il existe une diminution graduelle dans l'axe antéro-postérieur. De plus, il existe une corrélation entre la densité totale du stroma et l'âge; la densité diminue de 0,45 % par année. L'épaisseur de la cornée en zone centrale a été évaluée à  $563 \pm 31,1$  µm et l'épaisseur épithéliale à  $48,6 \pm 5,1$  µm. La méthode utilisée par Patel et col. a été validée en comparant les densités de kératocytes de 3 cornées mesurées avec l'ancienne méthode histologique puis avec le microscope confocal. D'autres auteurs trouvent des résultats similaires avec quelques différences. Mustonen et col.<sup>10</sup> obtiennent les mêmes conclusions mais n'ont pas trouvé de corrélation entre la densité totale et l'âge des sujets. Hollingsworth et col.<sup>11</sup> confirment les résultats de Patel et col. en démontrant une diminution de la densité des kératocytes avec l'âge. Il existe donc plusieurs données disponibles chez les cornées normales auxquelles les résultats du présent projet de recherche pourront être comparées.

Le microscope confocal cornéen prend des images par focalisation successive de l'endothélium cornéen vers l'épithélium cornéen. La lumière utilisée est exempte d'infrarouges et d'ultraviolets grâce à des filtres afin de minimiser les risques pour le patient<sup>12</sup>. Une succession allant jusqu'à 350 images à des intervalles pré sélectionnés de 3 à 10 µm est ainsi prise. Les images peuvent par la suite être analysées pour calculer les densités cellulaires selon la région d'intérêt du stroma. De plus, il est possible de visualiser certaines structures comme les plexus nerveux. L'analyse de l'intensité des pics d'intensité à l'aide du CMTF<sup>13,14</sup> (confocal microscopy through focusing) permet de déterminer l'épaisseur cornéenne. De plus, l'appareil est doté d'un logiciel permettant de calculer la densité endothéliale. Toutes les études antérieures mentionnées<sup>6,9,10,11</sup> ont été réalisées avec des microscopes confocaux d'ancienne génération. L'instrument disponible à l'École d'Optométrie de l'Université de Montréal, le ConfoScan 2, est plus performant et plus informatisé que le Tomey Confoscan et le Tandem Confoscan. Malgré tout, les chercheurs mentionnés s'entendent sur le fait que les micromouvements oculaires embrouillent certaines images près de l'endothélium ce qui nécessite une quantité importante d'images recueillies afin de pouvoir rendre des résultats concluants.

Dans le présent projet de recherche, le topographe cornéen Orbscan sera utilisé afin de classer les kératocônes selon la courbure moyenne de la cornée. Suite au mouvement de balayage d'une raie lumineuse, l'épaisseur de la cornée est déterminée par triangulation des réflexions des surfaces antérieures et postérieures de la cornée. Le balayage permet de déterminer l'épaisseur de la cornée et les courbures antérieures et postérieures de la cornée en une multitude de points et d'élaborer une carte topographique de la profondeur de la cornée. Ainsi, une corrélation possible entre les courbures et l'épaisseur de la cornée avec la densité de kératocytes pourra être évaluée.

### **Expérimentation :**

Le recrutement des sujets kératocôniques et normaux se fera parmi la population clinique de la Clinique Universitaire de la Vision sur une base volontaire. Les sujets seront âgés entre 20 et 50 ans afin d'avoir des sujets adultes pouvant signer eux-mêmes le formulaire de consentement et d'avoir des cornées dont les kératocônes ne sont pas trop avancés. L'étude comportera 2 groupes : les sujets kératocôniques et les sujets normaux. Un petit formulaire (feuille de données cliniques) où sera consigné l'âge, le sexe, les antécédents oculaires et systémiques, le nombre d'années écoulées depuis le diagnostic de kératocône, le type de lentilles cornéennes portées, le nombre d'année de port de lentilles cornéennes, l'heure de début et de fin permettra d'assurer qu'un minimum de variable ou condition ne viendra influencer les résultats. L'étude propose de paier les sujets selon ces paramètres. Ces informations seront conservées dans des dossiers qui seront archivés pendant 5 ans avant d'être détruits.

### **Manipulations :**

Une fois que le sujet a accepté de participer à ce projet de recherche, il sera d'abord examiné avec le biomicroscope afin de s'assurer de l'absence ou de la présence de signes cliniques du kératocône. Un amincissement de l'épaisseur de la cornée peut être présent. Le signe de Munson est une déformation de la paupière inférieure lors du regard en bas causé par la cornée ectasiée. Les stries de Vogt sont des plis situés dans le stroma postérieur. L'anneau de Fleischer est constitué de dépôts ferreux dans l'épithélium autour du cône. Les Hydrops cornéens résultent d'une rupture de la membrane de Descemet provoquant une fuite d'humeur aqueuse dans le stroma et l'épithélium. Il en résulte des cicatrices cornéennes une fois la cornée guérie.

La mesure de la topographie cornéenne sera ensuite effectuée à l'aide de l'Orbscan<sup>tm</sup> comme première mesure étant donné que l'utilisation de gouttes anesthésiantes et le léger contact des autres appareils pourrait induire une erreur de mesure. Le sujet appuie son front sur une bande de nylon et une seconde bande de velcro<sup>tm</sup> maintient la tête immobile durant la mesure. Le sujet doit fixer une cible lumineuse de faible intensité pendant qu'un système de caméra enregistre les résultats. Une série de deux mesures par œil sera prise afin de s'assurer de la reproductibilité des résultats.

Le sujet se déplacera ensuite au microscope confocal. Une goutte d'anesthésique topique sera instillée dans chaque œil avant la prise des données. Les points lacrymaux seront maintenus bloqués par pression manuelle afin de réduire l'absorption systémique du médicament. Cet instrument est composé d'un appui-front et appui-menton et exige du sujet de fixer une cible lumineuse située à l'intérieur du microscope pour prendre une mesure de la cornée centrale. La manœuvre sera reprise à chacune des régions mesurées ; en position supérieure, inférieure, nasale et temporale. L'application d'un gel sur l'objectif du microscope permet un interface optique entre la cornée et cet objectif. Il n'y a donc pas de contact direct entre l'objectif et la cornée, mais plutôt entre le gel et la cornée. Ce gel contient du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation et peut provoquer un léger inconfort chez les sujets. De plus, la sensation de froid accompagnant cette substance pourrait entraîner un mouvement de recul du sujet si celui-ci n'était pas anesthésié. Il faut mentionner que le microscope confocal présente un éclairage composé de lumières oscillantes. Tous les sujets souffrant d'épilepsie seront éliminés de l'étude afin de réduire le risque d'occurrence d'une situation d'urgence.

Les gouttes anesthésiques n'ayant aucun effet sur les mécanismes d'accommodation ou de dilatation pupillaire, aucune tâche visuelle ne devrait être perturbée. Par contre, l'insensibilité cornéenne induite nécessite la recommandation au sujet d'éviter de se frotter les yeux avec vigueur car cela pourrait entraîner des érosions cornéennes qui pourraient être inconfortables lorsque la sensibilité reviendra dans les 30 minutes suivant l'instillation des dernières gouttes. De plus, les yeux des patients seront rincés avec une solution saline stérile utilisée en lentilles cornéennes après l'expérience afin d'enlever le gel et l'anesthésique résiduel.

Malgré le peu de risque, les cornées seront vérifiées au biomicroscope avec l'aide d'un colorant diagnostique afin de s'assurer de l'intégrité de l'épithélium cornéen. Des lubrifiants oculaires (larmes artificielles) sans agent de conservation seront remis aux sujets afin de réduire, si nécessaire, la sensation d'inconfort qui pourrait suivre l'anesthésie. Ces tests sont exécutés régulièrement par les chercheurs qui sont membres en règle de l'Ordre des Optométristes du Québec.

Les sujets seront ensuite invités à repasser un nouvel examen identique lors d'une visite ultérieure à la même heure que la précédente pour s'assurer de la répétitivité des résultats et d'éliminer une contamination possible provenant des variations diurnes normales.

## Précisions concernant les mesures prises durant l'expérience de Patrick Simard

Les mesures seront exécutées sur les deux yeux

	Topographe Orbscan	Microscope Confocal
Zone centrale œil droit	2 balayages	2 mesures de balayage à chaque visite
Zone centrale œil gauche	2 balayages	2 mesures
Inférieur 3 mm œil droit	Mesure prise dans la base de données du balayage.	2 mesures
Inférieur 3 mm œil gauche	Mesure prise dans la base de données du balayage.	2 mesures
Nasale 3 mm œil droit	Mesure prise dans la base de données du balayage.	2 mesures
Nasale 3 mm œil gauche	Mesure prise dans la base de données du balayage.	2 mesures
Supérieur 3 mm œil droit	Mesure prise dans la base de données du balayage.	2 mesures
Supérieur 3 mm œil gauche	Mesure prise dans la base de données du balayage.	2 mesures
Temporal 3 mm œil droit	Mesure prise dans la base de données du balayage.	2 mesures
Temporal 3 mm œil gauche	Mesure prise dans la base de données du balayage.	2 mesures

À la microscopie confocale, il y aura donc la prise de 10 mesures par œil par visite pour un total de 20 pour les deux yeux à chaque visite. Il faut prévoir environ 2 minutes par prise de mesure.

Une analyse de variance sera effectuée tenant compte des sujets, instrument, méthode et position de mesure. Le paramètre analysé sera la densité cellulaire de kératocytes.

### **Mesures expérimentales**

Les densités cellulaires de kératocytes seront évaluées par la méthode utilisée par Patel et col<sup>6</sup>. Le stroma sera divisé en 5 régions selon l'épaisseur totale du stroma : 10% antérieur, 11% à 33%, 34% à 66%, 67% à 89% et les 10% postérieur. Deux photos seront choisies pour leur clarté dans chaque région afin de calculer manuellement le nombre de cellules sur chaque photo. Deux calculateurs indépendants calculeront le nombre de cellules sur chaque photo. Les résultats seront comparés entre les 2 calculateurs afin de s'assurer de l'objectivité du processus. Par convention, les cellules touchant le cadre supérieur et le cadre du côté droit de la photo ne seront pas comptabilisées. Les pics d'intensité lumineuse seront analysés lors des mesures afin de s'assurer que le patient n'a pas bougé les yeux ce qui pourrait fausser les mesures d'épaisseur.

### **Taille des échantillons**

L'étude prévoit utiliser au moins 30 patients par groupe d'âge semblable ( 30 normaux et 30 kératocôniques), soit un minimum de 60 patients pour toute l'étude. Ce nombre devrait être suffisant pour détecter une différence de 10% en densité de kératocytes à un niveau de confiance de 95%. Pour maintenir l'indépendance entre les mesures, les mesures recueillies dans l'œil droit seront évaluées ensemble et les données de l'œil gauche ensemble chez tous les sujets. Les sujets et les témoins auront un âge semblable. Des analyses de variances permettront de vérifier la reproductibilité et la puissance des tests effectués.

- 1) Mamalis N, Anderson CW, Kreisler KR, Lundergan MK, Olson RJ. Changing trends in the indications for penetrating keratoplasty. Arch. Ophthalmol. 1992; 110:1409-11
- 2) Rabinowitz YS. Keratoconus. Survey Ophthalmol. 1998; 42 297-319
- 3) Kim Woo-Jung, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE, Keratocyte Apoptosis Associated with keratoconus. Exp. Eye Res.; 1999: 69 475-481
- 4) Kaldawy RM, Wagner Janet, Ching Steven, Seigel GM, Evidence of Apoptotic Cell Death in Keratoconus. Cornea; 2002: 21(2) 206-209
- 5) Wygledowska-Promienska D, Rokita-Wala I, Gierek-Ciaciura S, Piatek-Koronowska G, The alterations in corneal structure at III/IV stage of keratoconus by means of confocal microscopy and ultrasound biomicroscopy before penetrating keratoplasty. Klinika Oczna. 1999; 101(6): 427-32
- 6) Patel Sanjay V, McLaren Jay W, Hodge David O, Bourne William M, Normal human keratocyte density and corneal thickness measurement by using confocal microscopy In vivo. IOVS; 2001: 42(2) 333-39

- 7) Ihalainen A. Clinical and epidemiological features of keratoconus: genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. Acta Ophthalmol. 1986; 178:1-64
- 8) Rabinowitz YS, Zu H, Yang Y, Wang J, Rotter S, Pulst S. Keratoconus. Further gene linkage studies on chromosome 21. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41(Suppl.) : 2863
- 9) Patel Sanjay V, McLaren Jay W, Camp Jon J, Nelson Leif R, Bourne William M, Automated Quantification of Keratocyte Density by Using Confocal Microscopy In vivo. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999; 40 (2) :320-326
- 10) Mustonen RK, McDonald MB, Srivannaboon Sabong, Tan Alnette L, Doubrava Mark W, Kim Christian K, Normal Human Corneal Cell Populations Evaluated by In Vivo Scanning Slit Confocal Microscopy. Cornea 1998; 17(5):485- 492
- 11) Hollingsworth JO, Perez-Gomez Imma, Mutalib Haliza Abdul, Efron Nathan, A Population Study of the Normal Cornea using In Vivo, Slit-Scanning Confocal Microscope. Optometry and Vision Science 2001; 78(10):706-711
- 12) Nidek technologies : Confoscan2 operator's manual
- 13) Moller-Pedersen T, Vogel M, Li HF, Petroll WM, Cavanagh HD, Jester JV. Quantification of stromal thinning, epithelial thickness, and corneal haze after photorefractive keratectomy using in vivo confocal microscopy. Ophthalmology 1997; 104: 360-368
- 14) Li HF, Petroll WM, Moller-Pedersen T, Maurer JK, Cavanagh HD, Jester JV. Epithelial and corneal thickness measurements by in vivo confocal microscopy through focusing (CMTF). Curr Eye Res. 1997; 16: 214-221

**Annexe: Discussion sur les aspects éthiques du projet**  
**Article II.**

**1) *Étude in vivo des kératocytes de cornées kératocôniques au microscope confocal***

Période d'applicabilité de la demande: juin 2002 jusqu'à juin 2004.

Patrick Simard OD est responsable de la cueillette des données et des tests exécutés auprès des patients. . Claude Giasson OD, PhD, le directeur de l'étudiant, est le principal collaborateur de ce projet. Voici leurs coordonnées :

<i>Chercheurs</i>	
Claude Giasson, OD, PhD Professeur agrégé Physiologiste cornéen École d'optométrie, UM Pavillon Jean-Brillant (260-39) tél. : (514) 343-5946 [REDACTED]	Patrick Simard Étudiant en Maîtrise en sciences de la Vision 3850-11 Côte Ste-Catherine Montréal, H3T 1E3 tél. : (514) 341-6074 Labo (514) 343-6111 (4157) [REDACTED]

**Site de l'étude**

Les sujets seront vus en consultation à la clinique universitaire de la vision de l'École d'optométrie et au laboratoire de physiologie cornéenne au deuxième étage du même édifice (3744 Jean-Brillant, 260-1)

**Aspects méthodologiques**

Les procédures exécutées sur les sujets sont utilisées habituellement en clinique, sauf pour le microscope confocal cornéen qui est un instrument nouvellement développé et utilisé uniquement en recherche. Les chercheurs ont reçu un entraînement approprié du fabricant et ont eu l'occasion de pratiquer la manipulation de l'instrument. Voici dans le détail les instruments utilisés:

- a) L'Orbscan, topographe qui photographie les faces avant et arrière de la cornée, et qui détermine un profil d'épaisseur de la cornée. Cet appareil ne nécessite aucun contact avec l'œil. Le sujet doit s'appuyer contre l'instrument tout en demeurant immobile alors qu'un éclair lumineux permet de photographier l'œil. Ces éclairs lumineux qui peuvent éblouir le sujet de façon passagère sont sans danger.
- b) Le microscope confocal enregistre une série d'images numériques dans des plans successifs couvrant toute l'épaisseur de la cornée in vivo de l'arrière vers l'avant. Dans ce dernier cas, l'objectif\* touche la surface de l'œil préalablement insensibilisée par une goutte d'anesthésique topique. Cette procédure est sans danger.

\* L'objectif est désinfecté selon les recommandations des fabricants : trempage de 10 minutes dans une solution d'alcool isopropylique (70%), suivi d'un rinçage avec une solution saline stérile.

### **Méthodes de sélection des sujets**

Les sujets seront recrutés à la Clinique Universitaire de la Vision sur une base volontaire à l'aide d'affiche expliquant les buts et objectifs de l'étude. Les critères d'inclusion suivants leur permettront de participer à cette expérience à condition que les critères d'exclusions décrits plus bas ne les éliminent.

Critères d'inclusion :

- 1) Être âgé d'au moins 18 ans et apte à donner un consentement légal
- 2) Présenter une condition oculaire pouvant entraîner un amincissement de la cornée nommé kératocône (groupe expérimental)
- 3) Présenter une condition cornéenne normale (groupe témoin)

Critères d'exclusion :

- 1) allergies aux anesthésiques topiques oculaires
- 2) infection à la cornée ou à l'œil
- 3) maladie, dégénérescence ou dystrophie cornéenne autre que le kératocône
- 4) nervosité excessive limitant la concentration nécessaire au maintien de l'ouverture palpébrale requise durant l'examen
- 5) patients épileptiques

### **Taille des échantillons**

L'étude prévoit utiliser au moins 30 patients par groupe d'âge semblable (30 normaux et 30 kératocôniques), soit un minimum de 60 patients pour toute l'étude. Ce nombre devrait être suffisant pour détecter une différence de 10% en densité de kératocytes à un niveau de confiance de 95%. Pour maintenir l'indépendance entre les mesures, les mesures recueillies dans l'œil droit seront évaluées ensemble et les données de l'œil gauche ensemble chez tous les sujets. Des analyses de variances permettront de vérifier la reproductibilité et la puissance des tests effectués.

### **Processus garantissant la confidentialité des sujets.**

- Toutes les données seront conservées dans des fichiers où les patients ne seront identifiés que par un code. Seuls les chercheurs principaux auront accès au code permettant d'identifier les participants. Les images codées seront conservées sur un ordinateur dans une salle à accès réservé aux participants de cette étude.

- Les données utilisées dans les publications découlant de ce travail seront des moyennes statistiques des résultats individuels obtenus. En conséquence, les sujets ne pourront être identifiés. Si un tracé individuel était présenté, un numéro serait assigné au sujet.
- Le dossier du participant demeurera confidentiel. Les dossiers optométriques demeurent à la clinique de l'École d'optométrie. Les données extraites de ce dossier ainsi que les images ne seront utilisées que sous forme d'un code anonyme, auquel seuls les chercheurs principaux auront accès.

### **Processus pour obtenir un consentement éclairé des sujets**

- Chaque sujet volontaire est informé de la nature et de la quantité des tests à exécuter. Il lit un feuillet de renseignements aux participants qui décrit les tests exécutés et reçoit des explications verbales afin de compléter l'information.
- Tout sujet peut se retirer de l'expérience en tout temps durant l'expérimentation et pour quelque motif que ce soit, sans conséquence sur la qualité des soins que sa condition nécessiterait.
- Le sujet satisfait des explications des diverses procédures et qui accepte de participer à l'étude signe le formulaire de consentement qu'il remet aux chercheurs. Il en conserve une copie.

### **Processus pour renseigner le sujet avant, pendant et après l'expérimentation.**

- Chaque sujet reçoit une explication écrite par le biais du formulaire de consentement et une explication verbale des procédures utilisées dans l'étude.
- Le formulaire de consentement décrit la possibilité d'apparition d'un flou transitoire de la vision, relié à l'application de la sonde sur la cornée lors de la mesure de l'épaisseur cornéenne ou encore d'un inconfort oculaire relié à l'application d'un anesthésique topique. Il est également informé de la possibilité de picotements ou de brûlements aux yeux.
- Une observation attentive des réactions du sujet durant les tests permet d'assurer son confort et de préparer toute intervention requise en cas d'urgence.
- Les sujets sont invités à informer immédiatement les expérimentateurs de tout inconfort ou raison les empêchant de continuer l'expérience.
- Après l'expérience, les sujets sont examinés au biomicroscope et sont avisés de toute condition pouvant leur occasionner de l'inconfort dans les heures suivant les procédures.

### **Processus pour contrôler et minimiser les risques**

- Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis afin de minimiser les risques de dommages à l'œil, tout en assurant une validité optimale des résultats.
- Cette utilisation des instruments et des techniques ne représente pas de risque significatif. L'utilisation d'anesthésique topique afin de mesurer l'épaisseur cornéenne peut entraîner d'occasionnelles altérations transitoires de l'épithélium de la cornée. Ces défauts sont réparés dans les heures qui suivent.
- La cornée des sujets sera anesthésiée, ce qui contribuera à réduire l'appréhension des sujets.
  - L'objectif du microscope confocal de type contact sera désinfecté par immersion dans de l'alcool isopropylique (70%), puis rincé avec une solution saline stérile selon les procédures recommandées par le fabricant.

### **Processus pour assurer le confort du patient**

- Les procédures de mesure avec le microscope confocal avec contact seront exécutées après instillation d'un anesthésique topique.
- L'objectif de ce microscope est enduit d'un gel afin de diminuer le contact direct avec la cornée, selon les procédures courantes.
- Suite à l'expérience, les yeux du patients seront rincés avec une solution saline couramment utilisée en clinique.
- Lorsque cela sera approprié, le patient recevra des larmes artificielles afin d'augmenter son confort dans les heures qui suivent le test.

### **Processus pour activer les mesures d'urgence si nécessaires**

- La Clinique Universitaire de la Vision est située à l'École d'Optométrie, juste derrière l'hôpital St-Mary, si un patient victime d'un malaise requérait les services d'un médecin. Cette clinique reçoit 20,000 visites par année. En conséquence, un protocole d'urgence peut être déclenché le cas échéant (voir annexe Politiques de sécurité et protocole d'urgence du Manuel Clinique 2000-2001). Bien que leur recours soit très improbable, les chercheurs ont reçu une formation en réanimation cardio-respiratoire. De plus, un accès aisé aux services téléphoniques d'urgence 911, de même que le système de référence d'urgence médicale de la clinique universitaire de la vision sont garants de la rapidité d'intervention en cas d'urgence.

### **Destruction des données**

- Les données anonymes seront conservées au laboratoire du chercheur principal pendant 5 ans.

### **Modalités de participation à l'étude :**

Puisque cette recherche comprend une évaluation subjective de la part des participants, une randomisation de traitement est nécessaire. Il s'agira essentiellement d'analyser les données de certains sujets de façon à ce que deux observateurs indépendants puissent calculer les densités pour ensuite comparer leurs résultats entre eux.

Toutes les prises de mesures seront effectuées par moi ou, occasionnellement, par le Dr Claude Giasson. Les mesures seront répétées deux fois pour le Orbscan™ pour s'assurer de la fixation du sujet et se feront sur une période de quelques minutes par sujet, par technique. Chaque sujet sera donc « mesuré » à deux reprises lors de deux visites sur une période d'environ 50 à 60 minutes par visite compte tenu des déplacements mineurs entre les deux lieux de mesures.

### **Avantages à participer :**

Les bienfaits se situent essentiellement dans l'avancement de la connaissance scientifique permettant peut-être une meilleure compréhension des mécanismes causant cette maladie.

### **Indemnité :**

**Les sujets seront compensés par une rémunération de \$20 par sujet à chaque visite.**

### **Questions sur l'étude :**

Si vous avez des questions sur l'étude, vous pouvez communiquer avec :

Patrick Simard

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

ou

Claude Giasson  
École d'optométrie de l'Université de Montréal  
514-343-5946

## RENSEIGNEMENTS AUX PARTICIPANTS

### Étude in vivo des kératocytes de cornées kératocôniques au microscope confocal

Chercheur Principal  
Professeur Claude Giasson  
O.D., Ph D, FAAO  
Professeur Agrégé

Bureau : 260-39  
tél. : 514-343-5946

Collaborateur  
Patrick Simard  
O.D.,  
Étudiant en maîtrise en Science de  
la vision

Labo : 260-1  
tél. [REDACTED]  
tél. Labo : 514-343-6111--4157

Qualification des chercheurs: les 2 principaux chercheurs sont optométristes dont le domaine de spécialisation couvre la physiologie de la cornée (CG) ou la pratique clinique (PS).

### MANIPULATIONS EXÉCUTÉES

La cornée est la fenêtre transparente de l'œil qui joue également le rôle de lentille. Le projet consiste à étudier les kératocytes, cellules qui se trouvent dans la **substance intermédiaire** de la cornée **appelée stroma**, chez des cornées de sujets avec une cornée normale et distordue (c'est-à-dire atteinte d'une anomalie appelée kératocône).

Une fois que vous avez accepté de faire partie de ce projet de recherche, vous serez d'abord examiné avec le biomicroscope afin de vérifier la présence ou l'absence de signes cliniques propres aux cornées kératocôniques. Vous serez examinés au cours de 2 séances identiques d'une durée d'environ 50 à 60 minutes chacune, au cours desquels les tests suivants seront exécutés.

Une mesure de la forme de la cornée sera ensuite effectuée à l'aide du topographe Orbscan II comme première mesure. Le sujet appuie son front sur une bande de nylon et une seconde bande de velcro™ maintient la tête immobile durant la mesure. Il doit fixer une cible lumineuse de faible intensité pendant qu'un système de caméra enregistre les résultats. Deux mesures par œil seront prises afin de s'assurer de la reproductibilité des résultats.

Le sujet se déplacera ensuite au microscopie confocale pour la mesure en 5 points (1 position centrale et 4 périphériques). Le sujet doit alors fixer une cible lumineuse. Des gouttes d'anesthésique sont instillées afin d'empêcher toute sensation. Au cours de cet examen, l'objectif sur lequel un gel est appliqué permet une interface optique entre la cornée et cet objectif, bien qu'il n'ait pas de contact direct entre l'objectif et la cornée, mais plutôt entre le gel et la cornée.

Ces gouttes n'ayant aucun effet sur la vision aucune tâche visuelle ne devrait être perturbée. Par contre l'insensibilité cornéenne sera suffisante pour qu'une mise en garde vous soit faite de ne pas se frotter vos yeux avec vigueur car cela pourrait entraîner des blessures cornéennes qui, bien que mineures, soient tout de même très inconfortables lorsque la sensibilité reviendra L'anesthésie ne dure que 20 à 30 minutes en général..

Malgré le peu de risque, après avoir été rincée à l'aide d'une solution saline isotonique stérile, les cornées seront vérifiées au biomicroscope avec l'aide d'un colorant diagnostique afin de s'assurer de l'intégrité de l'épithélium cornéen. Des lubrifiants oculaires (larmes artificielles) sans agent de conservation vous seront remis afin de réduire, si nécessaire, la sensation d'inconfort qui pourrait suivre l'anesthésie.

Vous serez ensuite invités à repasser une nouvelle mesure pour chacune des techniques lors d'une visite ultérieure à la même heure que la précédente pour s'assurer de la répétitivité des résultats .

### Article III.

#### BUT DU PROJET

- 1) Comparer les changements morphologiques observés dans toute l'épaisseur de la cornée entre les sujets normaux et les sujets kératocôniques.
- 2) Comparer les densités de kératocytes dans le stroma antérieur, le stroma moyen et le stroma postérieur en zone cornéenne centrale entre les sujets normaux et les sujets kératocôniques.
- 3) Comparer les densités de kératocytes dans le stroma antérieur, le stroma moyen et le stroma postérieur 3 mm en inférieur, 3 mm en temporel, 3 mm en nasale et 3 mm en supérieur entre les 2 groupes.
- 4) Comparer les densités endothéliale et épithéliale en zone centrale entre les 2 groupes.
- 5) Évaluer s'il existe une corrélation entre les densités de l'œil droit et de l'œil gauche.

Une des procédures est exécutée en appliquant une lentille sur la cornée durant quelques secondes. La cornée doit alors être anesthésiée. Cette procédure sans danger est exécutée fréquemment en clinique. Une petite proportion de patients peut être allergique à cet anesthésique. Si vous avez précédemment ressenti une sensibilité à ces anesthésiques oculaires et croyez que vous êtes allergique, veuillez nous en aviser. Vous serez alors exclus de l'étude. La deuxième procédure consiste à prendre des photographies, ou des mesures qui ne requièrent pas de contact direct avec l'œil. Les mesures avec chaque appareil seront répétées lors d'une deuxième visite qui devrait avoir lieu approximativement à la même heure de la journée que la précédente. Les deux yeux seront mesurés à chacune de ces visites. La durée de chacune de ces visites devrait être de 50 à 60 minutes.

a) Une copie des résultats sera conservée dans mon dossier, permettant ainsi de mieux documenter ma condition cornéenne et oculaire. Les résultats de cette étude permettront de mieux connaître la cornée qui est la lentille principale de l'œil. Je suis conscient(e) que certains individus ne peuvent être utilisés comme sujets dans cette étude. Je ne pourrais pas être sujet si je présentais une ou plusieurs conditions suivantes:

- 1) allergies aux anesthésiques topiques oculaires
- 2) infection à la cornée ou à l'œil
- 3) Épilepsie
- 4) nervosité excessive limitant la concentration nécessaire au maintien de l'ouverture palpébrale requise durant l'examen

D'autre part, je peux accepter d'être sujet dans cette étude si je rencontre les critères d'inclusion suivants :

- 1) Être âgé(e) de 18 à 50 ans et apte à donner un consentement légal
- 2) Être capable de se concentrer afin de retenir les mouvements oculaires durant les manipulations
- 3) Être atteint de kératocône dans au moins un œil

b) Conséquences possibles des manipulations. Si un anesthésique a été utilisé, un inconfort oculaire passager pourrait survenir après les séances, dû au retour à la sensibilité normale de l'œil. De plus les signes suivants pourraient apparaître: vision temporairement embrouillée, douleur oculaire ou malaise quelques heures après les séances, sensation de brûlement ou de picotements, rougeur, perception de halos lumineux. Si cet inconfort persistait ou augmentait dans les heures suivant une visite, veuillez nous aviser aux numéros de téléphone suivants : Dr Patrick Simard ( [REDACTED] ) ou Dr Claude Giasson (514-343-5946).

c) Les résultats de ces tests resteront confidentiels. Un code leur sera attribué pour l'analyse des données et la publication des résultats. Mon nom ne sera révélé à personne et je demeurerai anonyme si ces résultats sont publiés. **Les données seront conservées pendant 5 ans.**

d) Puisque ma participation est sur une base purement volontaire, je peux me retirer de cette étude en tout temps et pour quelque raison que ce soit, si je le désire, sans aucune pénalité et sans aucune conséquence sur la qualité des soins optométriques que je recevrais à la Clinique Universitaire de la Vision de l'École d'Optométrie de l'Université de Montréal dans le futur.

e) Si j'ai des questions ou inquiétudes concernant ma participation et mon rôle dans ce projet, de recherche, je peux rejoindre les Drs Patrick Simard ou Claude Giasson (514-343-5946) en tout temps pendant la période où se déroule le projet auquel j'ai accepté de participer (Télécopieur: (514) 343-2382).

f) Remarque. Pour toute apparence de problème éthique concernant les conditions dans lesquelles se déroule votre participation à ce projet, vous pouvez, après en avoir discuté



## **Annexe 3**

### **Formulaire de cueillette de données**

Nom	#Patient	#dossier
Âge	kératocône ou normal	#année
depuis Dx		

Histoire oculaire

Histoire santé générale

Port de lentilles cornéennes	type de LC	# année port
------------------------------	------------	--------------

Allergie

Frottement des yeux	Main dominante
---------------------	----------------

Orbscan	Pachymétrie
---------	-------------

BCVA	OD	OS
------	----	----

Biomicroscopie	OD	OS
----------------	----	----

Signes : Munson	Rizutti
-----------------	---------

Mouvement ciseaux

**Annexe 4**

**Caractéristiques des patients kératocôniques  
et des patients normaux**

Groupe 1 Kératocônes porteurs de LC								
Patient	Âge	Genre	# année Dx	Type LC	# année port LC	Allergie	Frottement des yeux	Main dominante
#1 OC	24	M	6	PAG	6	Non	Oui	Droite
#2 SR	44	F	5	PAG	25	Oui	Oui	Droite
#3 CG	23	F	8	PAG	8	Non	Non	Droite
#4 PB	35	M	1	LCM	25	Non	Non	Gaucher
#5 ZV	28	F	6	PAG et LCM	6	Non	Oui	Droite
#7 AZ	28	F	2	PAG	2	Oui	Oui	Droite
#10 JM	26	M	10	PAG	10	Oui	Oui	Droite
#11 TG	28	M	12	LCM	3	Oui	Non	Droite
Moyennes et écarts-types (ans)	29,5 ± 6,9		6,3 ± 3,7		10,6 ± 9,2			

Patient	Oeil	Réfraction			Équivalent sphérique	MAVC déci.	Anneau de Fleischer	Stries Vogt	épaisseur cornée Orbs Min (µm)	Kératométrie max (dioptrie)
#1 OC	OD	-2,00	-4,75	30	-4,38	1	oui	non	484	49,8
	OS	-2,50	-1	72	-3,00	0,4	oui	oui	408	53,7
#2 SR	OD	-6,25	-2	179	-7,25	1	non	non	389	48,8
	OS	-8,50	-1	159	-9,00	1	oui	non	340	49,3
#3 CG	OD	-4,00	-2	45	-5,00	1,33	oui	non	368	49,9
	OS	-2,75	-1,75	140	-3,63	1	oui	non	413	47,0
#4 PB	OD	-4,25	-1,25	78	-4,88	1	non	non	459	43,0
	OS	-3,50	-3,75	91	-5,38	1	oui	non	419	44,8
#5 ZV	OD	-9,75	0		-9,75	1	non	oui	451	54,7
	OS	-11,25	0		-11,25	0,8	non	oui	462	56,0
#7 AZ	OD	0,50	-1,5	60	-0,25	1	oui	oui	418	47,6
	OS	0,25	0		0,25	1	oui	non	432	45,4
#10 JM	OD	-2,75	-4,25	23	-4,88	0,5	non	non	454	48,6
	OS	-4,00	-2,75	58	-5,38	0,67	non	oui	308	53,1
#11 TG	OD	2,25	-4	65	0,25	1	oui	non	362	49,9
	OS	0,50	-1,25	120	-0,12	1	non	non	418	47,1

Groupe 2 Kératocônes non porteurs de LC								
#6 FG	30	M	1	Non		Non	Oui	Droite
#8SP	25	F	0,02	Non		Non	Non	Droite
#9 IP	22	F	0,5	Non		Non	Oui	Droite
#12 TM	27	M	0,08	Non		Non	Non	Gaucher
#13 PV	22	F	0,25	Non		Oui	Oui	Droite
#14 MV	28	M	0,17	Non		Non	Non	Droite
#15 MR	23	M	1	Non		Non	Oui	Gaucher
Moyennes et écarts-types (ans)	25,3 ± 3,1		0,4 ± 0,4					

Patient	Oeil	Réfraction			Équivalent sphérique	MAVC déci.	Anneau de Fleischer	Stries Vogt	épaisseur cornée Orbs Min (µm)	Kératométrie max (dioptrie)
#6 FG	OD	-1,25	-1,75	50	-2,13	1	oui	non	383	49,6
	OS	-1,25	-1,50	115	-2,00	0,67	oui	non	408	49,8
#8SP	OD	-13,00	-3,75	165	-14,88	0,8	non	non	342	59,8
	OS	-10,00	-5,00	170	-12,5	0,67	non	non	372	57,8
#9 IP	OD	-1,00	-1,50	64	-1,75	1	oui	non	499	45,2
	OS	-3,25	-2,25	125	-4,38	0,8	oui	oui	472	47,1
#12 TM	OD	-2,50	-2,50	75	-3,75	1	oui	non	491	45,8
	OS	-1,50	-1,25	110	-2,13	1	oui	non	524	43,3
#13 PV	OD	-3,25	-0,75	55	-3,63	1	non	non	473	44,8
	OS	-3,00	-1,00	30	-3,50	1	non	non	465	44,5
#14 MV	OD	-4,25	-2,25	78	-5,38	1	oui	non	525	44,5
	OS	-3,25	-3,00	107	-4,75	1	oui	non	535	45,7
#15 MR	OD	0,75	-1,50	90	0,00	1	non	non	529	44,2
	OS	2,50	-5,75	111	-0,38	0,67	non	non	508	46,3

Groupe 3 Normaux Porteurs lentilles cornéennes							
Patient	Âge	Genre	Type LC	# année port LC	Allergie	Frottement des yeux	Main dominante
#16 AD	23	M	LCM	3	Non	Non	Droite
#18 SB	26	F	PAG	11	Oui	Non	Droite
#19 PC	27	M	LCM	10	Oui	Non	Gauche
#20 MEC	26	F	LCM	12	Oui	Non	Droite
#21 EB	23	F	PAG	3	Non	Non	Droite
#27 CP	27	F	PAG	18	Non	Non	Gauche
#29 KB	27	F	PAG	9	Non	Non	Droite
#30 PC	32	M	PAG	12	Non	Non	Droite
Moyennes et écarts-types (ans)	26,4 ± 2,8			9,8 ± 4,9			

Patient	Oeil	Réfraction			Équivalent sphérique	MAVC décimale	épaisseur cornée Orbs Min (µm)	Kératométrie max (dioptrie)
#16 AD	OD	-4,50	0		-4,50	1,33	426	43,8
	OS	-4,75	0		-4,75	1,33	423	44,6
#18 SB	OD	-6,50	0		-6,50	1,33	563	45,2
	OS	-7,50	0		-7,50	1,33	563	44,8
#19 PC	OD	-6,00	-0,50	165	-6,25	1,33	510	43,6
	OS	-6,50	0		-6,50	1,33	508	43,6
#20 MEC	OD	-10,00	-1	120	-10,50	1	480	47,7
	OS	-8,50	0		-8,25	1,33	457	45,7
#21 EB	OD	-6,25	0		-6,25	1,33	507	44,6
	OS	-6,75	-0,50	110	-7,00	1,33	514	43,9
#27 CP	OD	-7,50	0		-7,50	1,33	572	44,3
	OS	-6,50	0		-6,50	1,33	562	44,3
#29 KB	OD	-3,75	0		-3,75	1,33	501	41,5
	OS	-3,00	-0,25	105	-3,13	1,33	504	42,3
#30 PC	OD	-2,75	0		-2,75	1,33	503	43,1
	OS	-3,25	0		-3,25	1,33	494	43,7

Groupe 4 Normaux non porteurs de LC						
#17 GF	23	M	Non	Non	Non	Droite
#22MPL	23	F	Non	Non	Non	Droite
#23EMG	22	F	Non	Non	Non	Gauche
#24JR	26	F	Non	Oui	Oui	Droite
#25 LA	26	M	Non	Oui	Oui	Droite
#26 KB	26	F	Non	Non	Non	Droite
#28 MR	27	F	Non	Non	Non	Droite
Moyennes et écarts-types (ans)	24,7 ± 2,0					

Patient	Oeil	Réfraction			Équivalent sphérique	MAVC décimale	épaisseur cornée Orbs Min (µm)	Kératométrie max (dioptrie)
#17 GF	OD	4,00	0		4,00	1	487	41,9
	OS	4,25	0		4,25	1,33	478	42,2
#22MPL	OD	-1,25	0		-1,25	1,33	560	45,7
	OS	-1,25	0		-1,25	1,33	560	45,1
#23EMG	OD	1,00	0		1,00	1,33	572	43,2
	OS	0,75	0		0,75	1,33	571	43,2
#24JR	OD	-1,00	0		-1,00	1	536	47,7
	OS	-0,75	0		-0,75	1	555	46,8
#25 LA	OD	-1,00	-1,25	80	-1,63	1	487	45
	OS	-1,00	-0,75	70	-1,38	1	491	44,2
#26 KB	OD	-2,00	0		-2,00	1,33	523	43,3
	OS	-2,25	-0,25	175	-2,33	1,33	530	43,7
#28 MR	OD	-1,00	-0,50	96	-1,25	1	544	42,6
	OS	-1,00	-0,25	87	-1,13	1	534	43

## **Annexe 5**

**Analyses de variance des épaisseurs obtenues avec  
le microscope confocal, le topographe Orbscan II  
et la pachymétrie à ultrasons pour chaque œil**

## General Linear Model

### Notes

Output Created	05-JAN-2006 12:19:30	
Comments		
Input	Data	D:\Étudiants\Patrick\pachymétrie.sav
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	30
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data for all variables in the model.
Syntax	GLM confoOD1 confoOD2 confoOD3 /WSFACTOR = factor1 3 Polynomial /METHOD = SSTYPE(3) /CRITERIA = ALPHA(.05) /WSDESIGN = factor1 .	
Resources	Elapsed Time	0:00:00,17

### Within-Subjects Factors

Measure: MEASURE\_1

factor1	Dependent Variable
1	confoOD1
2	confoOD2
3	confoOD3

### Multivariate Tests(b)

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
factor1	Pillai's Trace	,025	,359(a)	2,000	28,000	,702
	Wilks' Lambda	,975	,359(a)	2,000	28,000	,702
	Hotelling's Trace	,026	,359(a)	2,000	28,000	,702
	Roy's Largest Root	,026	,359(a)	2,000	28,000	,702

a Exact statistic

b Design: Intercept

Within Subjects Design: factor1

**Mauchly's Test of Sphericity(b)**

Measure: MEASURE\_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon(a)		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
factor1	,833	5,122	2	,077	,857	,905	,500

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

b Design: Intercept

Within Subjects Design: factor1

**Tests of Within-Subjects Effects**

Measure: MEASURE\_1

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
factor1	Sphericity Assumed	1274,467	2	637,233	,267	,767
	Greenhouse-Geisser	1274,467	1,714	743,764	,267	,733
	Huynh-Feldt	1274,467	1,811	703,875	,267	,745
	Lower-bound	1274,467	1,000	1274,467	,267	,609
Error(factor1)	Sphericity Assumed	138594,200	58	2389,555		
	Greenhouse-Geisser	138594,200	49,693	2789,034		
	Huynh-Feldt	138594,200	52,509	2639,453		
	Lower-bound	138594,200	29,000	4779,110		

**Tests of Within-Subjects Contrasts**

Measure: MEASURE\_1

Source	factor1	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
factor1	Linear	601,667	1	601,667	,398	,533
	Quadratic	672,800	1	672,800	,206	,653
Error(factor1)	Linear	43892,333	29	1513,529		
	Quadratic	94701,867	29	3265,582		

**Tests of Between-Subjects Effects**

Measure: MEASURE\_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	21056912,100	1	21056912,100	1404,252	,000
Error	434858,233	29	14995,111		

## General Linear Model

### Notes

Output Created	05-JAN-2006 12:20:37	
Comments		
Input	Data	D:\Étudiants\Patrick\pachymétrie.sav
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	30
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data for all variables in the model.
Syntax	GLM confoos1 confoos2 confoos3 /WSFACTOR = factor1 3 Polynomial /METHOD = SSTYPE(3) /CRITERIA = ALPHA(.05) /WSDESIGN = factor1 .	
Resources	Elapsed Time	0:00:00,07

### Within-Subjects Factors

Measure: MEASURE\_1

factor1	Dependent Variable
1	confoos1
2	confoos2
3	confoos3

### Multivariate Tests(b)

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
factor1	Pillai's Trace	,041	,592(a)	2,000	28,000	,560
	Wilks' Lambda	,959	,592(a)	2,000	28,000	,560
	Hotelling's Trace	,042	,592(a)	2,000	28,000	,560
	Roy's Largest Root	,042	,592(a)	2,000	28,000	,560

a Exact statistic

b Design: Intercept

Within Subjects Design: factor1

**Mauchly's Test of Sphericity(b)**

Measure: MEASURE\_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon(a)		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
factor1	,977	,659	2	,719	,977	1,000	,500

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

b Design: Intercept

Within Subjects Design: factor1

**Tests of Within-Subjects Effects**

Measure: MEASURE\_1

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
factor1	Sphericity Assumed	3874,756	2	1937,378	,519	,598
	Greenhouse-Geisser	3874,756	1,955	1982,436	,519	,594
	Huynh-Feldt	3874,756	2,000	1937,378	,519	,598
	Lower-bound	3874,756	1,000	3874,756	,519	,477
Error(factor1)	Sphericity Assumed	216388,578	58	3730,838		
	Greenhouse-Geisser	216388,578	56,682	3817,606		
	Huynh-Feldt	216388,578	58,000	3730,838		
	Lower-bound	216388,578	29,000	7461,675		

**Tests of Within-Subjects Contrasts**

Measure: MEASURE\_1

Source	factor1	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
factor1	Linear	881,667	1	881,667	,217	,645
	Quadratic	2993,089	1	2993,089	,879	,356
Error(factor1)	Linear	117675,333	29	4057,770		
	Quadratic	98713,244	29	3403,905		

**Tests of Between-Subjects Effects**

Measure: MEASURE\_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	20332858,711	1	20332858,711	1356,204	,000
Error	434781,956	29	14992,481		

## General Linear Model

### Notes

Output Created	05-JAN-2006 12:23:17	
Comments		
Input	Data	D:\Étudiants\Patrick\pachymétrie.sav
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	30
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data for all variables in the model.
Syntax	GLM Orbod1 Orbod2 Orbod3 /WSFACTOR = factor1 3 Polynomial /METHOD = SSTYPE(3) /CRITERIA = ALPHA(.05) /WSDESIGN = factor1 .	
Resources	Elapsed Time	0:00:00,06

### Within-Subjects Factors

Measure: MEASURE\_1

factor1	Dependent Variable
1	Orbod1
2	Orbod2
3	Orbod3

### Multivariate Tests(b)

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
factor1	Pillai's Trace	,058	,868(a)	2,000	28,000	,431
	Wilks' Lambda	,942	,868(a)	2,000	28,000	,431
	Hotelling's Trace	,062	,868(a)	2,000	28,000	,431
	Roy's Largest Root	,062	,868(a)	2,000	28,000	,431

a Exact statistic

b Design: Intercept

Within Subjects Design: factor1

**Mauchly's Test of Sphericity(b)**

Measure: MEASURE\_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon(a)		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
factor1	,662	11,555	2	,003	,747	,779	,500

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

b Design: Intercept

Within Subjects Design: factor1

**Tests of Within-Subjects Effects**

Measure: MEASURE\_1

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
factor1	Sphericity Assumed	220,356	2	110,178	1,184	,313
	Greenhouse-Geisser	220,356	1,495	147,432	1,184	,304
	Huynh-Feldt	220,356	1,557	141,483	1,184	,305
	Lower-bound	220,356	1,000	220,356	1,184	,286
Error(factor1)	Sphericity Assumed	5397,644	58	93,063		
	Greenhouse-Geisser	5397,644	43,344	124,530		
	Huynh-Feldt	5397,644	45,167	119,505		
	Lower-bound	5397,644	29,000	186,126		

**Tests of Within-Subjects Contrasts**

Measure: MEASURE\_1

Source	factor1	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
factor1	Linear	201,667	1	201,667	1,741	,197
	Quadratic	18,689	1	18,689	,266	,610
Error(factor1)	Linear	3359,333	29	115,839		
	Quadratic	2038,311	29	70,287		

**Tests of Between-Subjects Effects**

Measure: MEASURE\_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	22355233,611	1	22355233,611	2369,876	,000
Error	273559,389	29	9433,082		

## General Linear Model

### Notes

Output Created	05-JAN-2006 12:24:02	
Comments		
Input	Data	D:\Étudiants\Patrick\pachymétrie.sav
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	30
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data for all variables in the model.
Syntax	GLM Orbos1 Orbos2 Orbos3 /WSFACTOR = factor1 3 Polynomial /METHOD = SSTYPE(3) /CRITERIA = ALPHA(.05) /WSDESIGN = factor1 .	
Resources	Elapsed Time	0:00:00,07

### Within-Subjects Factors

Measure: MEASURE\_1

factor1	Dependent Variable
1	Orbos1
2	Orbos2
3	Orbos3

### Multivariate Tests(b)

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
factor1	Pillai's Trace	,046	,672(a)	2,000	28,000	,519
	Wilks' Lambda	,954	,672(a)	2,000	28,000	,519
	Hotelling's Trace	,048	,672(a)	2,000	28,000	,519
	Roy's Largest Root	,048	,672(a)	2,000	28,000	,519

a Exact statistic

b Design: Intercept

Within Subjects Design: factor1

**Mauchly's Test of Sphericity(b)**

Measure: MEASURE\_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon(a)		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
factor1	,780	6,963	2	,031	,820	,862	,500

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

b Design: Intercept

Within Subjects Design: factor1

**Tests of Within-Subjects Effects**

Measure: MEASURE\_1

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
factor1	Sphericity Assumed	59,756	2	29,878	,474	,625
	Greenhouse-Geisser	59,756	1,639	36,456	,474	,588
	Huynh-Feldt	59,756	1,724	34,659	,474	,597
	Lower-bound	59,756	1,000	59,756	,474	,497
Error(factor1)	Sphericity Assumed	3656,244	58	63,039		
	Greenhouse-Geisser	3656,244	47,534	76,918		
	Huynh-Feldt	3656,244	50,000	73,126		
	Lower-bound	3656,244	29,000	126,077		

**Tests of Within-Subjects Contrasts**

Measure: MEASURE\_1

Source	factor1	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
factor1	Linear	50,417	1	50,417	,653	,426
	Quadratic	9,339	1	9,339	,191	,665
Error(factor1)	Linear	2238,083	29	77,175		
	Quadratic	1418,161	29	48,902		

**Tests of Between-Subjects Effects**

Measure: MEASURE\_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	21704164,544	1	21704164,544	1856,565	,000
Error	339024,456	29	11690,498		

## General Linear Model

### Notes

Output Created	05-JAN-2006 12:25:05	
Comments		
Input	Data	D:\Étudiants\Patrick\pachymétrie.sav
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	30
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data for all variables in the model.
Syntax	GLM Ultod1 Ultod2 Ultod3 Ultod4 Ultod5 /WSFACTOR = factor1 5 Polynomial /METHOD = SSTYPE(3) /CRITERIA = ALPHA(.05) /WSDESIGN = factor1 .	
Resources	Elapsed Time	0:00:00,07

### Within-Subjects Factors

Measure: MEASURE\_1

factor1	Dependent Variable
1	Ultod1
2	Ultod2
3	Ultod3
4	Ultod4
5	Ultod5

### Multivariate Tests(b)

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
factor1	Pillai's Trace	,197	1,591(a)	4,000	26,000	,206
	Wilks' Lambda	,803	1,591(a)	4,000	26,000	,206
	Hotelling's Trace	,245	1,591(a)	4,000	26,000	,206
	Roy's Largest Root	,245	1,591(a)	4,000	26,000	,206

a Exact statistic

b Design: Intercept

Within Subjects Design: factor1

**Mauchly's Test of Sphericity(b)**

Measure: MEASURE\_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon(a)		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
factor1	,298	33,170	9	,000	,673	,749	,250

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

b Design: Intercept

Within Subjects Design: factor1

**Tests of Within-Subjects Effects**

Measure: MEASURE\_1

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
factor1	Sphericity Assumed	217,373	4	54,343	,756	,556
	Greenhouse-Geisser	217,373	2,693	80,731	,756	,509
	Huynh-Feldt	217,373	2,994	72,591	,756	,522
	Lower-bound	217,373	1,000	217,373	,756	,392
Error(factor1)	Sphericity Assumed	8337,827	116	71,878		
	Greenhouse-Geisser	8337,827	78,085	106,779		
	Huynh-Feldt	8337,827	86,840	96,014		
	Lower-bound	8337,827	29,000	287,511		

**Tests of Within-Subjects Contrasts**

Measure: MEASURE\_1

Source	factor1	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
factor1	Linear	32,670	1	32,670	,517	,478
	Quadratic	124,860	1	124,860	1,632	,212
	Cubic	14,963	1	14,963	,203	,655
	Order 4	44,880	1	44,880	,604	,443
Error(factor1)	Linear	1831,230	29	63,146		
	Quadratic	2218,783	29	76,510		
	Cubic	2133,137	29	73,556		
	Order 4	2154,677	29	74,299		

### Tests of Between-Subjects Effects

Measure: MEASURE\_1  
Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	38951785,627	1	38951785,627	3111,429	,000
Error	363049,173	29	12518,937		

### General Linear Model

#### Notes

Output Created	05-JAN-2006 12:25:51	
Comments		
Input	Data	D:\Étudiants\Patrick\pachymétrie.sav
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	30
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data for all variables in the model.
Syntax	GLM Ultos1 Ultos2 Ultos3 Ultos4 Ultos5 /WSFACTOR = factor1 5 Polynomial /METHOD = SSTYPE(3) /CRITERIA = ALPHA(.05) /WSDESIGN = factor1 .	
Resources	Elapsed Time	0:00:00,07

#### Within-Subjects Factors

Measure: MEASURE\_1

factor1	Dependent Variable
1	Ultos1
2	Ultos2
3	Ultos3
4	Ultos4
5	Ultos5

**Multivariate Tests(b)**

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
factor1	Pillai's Trace	,138	1,040(a)	4,000	26,000	,406
	Wilks' Lambda	,862	1,040(a)	4,000	26,000	,406
	Hotelling's Trace	,160	1,040(a)	4,000	26,000	,406
	Roy's Largest Root	,160	1,040(a)	4,000	26,000	,406

a Exact statistic

b Design: Intercept

Within Subjects Design: factor1

**Mauchly's Test of Sphericity(b)**

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon(a)		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
factor1	,253	37,723	9	,000	,536	,580	,250

Measure: MEASURE\_1

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

b Design: Intercept

Within Subjects Design: factor1

**Tests of Within-Subjects Effects**

Measure: MEASURE\_1

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
factor1	Sphericity Assumed	2133,360	4	533,340	2,448	,050
	Greenhouse-Geisser	2133,360	2,143	995,711	2,448	,091
	Huynh-Feldt	2133,360	2,319	920,036	2,448	,086
	Lower-bound	2133,360	1,000	2133,360	2,448	,129
Error(factor1)	Sphericity Assumed	25277,440	116	217,909		
	Greenhouse-Geisser	25277,440	62,134	406,822		
	Huynh-Feldt	25277,440	67,245	375,903		
	Lower-bound	25277,440	29,000	871,636		

**Tests of Within-Subjects Contrasts**

Measure: MEASURE\_1

Source	factor1	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
factor1	Linear	324,480	1	324,480	2,096	,158
	Quadratic	486,438	1	486,438	2,295	,141
	Cubic	8,670	1	8,670	,087	,770
	Order 4	1313,772	1	1313,772	3,243	,082
Error(factor1)	Linear	4489,320	29	154,804		
	Quadratic	6146,848	29	211,960		
	Cubic	2894,030	29	99,794		
	Order 4	11747,242	29	405,077		

**Tests of Between-Subjects Effects**

Measure: MEASURE\_1

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	38533017,840	1	38533017,840	2622,516	,000
Error	426101,360	29	14693,150		

## **Annexe 6**

### **Test de t indépendant de l'épaisseur**

**cornéenne pour chaque œil avec chaque instrument selon la**

**présence ou non de kératocône**

## T-Test

### Notes

Output Created	05-JAN-2006 13:28:53	
Comments		
Input	Data	D:\Étudiants\Patrick\pachymétrie.sav
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	30
Missing Value Handling	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis.
Syntax	T-TEST GROUPS = kératocône('oui' 'non') /MISSING = ANALYSIS /VARIABLES = Moyconfod moyultod Moyorbsod Moyconfos Moyultos Moyorbos /CRITERIA = CI(.95) .	
Resources	Elapsed Time	0:00:00,05

### Group Statistics

kératocône		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Moyconfod	oui	15	456,5333	65,35906	16,87564
	non	15	510,8667	67,08556	17,32142
moyultod	oui	15	480,7333	48,20253	12,44584
	non	15	538,4400	32,84772	8,48124
Moyorbsod	oui	15	468,6887	54,69380	14,12188
	non	15	528,0887	40,39399	10,42968
Moyconfos	oui	15	446,1113	62,73032	16,19690
	non	15	504,5107	67,74814	17,49250
Moyultos	oui	15	474,8933	51,12488	13,20039
	non	15	538,7867	35,86685	9,26078
Moyorbos	oui	15	456,5107	59,80455	15,44147
	non	15	525,6440	43,98971	11,35810

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Moy confod	Equal variances assumed	,428	,518	-2,247	28	,033	-54,33333	24,18302	-103,870	-4,79
	Equal variances not assumed			-2,247	27,981	,033	-54,33333	24,18302	-103,87	-4,79
Moy ultod	Equal variances assumed	4,486	,043	-3,832	28	,001	-57,70667	15,06089	-88,557	-26,85
	Equal variances not assumed			-3,832	24,696	,001	-57,70667	15,06089	-88,744	-26,66
Moy orbso d	Equal variances assumed	1,883	,181	-3,383	28	,002	-59,40000	17,55579	-95,36	-23,43
	Equal variances not assumed			-3,383	25,771	,002	-59,40000	17,55579	-95,50	-23,29
Moy confos	Equal variances assumed	,237	,630	-2,450	28	,021	-58,39933	23,83961	-107,23	-9,56
	Equal variances not assumed			-2,450	27,836	,021	-58,39933	23,83961	-107,24	-9,55
Moy ultos	Equal variances assumed	2,003	,168	-3,962	28	,000	-63,89333	16,12490	-96,92	-30,86
	Equal variances not assumed			-3,962	25,094	,001	-63,89333	16,12490	-97,09	-30,68
Moy orbos	Equal variances assumed	1,392	,248	-3,607	28	,001	-69,13333	19,16886	-108,39	-29,86
	Equal variances not assumed			-3,607	25,719	,001	-69,13333	19,16886	-108,55	-29,71

**Annexe 7**

**Test de t indépendant de l'épaisseur**

**cornéenne pour chaque œil avec chaque instrument selon le**

**port ou non de lentilles cornéennes**

## T-Test

### Notes

Output Created	05-JAN-2006 13:31:23	
Comments		
Input	Data	D:\Étudiants\Patrick\pachymétrie.sav
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	30
Missing Value Handling	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis.
Syntax	T-TEST GROUPS = Lentillecornéenne('oui' 'non') /MISSING = ANALYSIS /VARIABLES = Moyconfod moyultod Moyorbsod Moyconfos Moyultos Moyorbos /CRITERIA = CI(.95) .	
Resources	Elapsed Time	0:00:00,02

### Group Statistics

Lentille cornéenne		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Moyconfod	oui	16	470,2917	69,64831	17,41208
	non	14	499,0238	71,26626	19,04671
moyultod	oui	16	495,9875	51,49408	12,87352
	non	14	525,1286	45,14466	12,06542
Moyorbsod	oui	16	487,1456	52,04699	13,01175
	non	14	511,2379	59,62617	15,93576
Moyconfos	oui	16	448,7075	59,35724	14,83931
	non	14	505,7150	72,22425	19,30274
Moyultos	oui	16	488,7375	55,79480	13,94870
	non	14	527,5286	45,81646	12,24497
Moyorbos	oui	16	470,8319	61,53456	15,38364
	non	14	514,2150	56,94710	15,21975

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Moy confod	Equal variances assumed	,238	,629	-1,115	28	,274	-28,73214	25,76527	-81,50	24,04
	Equal variances not assumed			-1,113	27,290	,275	-28,73214	25,80615	-81,6	24,19
Moy ultod	Equal variances assumed	,707	,408	-1,637	28	,113	-29,14107	17,80382	-65,61	7,328
	Equal variances not assumed			-1,652	27,999	,110	-29,14107	17,64375	-65,28	7,000
Moy orbsod	Equal variances assumed	,005	,945	-1,182	28	,247	-24,09223	20,38203	-65,84	17,65
	Equal variances not assumed			-1,171	26,070	,252	-24,09223	20,57314	-66,37543	18,19
Moy confos	Equal variances assumed	,001	,969	-2,373	28	,025	-57,00750	24,02383	-106,21	-7,796
	Equal variances not assumed			-2,341	25,260	,027	-57,00750	24,34750	-107,12	-6,889
Moy ultos	Equal variances assumed	,721	,403	-2,062	28	,049	-38,79107	18,81174	-77,32	-,256
	Equal variances not assumed			-2,090	27,905	,046	-38,79107	18,56086	-76,81	-,765
Moy orbos	Equal variances assumed	,134	,717	-1,994	28	,056	-43,38313	21,75600	-87,94	1,182
	Equal variances not assumed			-2,005	27,897	,055	-43,38313	21,64018	-87,71	,952

## **Annexe 8**

**Test de t indépendant de l'épaisseur  
cornéenne chez les sujets avec kératocône pour  
chaque œil avec chaque instrument selon  
le port ou non de lentilles cornéennes**

## Test t

### Notes

Output Created	05-JAN-2006 14:27:34	
Comments		
Input	Data	D:\Étudiants\Patrick\pachymétrie(groupe kératocône).sav
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	15
Missing Value Handling	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis.
Syntax	T-TEST GROUPS = Lentillecornéenne('oui' 'non') /MISSING = ANALYSIS /VARIABLES = Moyconfod moyultod Moyorbsod Moyconfos Moyultos Moyorbos /CRITERIA = CI(.95) .	
Resources	Elapsed Time	0:00:00,04

### Group Statistics

Lentille cornéenne	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Moyconfod oui	8	441,6667	72,47287	25,62303
Moyconfod non	7	473,5238	56,64243	21,40883
moyultod oui	8	461,4250	39,35515	13,91415
moyultod non	7	502,8000	50,49079	19,08373
Moyorbsod oui	8	457,6663	40,75213	14,40805
Moyorbsod non	7	481,2857	68,52233	25,89901
Moyconfos oui	8	411,0413	49,00462	17,32575
Moyconfos non	7	486,1914	53,53650	20,23490
Moyultos oui	8	450,8500	43,43070	15,35507
Moyultos non	7	502,3714	47,39725	17,91448
Moyorbos oui	8	430,7900	46,15486	16,31821
Moyorbos non	7	485,9057	63,00711	23,81445

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Moy confo d	Equal variances assumed	1,486	,245	-,938	13	,365	-31,85714	33,97329	105,25197	41,53768
	Equal variances not assumed			-,954	12,868	,358	-31,85714	33,38978	104,06648	40,35220
Moy ultod	Equal variances assumed	,615	,447	1,783	13	,098	-41,37500	23,20672	91,51007	8,76007
	Equal variances not assumed			1,752	11,330	,107	-41,37500	23,61762	93,17275	10,42275
Moy orbo d	Equal variances assumed	1,960	,185	-,825	13	,424	-23,61946	28,63553	85,48276	38,24383
	Equal variances not assumed			-,797	9,508	,445	-23,61946	29,63698	90,12094	42,88201
Moy confo s	Equal variances assumed	,008	,932	2,839	13	,014	-75,15018	26,47066	132,33657	17,96379
	Equal variances not assumed			2,821	12,338	,015	-75,15018	26,63893	133,01543	17,28493
Moy ultos	Equal variances assumed	,623	,444	2,197	13	,047	-51,52143	23,44735	102,17635	-,86650
	Equal variances not assumed			2,184	12,344	,049	-51,52143	23,59463	102,77135	-,27151
Moy orbo s	Equal variances assumed	1,065	,321	1,951	13	,073	-55,11571	28,24950	116,14506	5,91363
	Equal variances not assumed			1,909	10,898	,083	-55,11571	28,86887	118,72844	8,49701

## **Annexe 9**

**Test de t indépendant de l'épaisseur cornéenne chez  
les sujets normaux pour chaque œil avec  
chaque instrument selon le port ou non de  
lentilles cornéennes**

## T-Test

### Notes

Output Created	05-JAN-2006 14:39:43	
Comments		
Input	Data	D:\Étudiants\Patrick\pachymétrie(groupe non kératocône).sav
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	15
Missing Value Handling	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis.
Syntax	T-TEST GROUPS = Lentillecornéenne('oui' 'non') /MISSING = ANALYSIS /VARIABLES = Moyconfod moyultod Moyorbsod Moyconfos Moyultos Moyorbos /CRITERIA = CI(.95) .	
Resources	Elapsed Time	0:00:00,03

### Group Statistics

Lentille cornéenne		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Moyconfod	oui	8	498,9167	57,17996	20,21617
	non	7	524,5238	79,23777	29,94906
moyultod	oui	8	530,5500	37,45424	13,24207
	non	7	547,4571	26,51634	10,02223
Moyorbsod	oui	8	516,6250	46,45067	16,42279
	non	7	541,1900	30,24057	11,42986
Moyconfos	oui	8	486,3738	43,65306	15,43369
	non	7	525,2386	86,87071	32,83404
Moyultos	oui	8	526,6250	38,77576	13,70930
	non	7	552,6857	28,72162	10,85575
Moyorbos	oui	8	510,8738	48,15451	17,02519
	non	7	542,5243	34,44668	13,01962

## Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Moyco nfod	Equal varianc assume	,310	,587	-,725	13	,481	-25,60714	35,32383	-101,91964	50,70535
	Equal varian not assume			-,709	10,793	,494	-25,60714	36,13364	-105,32339	54,10910
moyult od	Equal varian assume	1,230	,288	-,994	13	,338	-16,90714	17,00745	-53,64951	19,83523
	Equal varianc not assume			-1,018	12,523	,328	-16,90714	16,60716	-52,92427	19,10998
Moyor bsod	Equal varianc assume	,403	,536	-1,193	13	,254	-24,56500	20,59750	-69,06319	19,93319
	Equal varianc not assume			-1,228	12,109	,243	-24,56500	20,00874	-68,11678	18,98678
Moyco nfos	Equal varianc assume	1,601	,228	-1,118	13	,284	-38,86482	34,75332	-113,94482	36,21517
	Equal varianc not assume			-1,071	8,585	,313	-38,86482	36,28048	-121,54565	43,81601
Moyult os	Equal varianc es assume d	1,388	,260	-1,459	13	,168	-26,06071	17,85617	-64,63662	12,51519
	Equal varianc not assume			-1,490	12,704	,161	-26,06071	17,48692	-63,92871	11,80729
Moyor bos	Equal varianc assume d	,198	,663	-1,443	13	,173	-31,65054	21,93496	-79,03813	15,73706
	Equal varianc not assume			-1,477	12,567	,164	-31,65054	21,43286	-78,11610	14,81503

**Annexes 10**  
**Coefficients de corrélation intra-classe**  
**des décomptes de kératocytes**

## Récapitulatif des observations traitées

		N	%
observations	Valide	50	100%
	Exclus	0	0
	Totale	50	100%

## Statistiques de fiabilité

Alpha de Cronbach	Nombre d'éléments
0,963	2

## Coefficient de corrélation intra-classe

	Corrélation classe	intra-	95% Intervalle de confiance		Test F avec valeur réelle 0			
			Limite inférieure	Limite supérieure	Valeur	ddl1	ddl2	Sig.
			Mesures uniques	0,93	0,881	0,96	27,674	49
Mesures moyennes	0,964	0,937	0,979	27,674	49	50	0	

## **Annexes 11**

**Densités de kératocytes selon la profondeur  
pour chaque image à chaque patient**

Densités de kératocytes (cellules/mm <sup>2</sup> ) des images selon la profondeur chez les sujets avec kératocône												
Sujets	Œil	Memb. Bowman 0-10%		Stroma antérieur 11-33%			Stroma moyen 34-66%		Stroma postérieur 67-89%		Memb. Descemet 90-100%	
		1ere image	5%	15%	25%	40%	60%	75%	85%	95%	Dernière ima.	
#1 OC	OD	736	817	860	625	638	631	737	805	829	749	
	OS	737	842	922	817	898	916	1021	1028	929	1151	
#2 SR	OD	817	742	792	780	799	768	761	829	879	922	
	OS	941	941	829	848	811	737	836	768	805	867	
#3 CG	OD	774	693	644	638	650	718	737	749	724	879	
	OS	1195	724	699	644	600	786	724	1003	1083	836	
#4 PB	OD	1132	1102	1065	1052	928	941	817	1009	1021	1071	
	OS	1188	959	1108	854	786	953	823	935	910	966	
#5 ZV	OD	792	811	848	768	761	718	638	656	699	829	
	OS	990	910	848	774	699	656	644	625	730	780	
#6 FG	OD	680	910	792	644	724	631	693	656	706	712	
	OS	910	768	669	625	600	625	563	557	699	656	
#7 AZ	OD	823	699	680	768	743	675	669	613	650	718	
	OS	935	997	811	805	749	687	730	669	799	891	
#8 SP	OD	1071	891	792	805	749	774	794	774	792	842	
	OS	1046	941	811	755	656	607	644	656	724	743	
#9 IP	OD	1120	1003	867	811	780	836	823	805	885	898	
	OS	1300	997	786	823	891	811	730	718	761	867	
#10 JM	OD	1331	1061	718	805	576	662	625	823	829	910	
	OS	1436	1281	1009	675	638	755	662	687	613	836	
#11 TG	OD	805	916	625	576	613	563	557	607	557	539	
	OS	885	799	794	594	569	526	557	483	588	594	
#12 TM	OD	867	860	582	551	557	551	508	433	508	545	
	OS	669	669	452	551	501	514	477	470	582	545	
#13 PV	OD	699	600	501	483	477	415	396	421	470	439	
	OS	669	582	439	501	396	415	378	421	378	421	
#14 MV	OD	743	867	786	730	613	600	545	650	594	650	
	OS	848	737	662	693	582	539	470	526	569	588	
#15 MR	OD	947	693	786	594	619	625	576	501	619	607	
	OS	984	794	594	588	594	526	508	495	545	631	

Jaune=cornée la plus mince selon la pachymétrie minimale au topographe Orbscan II

Densités de kératocytes (cellules/mm <sup>2</sup> ) des images selon la profondeur chez les normaux											
Sujets	Oeil	Memb. Bowman 0-10%		Stroma antérieur 11-33%		Stroma moyen 34-66%		Stroma postérieur 67-89%		Memb. Descemet 90-100%	
		1er image	5%	15%	25%	40%	60%	75%	85%	95%	Dern. Image
#16 AD	OD	1163	947	842	867	842	594	687	718	730	600
	OS	768	910	885	848	718	693	594	613	631	644
#17 FG	OD	848	569	594	508	532	483	489	458	537	557
	OS	916	607	638	526	501	508	539	514	508	532
#18 SB	OD	829	644	532	557	489	458	483	501	563	539
	OS	836	787	613	619	526	477	514	576	551	662
#19 PC	OD	935	879	680	777	699	582	582	519	539	551
	OS	519	805	539	551	545	470	532	470	563	613
#20 MEC	OD	904	916	749	625	563	545	489	519	582	625
	OS	947	774	650	675	699	582	517	489	539	489
#21 EB	OD	1065	953	780	823	724	687	588	731	656	730
	OS	872	693	680	644	563	607	517	507	625	644
#22 MPL	OD	1052	829	749	799	675	680	680	613	693	761
	OS	997	724	718	675	625	718	600	576	588	680
#23 EMG	OD	867	922	774	792	569	563	557	517	569	650
	OS	941	780	706	619	563	570	563	607	625	656
#24 JR	OD	1046	891	576	693	613	600	545	508	594	638
	OS	904	1015	860	823	718	662	489	539	638	669
#25 LA	OD	1038	755	780	713	792	662	687	539	532	854
	OS	780	755	631	588	551	600	569	594	107	706
#26 KB	OD	872	817	799	680	576	607	755	526	115	799
	OS	953	799	662	749	613	638	508	501	576	662
#27 CP	OD	872	799	607	669	644	569	545	539	582	730
	OS	1071	947	631	718	600	569	569	521	539	594
#28 MR	OD	842	669	514	508	439	464	489	489	551	545
	OS	898	799	103	545	464	483	446	464	501	582
#29 KB	OD	910	730	109	563	520	501	483	439	483	576
	OS	860	786	607	638	532	532	501	557	582	607
#30 PC	OD	953	780	656	607	539	464	477	563	588	625
	OS	1034	829	613	594	662	613	607	650	680	669

**Annexe 12**  
**Imprimé en format pdf**  
**de la première et deuxième ANOVA**

### Modèle linéaire général

Facteurs intra-sujets

Mesure: kératocônes

profondeur	Variable dépendante
1	kéraoig1
2	kéraoig2
3	kéraoig3
4	kéraoig4
5	kéraoig5

Facteurs inter-sujets

	Etiquette de valeur	N
kératocônique	0 non	15
	1 oui	15
Port de lentilles	0 non	14
coméennes	1 oui	16

### Statistiques descriptives

Memb. Bowman	kératocônique	Port de lentilles	Moyenne	Ecart-type	N
0-10% OD	non	non	868.4686	95.60366	7
		oui	892.8018	102.86088	8
	Total		876.7801	97.58953	15
	oui	non	854.0468	134.19577	7
		oui	879.2569	178.12718	8
	Total		867.4922	154.1702	15
Total	non	non	856.2582	111.96144	14
		oui	886.0293	140.69594	16
	Total		872.1362	126.83247	30
Stroma antérieur	non	non	677.1340	111.57993	7
		oui	688.6284	95.70734	8
	Total		683.7977	99.78641	15
	oui	non	694.8252	124.96721	7
		oui	765.4798	137.94843	8
	Total		732.5077	132.43496	15
Total	non	non	685.9796	114.18499	14
		oui	727.5541	121.19994	16
	Total		708.1527	117.84616	30
Stroma moyen	non	non	590.0044	94.25972	7
		oui	589.0092	93.84358	8
	Total		589.4736	90.61669	15
	oui	non	639.5400	123.12961	7
		oui	711.6873	111.01733	8
	Total		678.0185	118.52254	15
Total	non	non	614.7722	108.43540	14
		oui	650.3482	117.79073	16
	Total		633.7481	113.01925	30
Stroma postérieur	non	non	561.2560	71.84873	7
		oui	547.9876	76.64381	8
	Total		554.1795	72.08656	15
	oui	non	606.8111	146.49557	7
		oui	727.1671	104.49857	8
	Total		671.0010	136.08948	15
Total	non	non	584.0336	113.34175	14
		oui	637.5774	128.05749	16
	Total		612.5903	122.38856	30
Memb. Descemet	non	non	642.1937	84.46316	7
		oui	606.8111	61.36416	8
	Total		623.3230	72.62276	15
90-100% OD	oui	non	662.0964	155.06095	7
		oui	800.6965	148.36646	8
	Total		736.0165	162.58382	15
Total	non	non	652.1450	120.40123	14
		oui	703.7538	148.50666	16
	Total		679.6697	136.35079	30

Test d'égalité des matrices de covariance de Box<sup>a</sup>

M de Box	85,188
F	1,188
ddl1	45
ddl2	1607,409
Signification	,185

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle les matrices de covariances observées des variables dépendantes sont égales sur l'ensemble des groupes.

<sup>a</sup> Plan : Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Test de sphéricité de Mauchly<sup>b</sup>

Mesure : kératocônes

Effet Intra-sujets	W de Mauchly	Khi-Deux approché	ddl	Signification
profondeur	,251	33,772	9	,000

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariances des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité.

Test de sphéricité de Mauchly<sup>b</sup>

Mesure : kératocônes

Effet Intra-sujets	Epsilon <sup>a</sup>		
	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Borne inférieure
profondeur	,599	,739	,250

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariance des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité.

<sup>a</sup> May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

<sup>b</sup> Plan : Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Tests des effets Intra-sujets

Mesure : kératocônes

Source	Sphéricité supposée	Somme des carrés de type III	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
profondeur	Greenhouse-Geisser	1264133,10	4	316033,276	92,137	,000
	Huynh-Feldt	1264133,10	2,394	528031,521	92,137	,000
	Borne inférieure	1264133,10	2,958	427391,034	92,137	,000
	Borne supérieure	1264133,10	1,000	1264133,104	92,137	,000
profondeur * kérato	Greenhouse-Geisser	76042,334	4	19010,584	5,542	,004
	Huynh-Feldt	76042,334	2,394	31763,071	5,542	,002
	Borne inférieure	76042,334	2,958	25709,169	5,542	,002
	Borne supérieure	76042,334	1,000	76042,334	5,542	,026
profondeur * lentille	Greenhouse-Geisser	3104,049	4	776,012	2,26	,923
	Huynh-Feldt	3104,049	2,394	1296,569	2,26	,836
	Borne inférieure	3104,049	2,958	1049,449	2,26	,875
	Borne supérieure	3104,049	1,000	3104,049	2,26	,638
profondeur * kérato * lentille	Greenhouse-Geisser	37328,911	4	9332,228	2,721	,034
	Huynh-Feldt	37328,911	2,394	15592,378	2,721	,064
	Borne inférieure	37328,911	2,958	12620,540	2,721	,051
	Borne supérieure	37328,911	1,000	37328,911	2,721	,111
Erreur (profondeur)	Greenhouse-Geisser	356724,690	104	3430,045		
	Huynh-Feldt	356724,690	62,245	5730,953		
	Borne inférieure	356724,690	76,903	4638,659		
	Borne supérieure	356724,690	26,000	13720,180		

Test d'égalité des variances des erreurs de Levene<sup>a</sup>

Memb	F	ddl1	ddl2	Signification
0-10% OD	1,242	3	26	,315
Stroma antérieur	,159	3	26	,923
Stroma moyen	,195	3	26	,899
Stroma postérieur	1,846	3	26	,164
Memb. Descemet	1,808	3	26	,170

Teste l'hypothèse nulle que la variance des erreurs de la variable dépendante est égale sur les différents groupes.

<sup>a</sup> Plan : Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Projet M. Patrick Simard  
Anova à 3 facteurs - OD.

**Tests des effets inter-sujets**

Mesure: kératocônes  
Variable transformée: Moyenne

Source	Somme des carrés de type III	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Constante	7314,09627	1	7314,09627	1353,407	.000
Kérato	175848,669	1	175848,669	3,254	.083
lentille	67163,418	1	67163,418	1,243	.275
kérato * lentille	68961,179	1	68961,179	1,276	.269
Erreur	1405094,46	25	54042,094		

**Moyennes marginales estimées**

**1. kératocônique**

Mesure: kératocônes

kératocônique	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne inférieure	Limite supérieure
non	665,530	26,903	610,229	720,830
oui	734,161	26,903	678,861	789,461

**2. Port de lentilles cornéennes**

Mesure: kératocônes

Port de lentilles cornéennes	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne inférieure	Limite supérieure
non	678,658	27,765	621,624	735,751
oui	721,053	25,991	667,628	774,478

**3. profondeur**

Mesure: kératocônes

profondeur	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne inférieure	Limite supérieure
1	871,144	24,315	821,164	921,123
2	706,767	21,702	662,158	751,376
3	632,560	19,398	592,688	672,433
4	610,805	18,897	571,962	649,649
5	677,949	21,795	633,232	722,667

Projet M. Patrick Simard  
Anova à 3 facteurs - OD.

**4. kératocônique \* Port de lentilles cornéennes**

Mesure: kératocônes

kératocônique	Port de lentilles cornéennes	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
				Borne inférieure	Limite supérieure
non	non	665,812	39,295	585,040	746,583
	oui	665,248	36,757	589,693	740,802
oui	non	691,464	39,295	610,693	772,235
	oui	776,858	36,757	701,303	852,412

**5. kératocônique \* profondeur**

Mesure: kératocônes

kératocônique	profondeur	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
				Borne inférieure	Limite supérieure
non	1	875,636	34,386	804,954	946,317
	2	683,381	30,691	620,294	746,468
	3	589,507	27,433	533,118	645,895
	4	554,622	26,724	499,689	609,555
	5	624,502	30,766	561,262	687,743
oui	1	866,652	34,386	795,970	937,333
	2	730,153	30,691	667,066	793,239
	3	675,614	27,433	619,225	732,002
	4	666,989	26,724	612,056	721,922
	5	731,396	30,766	668,156	794,637

**6. Port de lentilles cornéennes \* profondeur**

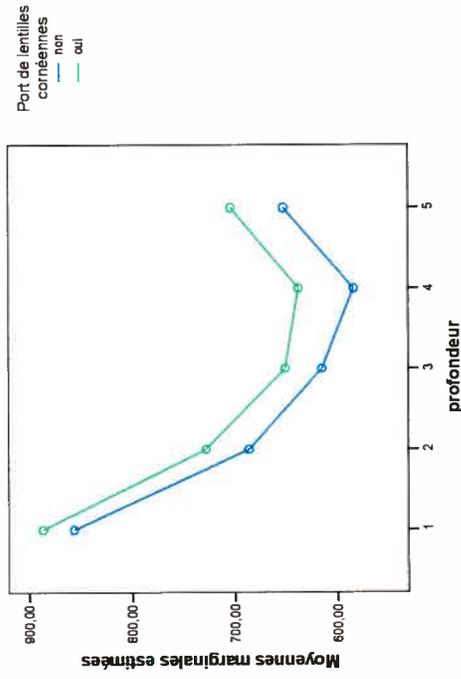
Mesure: kératocônes

Port de lentilles cornéennes	profondeur	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
				Borne inférieure	Limite supérieure
non	1	856,258	35,514	783,259	929,258
	2	685,980	31,698	620,824	751,135
	3	614,772	28,332	556,534	673,010
	4	584,034	27,601	527,299	640,768
	5	652,145	31,775	586,830	717,460
oui	1	886,029	33,220	817,744	954,314
	2	727,554	29,651	666,607	788,502
	3	650,348	26,502	595,872	704,825
	4	637,577	25,816	584,507	690,648
	5	703,754	29,723	642,658	764,850

**Diagramme des profils**

Projet M. Patrick Simard  
Anova à 3 facteurs - OD.

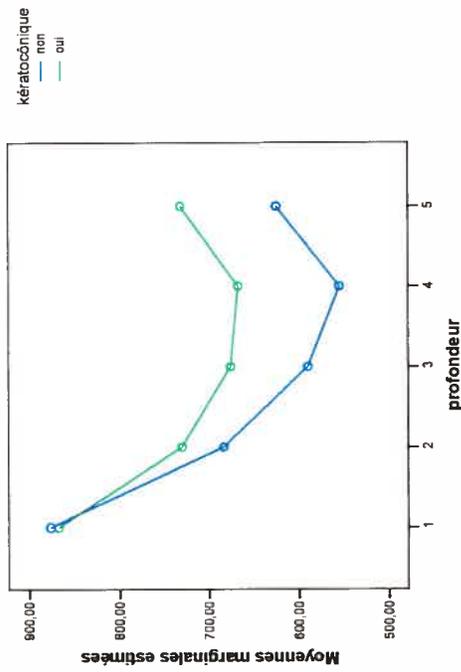
Moyennes marginales estimées de kératocônes



profondeur \* kératocônique \* Port de lentilles cornéennes

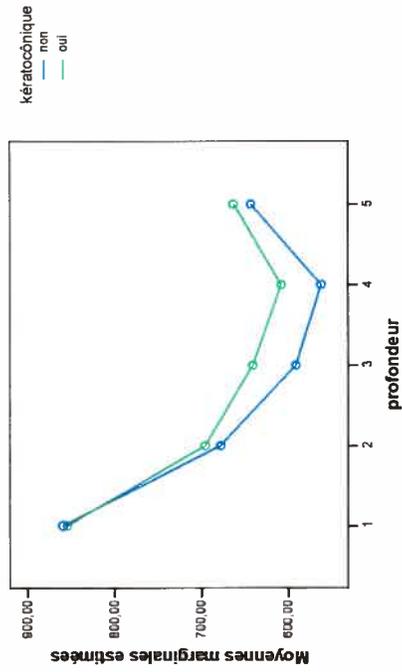
Projet M. Patrick Simard  
Anova à 3 facteurs - OD.

Moyennes marginales estimées de kératocônes



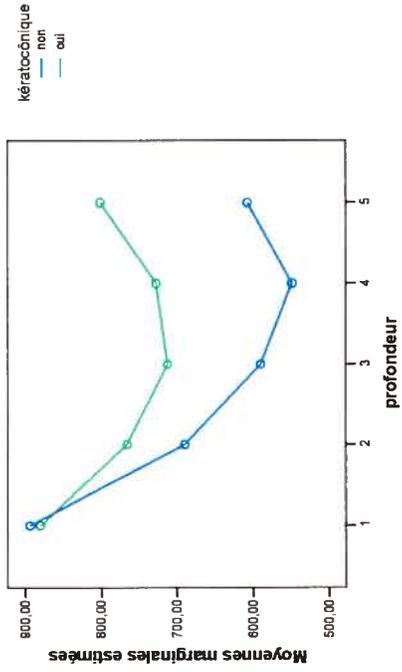
### Moyennes marginales estimées de kératocônes

à Port de lentilles cornéennes = non



### Moyennes marginales estimées de kératocônes

à Port de lentilles cornéennes = oui



### Modèle linéaire général

Facteurs Intra-sujets  
Mesure kératocônes

profondeur	Variable dépendante
1	kéraosg1
2	kéraosg2
3	kéraosg3
4	kéraosg4
5	kéraosg5

Facteurs Inter-sujets

	Etiquette de valeur	N
Kératocônique	0 non	15
Port de lentilles	1 oui	15
coméennes	0 non	14
	1 oui	16

### Statistiques descriptives

Memb	kératocônique	Port de lentilles	Moyenne	Ecart-type	N
Bowman	non	non	847,8549	67,69807	7
		oui	835,1393	104,94722	8
		Total	841,0732	86,68467	15
OS	oui	non	845,2012	180,93142	7
		oui	985,2940	173,49895	8
		Total	919,9174	185,24129	15
Total	non	non	846,5280	131,24841	14
		oui	910,2167	158,74434	16
		Total	880,4953	147,65091	30
Stroma antérieur	non	non	670,0574	90,56026	7
		oui	658,7337	94,65264	8
		Total	662,9514	89,67544	15
OS	oui	non	639,5400	128,75754	7
		oui	809,5975	105,91157	8
		Total	730,2373	142,91810	15
Total	non	non	654,7987	108,10878	14
		oui	733,1656	125,08770	16
		Total	696,5944	122,12164	30
Stroma moyen	non	non	586,9084	81,16450	7
		oui	587,0743	71,88565	8
		Total	586,9989	73,53278	15
OS	oui	non	590,0044	137,30753	7
		oui	735,6811	114,05317	8
		Total	667,6986	142,27857	15
Total	non	non	588,4564	108,37249	14
		oui	661,3777	119,87828	16
		Total	627,3477	118,60532	30
Stroma postérieur	non	non	536,4882	50,81120	7
		oui	546,8266	46,18647	8
		Total	542,0020	46,82819	15
OS	oui	non	544,0070	110,93379	7
		oui	762,3838	160,76728	8
		Total	660,4747	175,62407	15
Total	non	non	540,2476	82,92938	14
		oui	654,6052	159,52322	16
		Total	601,2383	140,04507	30
Memb Descemet	non	non	613,4453	60,09777	7
		oui	606,0371	41,95507	8
		Total	609,4943	49,42306	15
OS	oui	non	622,2910	134,51171	7
		oui	829,3343	139,02309	8
		Total	732,7141	169,85055	15
Total	non	non	617,8682	100,19393	14
		oui	717,6857	152,10963	16
		Total	671,1042	137,96042	30

Test d'égalité des matrices de covariance de Box<sup>a</sup>

M de Box	90,981
F	1,270
ddl1	45
ddl2	1607,409
Signification	,110

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle les matrices de covariances observées des variables dépendantes sont égales sur l'ensemble des groupes.

<sup>a</sup> Plan : Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Test de sphéricité de Mauchly<sup>b</sup>

Mesure : kératocônes

Effet intra-sujets	W de Mauchly	Khi-deux approché	ddl	Signification
profondeur	,053	67,662	9	,000

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariance des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité.

Test de sphéricité de Mauchly<sup>b</sup>

Mesure : kératocônes

Effet intra-sujets	Epsilon <sup>a</sup>		
	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Borne inférieure
profondeur	,452	,540	,250

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariance des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité.

<sup>a</sup> May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

<sup>b</sup> Plan : Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Tests des effets intra-sujets

Mesure : kératocônes

Source	Sphéricité supposée	Somme des carrés de type III	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Source profondeur	Sphéricité supposée	1456549,40	4	364137,350	67,125	,000
	Greenhouse-Geisser	1456549,40	1,808	805620,520	67,125	,000
	Huynh-Feldt	1456549,40	2,159	674524,879	67,125	,000
profondeur * kérato	Borne inférieure	1456549,40	1,000	1456549,399	67,125	,000
	Sphéricité supposée	18008,383	4	4502,096	830	,509
	Greenhouse-Geisser	18008,383	1,808	9960,474	830	,432
profondeur * lentille	Huynh-Feldt	18008,383	2,159	8339,643	830	,449
	Borne inférieure	18008,383	1,000	18008,383	830	,371
	Sphéricité supposée	12857,960	4	3214,490	593	,669
profondeur * kérato * lentille	Greenhouse-Geisser	12857,960	1,808	7111,765	593	,541
	Huynh-Feldt	12857,960	2,159	5954,494	593	,569
	Borne inférieure	12857,960	1,000	12857,960	593	,448
Erreur(profondeur)	Sphéricité supposée	7298,419	4	1824,605	336	,853
	Greenhouse-Geisser	7298,419	1,808	4036,771	336	,694
	Huynh-Feldt	7298,419	2,159	3379,862	336	,732
Borne inférieure	Borne inférieure	7298,419	1,000	7298,419	336	,567
	Sphéricité supposée	564178,345	104	5424,792		
	Greenhouse-Geisser	564178,345	47,008	12001,855		
Borne inférieure	Huynh-Feldt	564178,345	56,144	10048,837		
	Borne inférieure	564178,345	26,000	21699,167		

Test d'égalité des variances des erreurs de Levene<sup>a</sup>

Memb	F	ddl1	ddl2	Signification
Bowman	1,183	3	26	,335
0-10% OS				
Stroma antérieur	545	3	26	,656
11-33% OS				
Stroma moyen	569	3	26	,640
34-66% OS				
Stroma postérieur	5,286	3	26	,006
67-89% OS				
Memb. Descemet	2,940	3	26	,052
90-100% OS				

Teste l'hypothèse nulle que la variance des erreurs de la variable dépendante est égale sur les différents groupes.

<sup>a</sup> Plan : Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Testa des effets Inter-sujets

Source	Somme des carrés de type III	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Constante	71612693.5	1	71612693.5	1723.622	.000
kérato	286990.290	1	286990.290	6.907	.014
lentille	275029.210	1	275029.210	6.620	.016
kérato * lentille	305222.610	1	305222.610	7.346	.012
Erreur	1080242.46	26	41547.787		

Mesure: kératocônes  
Variable transformée: Moyenne

Moyennes marginales estimées

1. kératocônlque

kératocônlque	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne inférieure	Limite supérieure
non	648.657	23.589	600.169	697.145
oui	736.333	23.589	687.845	784.821

2. Port de lentilles cornéennes

Port de lentilles cornéennes	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne inférieure	Limite supérieure
non	649.580	24.363	599.502	699.658
oui	735.410	22.789	688.566	782.254

3. profondeur

profondeur	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne inférieure	Limite supérieure
1	878.372	25.671	825.605	931.139
2	693.982	19.322	654.265	733.699
3	624.917	18.985	585.894	663.941
4	597.426	19.160	558.043	636.810
5	667.777	18.916	628.895	706.659

Mesure: kératocônes

4. kératocônlque \* Port de lentilles cornéennes

kératocônlque	Port de lentilles cornéennes	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
				Borne inférieure	Limite supérieure
non	non	650.951	34.454	580.130	721.772
	oui	646.362	32.229	580.115	712.609
oui	non	648.209	34.464	577.387	719.030
	oui	624.458	32.229	756.211	890.705

Mesure: kératocônes

5. kératocônlque \* profondeur

kératocônlque	profondeur	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
				Borne inférieure	Limite supérieure
non	1	841.497	36.304	766.873	916.121
	2	663.396	27.326	607.227	719.564
	3	586.991	26.848	531.804	642.179
	4	541.657	27.096	485.961	597.354
	5	609.741	26.751	554.754	664.728
oui	1	915.248	36.304	840.624	989.871
	2	724.569	27.326	668.400	780.737
	3	662.843	26.848	607.655	718.030
	4	653.195	27.096	597.489	708.892
	5	725.813	26.751	670.826	780.800

Mesure: kératocônes

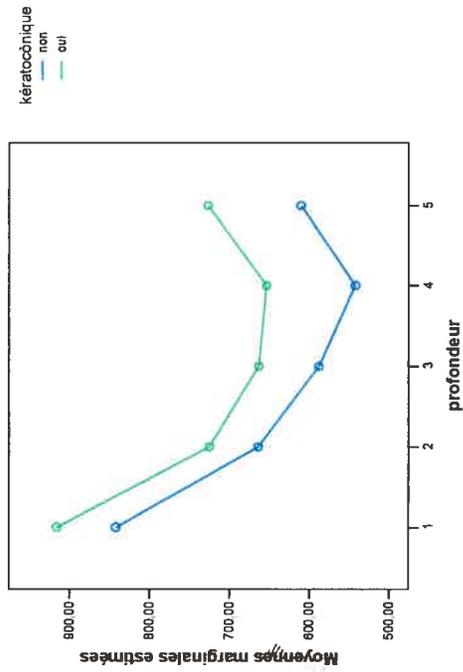
6. Port de lentilles cornéennes \* profondeur

Port de lentilles cornéennes	profondeur	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
				Borne inférieure	Limite supérieure
non	1	846.528	37.495	769.457	923.599
	2	654.799	28.222	596.788	712.809
	3	588.456	27.729	531.459	645.454
	4	540.248	27.985	482.724	597.771
	5	617.868	27.628	561.078	674.658
oui	1	910.217	35.073	838.123	982.310
	2	733.166	26.399	678.902	787.429
	3	661.378	25.938	608.061	714.694
	4	654.605	26.177	600.797	708.413
	5	717.866	25.844	664.563	770.808

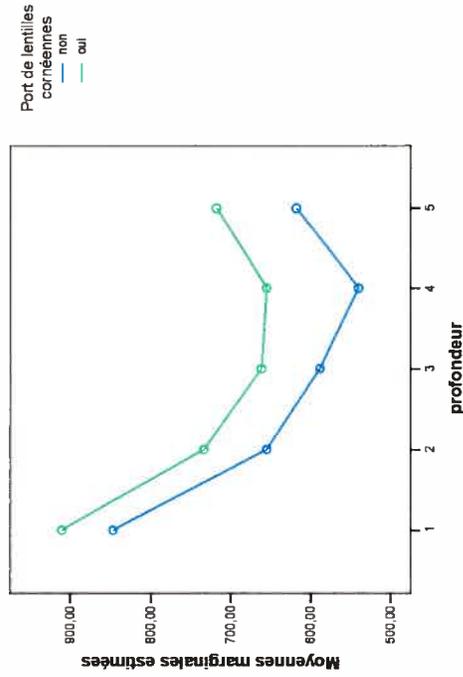
Mesure: kératocônes

Diagramme des profils

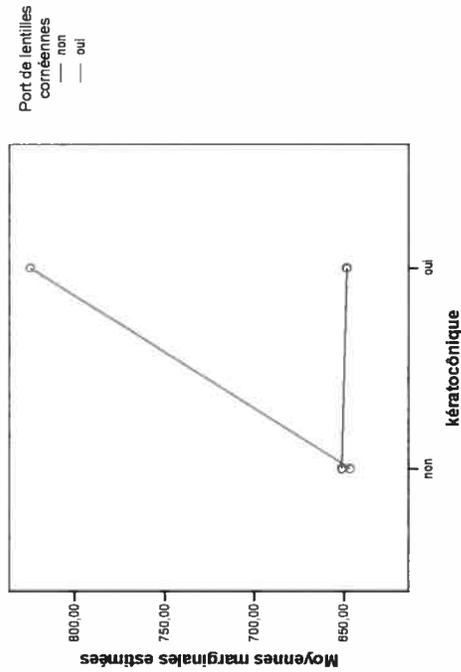
### Moyennes marginales estimées de kératocônes



### Moyennes marginales estimées de kératocônes



**Moyennes marginales estimées de kératocônes**



**Modèle linéaire général**

Facteurs Intra-sujets  
Mesure: Kératocônes

profondeur	Variable dépendante
1	kératodg1
2	kératodg2
3	kératodg3
4	kératodg4
5	kératodg5

Facteurs Inter-sujets

	Etiquette de valeur	N
kératocônes	0 non	15
	1 oui	15
Port de lentilles cornéennes	0 non	14
	1 oui	16
dominance	1 Droite	24
	2 Gauche	6

Statistiques descriptives

Memb. Bowman	kératocônes	Port de lentilles	dominance	Moyenne	Ecart-type	N
0-10% OD	non	non	Droite	852.4251	103.25282	6
			Gauche	894.7368	95.60356	7
	oui	non	Droite	858.4696	118.61531	6
			Gauche	899.8967	102.88088	8
	Total	non	Droite	871.5170	108.88457	12
			Gauche	892.8018	97.58953	15
	oui	non	Droite	876.1609	163.33432	5
			Gauche	879.2369	134.19577	7
	Total	non	Droite	876.7801	117.6470	1
			Gauche	858.8235	178.12718	8
	Total	non	Droite	842.1052	155.03967	12
			Gauche	854.0468	160.55349	3
	oui	non	Droite	845.2012	154.11702	15
			Gauche	859.6491	126.54239	11
Total	non	Droite	856.2582	111.96144	14	
		Gauche				

Statistiques descriptives

Memb. Bowman 0-10% OD	kératocônique Total	Port de lentilles oui	dominance Droite Gauche Total	Moyenne	Ecart-type	N
Stroma moyen 11-33% OD	non	non	Droite	870 4463	140 58503	13
			Gauche	953 5603	146 49557	3
			Total	886 0293	140 69594	16
Stroma moyen 34-66% OD	oui	oui	Droite	863 5190	131 65506	24
			Gauche	906 6047	108 56874	6
			Total	872 1362	128 83247	30
Stroma moyen 67-89% OD	non	non	Droite	659 4427	110 95518	6
			Gauche	783 2817	111 57993	7
			Total	677 1340	110 34448	13
Stroma moyen 90-100% OD	oui	oui	Droite	685 0464	50 35125	2
			Gauche	673 3746	95 70734	8
			Total	689 6284	107 12680	12
Stroma moyen 91-100% OD	non	non	Droite	710 0103	72 76090	3
			Gauche	677 2445	107 12680	12
			Total	683 7977	99 78641	15
Stroma moyen 92-100% OD	oui	oui	Droite	721 3622	135 74712	5
			Gauche	628 4829	87 56740	2
			Total	694 8252	124 96721	7
Stroma moyen 93-100% OD	non	non	Droite	723 5736	76 22880	1
			Gauche	1058 8235	137 94843	8
			Total	765 4798	137 94843	8
Stroma moyen 94-100% OD	oui	oui	Droite	722 6522	99 35627	12
			Gauche	771 9298	256 05666	3
			Total	732 5077	132 43496	15
Stroma moyen 95-100% OD	non	non	Droite	687 5879	120 71488	11
			Gauche	680 0825	108 72707	3
			Total	685 9796	114 19499	14
Stroma moyen 96-100% OD	oui	oui	Droite	710 4072	90 54175	13
			Gauche	801 8575	225 36912	3
			Total	727 5541	121 19994	16
Stroma moyen 97-100% OD	non	non	Droite	699 9483	103 67112	24
			Gauche	740 9700	171 73780	6
			Total	708 1527	117 84616	30
Stroma moyen 98-100% OD	oui	oui	Droite	593 9112	102 63363	6
			Gauche	566 5634	94 25972	1
			Total	590 0044	94 25972	7
Stroma moyen 99-100% OD	non	non	Droite	577 3993	107 54670	6
			Gauche	623 8390	24 08103	2
			Total	589 0092	93 84358	8
Stroma moyen 100-100% OD	oui	oui	Droite	585 6553	100 59717	12
			Gauche	604 7471	37 19467	3
			Total	589 4736	90 61669	15
Stroma moyen 101-100% OD	non	non	Droite	660 0619	142 53931	5
			Gauche	588 2363	48 16207	2
			Total	639 5400	123 12561	7

Statistiques descriptives

Memb. Bowman 0-10% OD	kératocônique Total	Port de lentilles oui	dominance Droite Gauche Total	Moyenne	Ecart-type	N
Stroma moyen 11-33% OD	non	non	Droite	879 7877	69 86798	7
			Gauche	934 9845	111 01733	1
			Total	711 6873	111 01733	8
Stroma moyen 34-66% OD	oui	oui	Droite	671 5686	100 76702	12
			Gauche	703 8183	203 07173	3
			Total	678 0185	118 52254	15
Stroma moyen 67-89% OD	non	non	Droite	623 9797	120 77766	11
			Gauche	581 0113	36 28152	3
			Total	614 7722	108 43540	14
Stroma moyen 90-100% OD	oui	oui	Droite	632 5315	100 41166	13
			Gauche	727 5541	180 44615	3
			Total	650 3462	117 75073	16
Stroma moyen 91-100% OD	non	non	Droite	628 6119	107 80381	24
			Gauche	654 2827	141 39717	6
			Total	633 7461	113 01925	30
Stroma moyen 92-100% OD	oui	oui	Droite	565 0154	77 94851	6
			Gauche	538 6997	71 84873	1
			Total	561 2560	71 84873	7
Stroma moyen 93-100% OD	non	non	Droite	548 5036	90 63155	6
			Gauche	546 4396	6 56755	2
			Total	547 9876	76 64381	8
Stroma moyen 94-100% OD	oui	oui	Droite	556 7595	81 05451	12
			Gauche	543 8596	6 44479	3
			Total	554 1795	72 08656	15
Stroma moyen 95-100% OD	non	non	Droite	647 6780	155 90010	5
			Gauche	504 6439	48 16207	2
			Total	606 8111	146 49557	7
Stroma moyen 96-100% OD	oui	oui	Droite	700 5749	78 35762	7
			Gauche	913 3126	104 49857	1
			Total	727 1671	104 49857	8
Stroma moyen 97-100% OD	non	non	Droite	678 5345	113 70614	12
			Gauche	640 8668	238 39008	3
			Total	671 0010	136 08948	15
Stroma moyen 98-100% OD	oui	oui	Droite	602 5893	120 92763	11
			Gauche	515 9958	39 32416	3
			Total	584 0396	113 34175	14
Stroma moyen 99-100% OD	non	non	Droite	630 3881	112 77694	13
			Gauche	668 7306	211 86515	3
			Total	637 5774	128 05749	16
Stroma moyen 100-100% OD	oui	oui	Droite	617 6470	114 86533	24
			Gauche	592 3632	159 91143	6
			Total	612 5903	122 39856	30
Stroma moyen 101-100% OD	non	non	Droite	647 5748	91 20086	6
			Gauche	609 9071	91 20086	1
			Total	642 1937	84 46315	7

Statistiques descriptives

Memb. Desceemet 90-100% OD	kératocornique non	Port de lentilles oui	dominance Droite Gauche Total	Moyenne	Ecart-type	N
			Droite	608.8751	63.31755	6
			Gauche	600.6192	78.81066	2
			Total	606.8111	61.36416	8
			Droite	628.2249	77.53389	12
			Gauche	603.7151	55.98495	3
			Total	623.3230	72.62276	15
	oui	non	Droite	699.0712	170.71993	5
			Gauche	569.6594	61.29718	2
			Total	662.0964	155.06095	7
		oui	Droite	765.6904	119.07387	7
			Gauche	1046.4396	148.36646	1
			Total	800.6965	148.36646	8
			Droite	737.8740	139.66141	12
			Gauche	728.5861	278.66068	3
			Total	736.0165	162.58382	15
	Total	non	Droite	670.9622	128.60894	11
			Gauche	583.0753	49.17957	3
			Total	652.1450	120.40123	14
		oui	Droite	693.2602	123.98379	13
			Gauche	749.2260	263.38813	3
			Total	703.7538	148.50666	16
			Droite	663.0495	123.85519	24
			Gauche	666.1506	192.33374	6
			Total	679.6697	136.35079	30

Test d'égalité des matrices de covariance de Box<sup>a</sup>

M de Box	78.070
F	1.335
ddl1	30
ddl2	770.525
Signification	.110

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle les matrices de covariances observées des variables dépendantes sont égales sur l'ensemble des groupes.

a. Plan : Intercept+Kérato+lentille+dominance+Kérato \* lentille+Kérato \* dominance+lentille \* dominance+Kérato \* lentille \* dominance

Plan intra-sujets : profondeur

Test de sphéricité de Mauchly<sup>b</sup>

Mesure kératocônes	W de Mauchly	Khi-deux approché	ddl	Signification
Effet intra-sujets profondeur	.179	35.143	9	.000

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariance des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité.

Test de sphéricité de Mauchly<sup>b</sup>

Mesure kératocônes	Epsilon <sup>a</sup>		
	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Borne inférieure
Effet intra-sujets profondeur	.549	.806	.250

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariance des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité.

a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

b. Plan : Intercept+Kérato+lentille+dominance+Kérato \* lentille+Kérato \* dominance+lentille \* dominance+Kérato \* lentille \* dominance  
Plan intra-sujets : profondeur

Tests des effets Intra-sujets

Mesure kératocônes

Source	Somme des carrés de type III	ddl	Moyenne des carrés
profondeur	Sphéricité supposée	4	205353 181
	Greenhouse-Geisser	2,195	374174 296
	Huynh-Feldt	3,224	254750 410
	Borne inférieure	1,000	821412 725
profondeur * kérato	Sphéricité supposée	4	10252 379
	Greenhouse-Geisser	2,195	18680 874
	Huynh-Feldt	3,224	12718 565
	Borne inférieure	1,000	41009 517
profondeur * lentille	Sphéricité supposée	4	1810 574
	Greenhouse-Geisser	2,195	3299 049
	Huynh-Feldt	3,224	2246 103
	Borne inférieure	1,000	7242 295
profondeur * dominance	Sphéricité supposée	4	4052 356
	Greenhouse-Geisser	2,195	7383 803
	Huynh-Feldt	3,224	5027 141
	Borne inférieure	1,000	16209 423
profondeur * kérato * lentille	Sphéricité supposée	4	5532 180
	Greenhouse-Geisser	2,195	10080 192
	Huynh-Feldt	3,224	6862 933
	Borne inférieure	1,000	22128 720
profondeur * kérato * dominance	Sphéricité supposée	4	814 845
	Greenhouse-Geisser	2,195	1484 730
	Huynh-Feldt	3,224	1010 854
	Borne inférieure	1,000	3259 380
profondeur * lentille * dominance	Sphéricité supposée	4	2257 959
	Greenhouse-Geisser	2,195	4114 230
	Huynh-Feldt	3,224	2801 106
	Borne inférieure	1,000	9031 836
profondeur * kérato * dominance	Sphéricité supposée	4	3830 202
	Greenhouse-Geisser	2,195	6979 016
	Huynh-Feldt	3,224	4751 548
	Borne inférieure	1,000	15320 808
Erreur(profondeur)	Sphéricité supposée	88	3569 098
	Greenhouse-Geisser	48,296	6503 258
	Huynh-Feldt	70,936	4427 636
	Borne inférieure	22,000	14276 392

Tests des effets Intra-sujets

Mesure kératocônes

Source	F	Signification	
profondeur	Sphéricité supposée	57 536	000
	Greenhouse-Geisser	57 536	000
	Huynh-Feldt	57 536	000
	Borne inférieure	57 536	000
profondeur * kérato	Sphéricité supposée	2 873	027
	Greenhouse-Geisser	2 873	062
	Huynh-Feldt	2 873	039
	Borne inférieure	2 873	104
profondeur * lentille	Sphéricité supposée	507	730
	Greenhouse-Geisser	507	622
	Huynh-Feldt	507	692
	Borne inférieure	507	484
profondeur * dominance	Sphéricité supposée	1 135	345
	Greenhouse-Geisser	1 135	334
	Huynh-Feldt	1 135	343
	Borne inférieure	1 135	298
profondeur * kérato * lentille	Sphéricité supposée	1 550	195
	Greenhouse-Geisser	1 550	221
	Huynh-Feldt	1 550	207
	Borne inférieure	1 550	226
profondeur * kérato * dominance	Sphéricité supposée	228	922
	Greenhouse-Geisser	228	816
	Huynh-Feldt	228	889
	Borne inférieure	228	637
profondeur * lentille * dominance	Sphéricité supposée	633	641
	Greenhouse-Geisser	633	550
	Huynh-Feldt	633	608
	Borne inférieure	633	459
profondeur * kérato * dominance	Sphéricité supposée	1 073	379
	Greenhouse-Geisser	1 073	355
	Huynh-Feldt	1 073	369
	Borne inférieure	1 073	311
Erreur(profondeur)	Sphéricité supposée		
	Greenhouse-Geisser		
	Huynh-Feldt		
	Borne inférieure		

Test d'égalité des variances des erreurs de Levene\*

	F	ddl1	ddl2	Signification
Memb. Bowman	.975	7	22	.473
0-10% OD				
Stroma antérieur	1.048	7	22	.428
11-33% OD				
Stroma moyen	1.558	7	22	.200
34-66% OD				
Stroma postérieur	1.983	7	22	.102
67-89% OD				
Memb. Descemet	1.322	7	22	.287
90-100% OD				

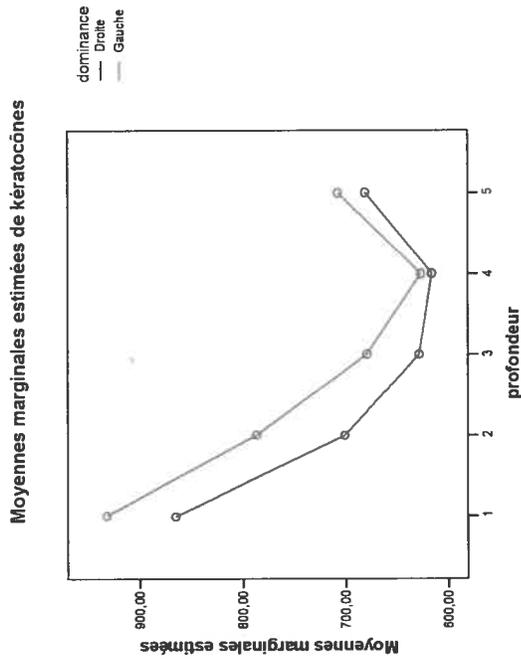
Teste l'hypothèse nulle que la variance des erreurs de la variable dépendante est égale sur les différents groupes  
a. Plan : Intercept+Kérato+lentille+dominance+kérato \* lentille+kérato \* dominance+lentille \* dominance+kérato \* lentille \* dominance  
Plan Intra-sujets : profondeur

Tests des effets inter-sujets

Mesure : kératocônes  
Variable transformée: Moyenne

Source	Somme des carrés de Type III	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Constante	45323008.3	1	45323008.3	974.485	.000
kérato	251246.930	1	251246.930	5.402	.030
lentille	217565.218	1	217565.218	4.678	.042
dominance	50504.798	1	50504.798	1.086	.309
kérato * lentille	247257.175	1	247257.175	5.316	.031
kérato * dominance	38545.105	1	38545.105	.829	.372
lentille * dominance	161248.425	1	161248.425	3.467	.076
kérato * lentille *	196213.059	1	196213.059	4.219	.052
dominance					
Erreur	1023213.70	22	46509.714		

Diagramme des profils



### Modèle linéaire général

Facteurs intra-sujets  
Mesure kératocônes

profondeur	Variable dépendante
1	kératodg1
2	kératodg2
3	kératodg3
4	kératodg4
5	kératodg5

Facteurs inter-sujets

	Etiquette de valeur	N
kératocônique	0 non	12
Port de lentilles cornéennes	1 oui	12
	0 non	11
	1 oui	13

### Statistiques descriptives

	kératocônique	Port de lentilles	Moyenne	Ecart-type	N
Memb Bowman 0-10% OD	non	non	852,4251	103,25282	6
		oui	899,8967	118,61631	6
	Total	Total	876,1609	108,88457	12
	oui	non	858,8235	163,33432	5
		oui	846,2012	161,84183	7
	Total	Total	850,8771	155,03967	12
Stroma antérieur 11-33% OD	non	non	855,3335	126,54239	11
		oui	870,4453	140,58503	13
	Total	Total	863,5190	131,65506	24
	oui	non	659,4427	110,95518	6
		oui	677,2445	107,12680	12
	Total	Total	721,3622	135,74712	5
	oui	oui	723,5736	76,22680	7
	Total	Total	722,6522	99,35627	12
	Total	non	687,5879	120,71488	11
Stroma moyen 34-66% OD	non	oui	710,4072	90,54175	13
		Total	699,9483	103,67112	24
	non	non	593,9112	102,63363	6
	oui	oui	577,3983	107,54670	6
	Total	Total	585,6553	100,59717	12
	oui	non	660,0619	142,53931	5
	oui	oui	679,7877	69,86798	7
	Total	Total	671,5686	100,76702	12
	Total	non	623,9797	120,77766	11
Stroma postérieur 67-89% OD	non	oui	632,5316	100,41166	13
		Total	628,6119	107,80381	24
	non	non	565,0154	77,94851	6
	oui	oui	548,5036	90,63155	6
	Total	Total	556,7595	81,05451	12
	oui	non	647,6780	155,90010	5
	oui	oui	700,5749	78,35762	7
	Total	Total	678,5345	113,70614	12
	Total	non	602,5883	120,92763	11
Memb Descemet 90-100% OD	non	oui	630,3881	112,77694	13
		Total	617,6470	114,86533	24
	non	non	647,5748	91,20086	6
	oui	oui	608,8751	63,31755	6
	Total	Total	628,2249	77,53389	12
	non	non	699,0712	170,71993	5
	oui	oui	765,5904	119,07387	7
	Total	Total	737,8740	139,66141	12
	Total	non	670,9822	128,60854	11
	oui	oui	663,2602	123,98379	13
	Total	Total	683,0485	123,65519	24

Test d'égalité des matrices de covariance de Box<sup>a</sup>

M de Box	78 070
F	1 335
ddl1	30
ddl2	770 525
Signification	.110

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle les matrices de covariances observées des variables dépendantes sont égales sur l'ensemble des groupes.

- a. Plan : Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Test de sphéricité de Mauchly<sup>b</sup>

Mesure : kératocônes

Effet Intra-sujets	W de Mauchly	Khi-deux approché	ddl	Signification
profondeur	.165	33.173	9	.000

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariance des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité

Test de sphéricité de Mauchly<sup>b</sup>

Mesure : kératocônes

Effet Intra-sujets	Epsilon <sup>a</sup>		Signification
	Greenhouse-Geisser	Borne inférieure	
profondeur	.535	.692	.250

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariance des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité

- a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table

- b. Plan : Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Tests des effets Intra-sujets

Mesure : kératocônes

Source	Sphéricité supposée	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Borne inférieure	Sphéricité supposée	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Borne inférieure	Sphéricité supposée	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Borne inférieure	ddl	Moyenne des carrés de type III	F	Signification
profondeur	938104,760	938104,760	938104,760	938104,760	76787,866	76787,866	76787,866	76787,866	1205,393	1205,393	1205,393	1205,393	4	234526,190	63,615	.000
	2,142	2,142	2,142	2,142	4,38002,060	4,38002,060	4,38002,060	4,38002,060	5,207	5,207	5,207	5,207	4	438002,060	63,615	.000
	2,766	2,766	2,766	2,766	339108,181	339108,181	339108,181	339108,181	5,207	5,207	5,207	5,207	2,766	339108,181	63,615	.000
	1,000	1,000	1,000	1,000	938104,760	938104,760	938104,760	938104,760	5,207	5,207	5,207	5,207	1,000	938104,760	63,615	.000
profondeur * kérato	76787,866	76787,866	76787,866	76787,866	19196,967	19196,967	19196,967	19196,967	5,207	5,207	5,207	5,207	4	19196,967	5,207	.001
	2,142	2,142	2,142	2,142	35852,332	35852,332	35852,332	35852,332	5,207	5,207	5,207	5,207	2,142	35852,332	5,207	.008
	2,766	2,766	2,766	2,766	27757,448	27757,448	27757,448	27757,448	5,207	5,207	5,207	5,207	2,766	27757,448	5,207	.004
	1,000	1,000	1,000	1,000	76787,866	76787,866	76787,866	76787,866	5,207	5,207	5,207	5,207	1,000	76787,866	5,207	.034
profondeur * lentille	1205,393	1205,393	1205,393	1205,393	301,348	301,348	301,348	301,348	.082	.082	.082	.082	4	301,348	.082	.988
	2,142	2,142	2,142	2,142	562,799	562,799	562,799	562,799	.082	.082	.082	.082	2,142	562,799	.082	.932
	2,766	2,766	2,766	2,766	435,728	435,728	435,728	435,728	.082	.082	.082	.082	2,766	435,728	.082	.962
	1,000	1,000	1,000	1,000	1205,393	1205,393	1205,393	1205,393	.082	.082	.082	.082	1,000	1205,393	.082	.778
profondeur * kérato * lentille	28602,090	28602,090	28602,090	28602,090	7150,622	7150,622	7150,622	7150,622	1,940	1,940	1,940	1,940	4	7150,622	1,940	.112
	2,142	2,142	2,142	2,142	13354,345	13354,345	13354,345	13354,345	1,940	1,940	1,940	1,940	2,142	13354,345	1,940	.153
	2,766	2,766	2,766	2,766	10339,147	10339,147	10339,147	10339,147	1,940	1,940	1,940	1,940	2,766	10339,147	1,940	.138
	1,000	1,000	1,000	1,000	28602,090	28602,090	28602,090	28602,090	1,940	1,940	1,940	1,940	1,000	28602,090	1,940	.179
Erreur (profondeur)	294929,668	294929,668	294929,668	294929,668	3686,621	3686,621	3686,621	3686,621	6885,148	6885,148	6885,148	6885,148	80	3686,621	6885,148	
	42,836	42,836	42,836	42,836	5330,591	5330,591	5330,591	5330,591	6885,148	6885,148	6885,148	6885,148	42,836	5330,591	6885,148	
	55,328	55,328	55,328	55,328	14746,483	14746,483	14746,483	14746,483	6885,148	6885,148	6885,148	6885,148	55,328	14746,483	6885,148	
	20,000	20,000	20,000	20,000					6885,148	6885,148	6885,148	6885,148	20,000		14746,483	

Test d'égalité des variances des erreurs de Levene<sup>a</sup>

	F	ddl1	ddl2	Signification
Memb. Bowman 0-10% OD	.363	3	20	.787
Stroma antérieur 11-33% OD	.577	3	20	.637
Stroma moyen 34-66% OD	.945	3	20	.438
Stroma postérieur 67-89% OD	1,207	3	20	.333
Memb. Descemet 90-100% OD	1,518	3	20	.240

Teste l'hypothèse nulle que la variance des erreurs de la variable dépendante est égale sur les différents groupes.

- a. Plan : Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Tests des effets inter-sujets

Source	Somme des carrés de type III	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Constante	57556956.6	1	1135.855		.000
kérato	126366.007	1	2.494		.130
lentille	5721.488	1	5721.488	.113	.740
kérato * lentille	4006.005	1	4006.005	.079	.781
Erreur	1013496.11	20	50672.805		

Mesure: kératocônes  
Variable transformée: Moyenne

Moyennes marginales estimées

1. kératocônique

kératocônique	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne inférieure	Limite supérieure
non	684.809	29.061	604.189	725.429
oui	730.172	29.473	668.692	791.653

Mesure: kératocônes

2. Port de lentilles cornéennes

Port de lentilles cornéennes	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne inférieure	Limite supérieure
non	690.537	30.480	626.957	754.116
oui	704.445	28.004	646.030	762.860

Mesure: kératocônes

3. profondeur

profondeur	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne inférieure	Limite supérieure
1	864.087	28.616	804.395	923.778
2	699.856	22.094	653.769	745.943
3	627.790	21.613	582.706	672.874
4	615.443	20.839	571.974	658.912
5	690.278	23.587	631.076	729.480

Mesure: kératocônes

4. kératocônique \* Port de lentilles cornéennes

kératocônique	Port de lentilles cornéennes	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
				Borne inférieure	Limite supérieure
non	non	663.674	41.099	577.944	749.404
	oui	665.944	41.099	580.214	751.674
oui	non	717.399	45.021	623.487	811.312
	oui	742.946	38.050	663.575	822.316

Mesure: kératocônes

5. kératocônique \* profondeur

kératocônique	profondeur	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
				Borne inférieure	Limite supérieure
non	1	876.161	40.183	792.341	959.981
	2	677.245	31.025	612.528	741.961
	3	585.665	30.349	522.348	648.963
	4	566.760	28.262	485.719	617.800
	5	628.225	33.121	559.135	697.315
oui	1	852.012	40.753	767.003	937.022
	2	722.468	31.465	656.833	788.102
	3	669.925	30.780	605.719	734.130
	4	674.126	28.677	612.220	736.033
	5	732.331	33.591	662.261	802.401

Mesure: kératocônes

6. Port de lentilles cornéennes \* profondeur

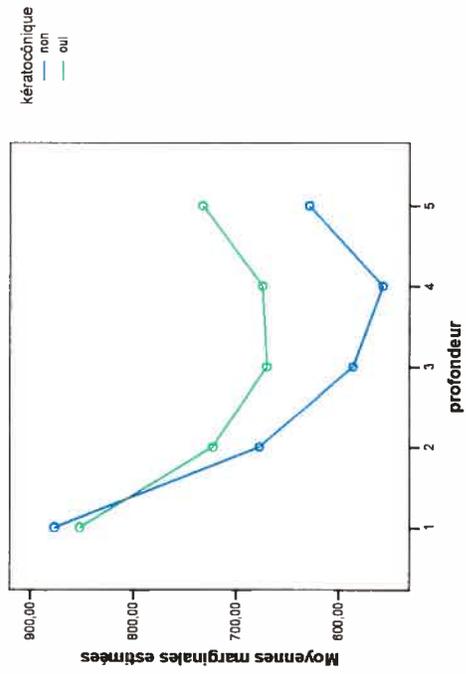
Port de lentilles cornéennes	profondeur	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
				Borne inférieure	Limite supérieure
non	1	855.624	42.144	767.713	943.536
	2	690.402	32.539	622.527	758.278
	3	626.987	31.831	560.569	693.384
	4	606.347	30.691	542.327	670.366
	5	673.323	34.738	600.861	745.785
oui	1	872.548	38.721	791.778	953.320
	2	709.310	29.896	646.948	771.672
	3	628.593	29.245	567.569	689.598
	4	624.539	28.198	565.719	683.359
	5	687.233	31.917	620.656	738.810

Mesure: kératocônes

Diagramme des profils

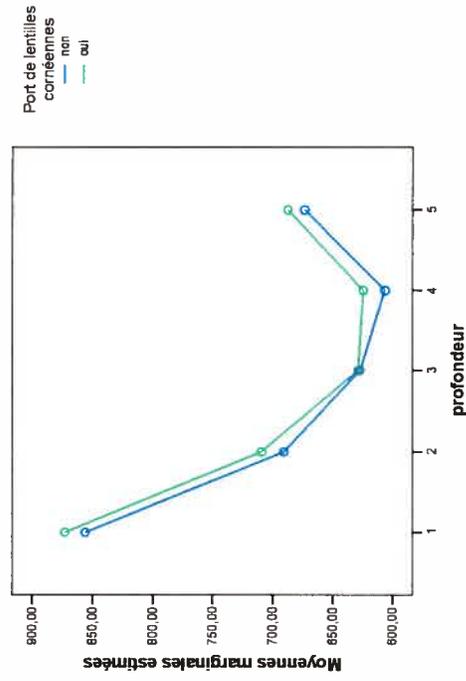
Projet M. Patrick Simard  
Anova à 3 facteurs - OD - main dominante droite seulement.

### Moyennes marginales estimées de kératocônes



Projet M. Patrick Simard  
Anova à 3 facteurs - OD - main dominante droite seulement.

### Moyennes marginales estimées de kératocônes



### Modèle linéaire général

Facteurs Intra-sujets

Mesure: kératocônes

profondeur	Variable dépendante
1	kéraosg1
2	kéraosg2
3	kéraosg3
4	kéraosg4
5	kéraosg5

Facteurs Inter-sujets

	Etiquette de valeur	N
kératocônique	0 non	12
	1 oui	12
Port de lentilles	0 non	11
concernées	1 oui	13

### Statistiques descriptives

Memb. Bowman 0-10% OS	kératocônique	Port de lentilles	Moyenne	Ecart-type	N
	non	non	846,7172	73,90026	6
		oui	834,8813	58,27236	6
	Total		840,2992	63,70160	12
	oui	non	879,8761	199,53313	5
oui		972,5784	183,32973	7	
Total		933,9525	187,32025	12	
	non	non	861,2440	137,74701	11
		oui	909,0259	152,72364	13
	Total		887,1258	144,94977	24
	oui	non	871,3106	99,13729	6
oui		672,3426	98,39974	6	
Total		671,8266	94,17428	12	
	non	non	676,7801	133,38946	5
		oui	785,0508	86,38930	7
	Total		739,9380	116,82948	12
	oui	non	673,7967	109,72402	11
oui		733,0316	105,76395	13	
Total		705,8823	109,45163	24	
	non	non	590,2992	88,36645	6
		oui	600,6192	75,86086	6
	Total		595,4592	78,70371	12
	oui	non	612,3839	160,44500	5
oui		716,4971	108,35702	7	
Total		673,1166	136,62614	12	
	non	non	600,3377	119,72624	11
		oui	663,0150	109,01208	13
	Total		634,2879	115,97493	24
	oui	non	528,3797	50,21464	6
oui		554,6955	50,01381	6	
Total		541,5376	49,71923	12	
	non	non	566,5634	127,02933	5
		oui	745,6877	165,99804	7
	Total		671,0526	171,47507	12
	oui	non	545,7360	90,07203	11
oui		657,5375	156,96898	13	
Total		606,2951	140,07412	24	
	non	non	608,8751	64,48751	6
		oui	615,5830	44,49668	6
	Total		612,2291	52,93903	12
	oui	non	640,8668	159,85548	5
oui		813,7991	142,46452	7	
Total		741,7440	168,20349	12	
	non	non	623,4168	112,16041	11
		oui	722,3148	146,80268	13
	Total		676,9865	138,73485	24
	oui	non	676,9865	138,73485	24
oui		676,9865	138,73485	24	
Total		676,9865	138,73485	24	

Test d'égalité des matrices de covariance de Box<sup>a</sup>

M de Box	76 251
F	1.304
ddl1	30
ddl2	770 525
Signification	.129

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle les matrices de covariances observées des variables dépendantes sont égales sur l'ensemble des groupes

<sup>a</sup> Plan : Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Test de sphéricité de Mauchly<sup>b</sup>

Mesure: Kératocônes

Effet Intra-sujets	W de Mauchly	Khi-deux approché	ddl	Signification
profondeur	.067	48.653	9	.000

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariance des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité

Test de sphéricité de Mauchly<sup>b</sup>

Mesure: Kératocônes

Effet Intra-sujets	Epsilon <sup>a</sup>		
	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Borne inférieure
profondeur	.461	.582	.250

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariance des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité

<sup>a</sup> May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table

<sup>b</sup> Plan : Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Tests des effets Intra-sujets

Mesure: Kératocônes

Source	Sphéricité supposée	Somme des carrés de type III	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
profondeur	Sphéricité supposée	1173304.53	4	293326.133	46.935	.000
	Greenhouse-Geisser	1173304.53	1.844	636405.806	46.935	.000
	Huynh-Feldt	1173304.53	2.327	504242.436	46.935	.000
	Borne inférieure	1173304.53	1.000	1173304.531	46.935	.000
profondeur * Kérato	Sphéricité supposée	15620.893	4	3905.223	625	.646
	Greenhouse-Geisser	15620.893	1.844	8472.845	625	.528
	Huynh-Feldt	15620.893	2.327	6713.276	625	.563
	Borne inférieure	15620.893	1.000	15620.893	625	.439
profondeur * lentille	Sphéricité supposée	15989.418	4	3997.365	640	.636
	Greenhouse-Geisser	15989.418	1.844	8672.734	640	.521
	Huynh-Feldt	15989.418	2.327	6871.654	640	.556
	Borne inférieure	15989.418	1.000	15989.418	640	.433
profondeur * Kérato * lentille	Sphéricité supposée	6244.246	4	1561.061	250	.909
	Greenhouse-Geisser	6244.246	1.844	3386.908	250	.763
	Huynh-Feldt	6244.246	2.327	2683.544	250	.812
	Borne inférieure	6244.246	1.000	6244.246	250	.623
Erreur(profondeur)	Sphéricité supposée	499973.297	80	6249.666		
	Greenhouse-Geisser	499973.297	36.873	13559.391		
	Huynh-Feldt	499973.297	46.537	10743.492		
	Borne inférieure	499973.297	20.000	24998.665		

Test d'égalité des variances des erreurs de Levene<sup>a</sup>

Memb	F	ddl1	ddl2	Signification
0-10% OS	1.687	3	20	.202
11-33% OS	.242	3	20	.866
34-66% OS	.365	3	20	.779
67-89% OS	3.528	3	20	.034
90-100% OS	2.567	3	20	.083

Teste l'hypothèse nulle que la variance des erreurs de la variable dépendante est égale sur les différents groupes.

<sup>a</sup> Plan : Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Tests des effets inter-sujets

Source	Somme des carrés de type III	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Constante	57416528.3	1	57416528.3	1320.497	.000
Kérato	232905.832	1	232905.832	5.366	.031
lenticille	141097.038	1	141097.038	3.245	.087
kérato * lenticille	115021.082	1	115021.082	2.645	.120
Erreur	869619.804	20	43480.990		

Mesure: kératocônes  
Variable transformée: Moyenne

Moyennes marginales estimées

1. kératocônique

Mesure: kératocônes

kératocônique	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne inférieure	Limite supérieure
non	652.270	26.920	596.116	708.424
oui	741.008	27.302	684.058	797.959

2. Port de lentilles cornéennes

Mesure: kératocônes

Port de lentilles cornéennes	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne inférieure	Limite supérieure
non	662.105	28.234	603.210	721.000
oui	731.173	25.941	677.062	785.285

3. profondeur

Mesure: kératocônes

profondeur	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne inférieure	Limite supérieure
1	883.263	29.261	822.225	944.301
2	701.371	21.240	657.064	745.678
3	629.950	22.578	582.854	677.046
4	598.832	23.212	550.413	647.250
5	669.781	23.199	621.390	718.172

4. kératocônique \* Port de lentilles cornéennes

Mesure: kératocônes

kératocônique	Port de lentilles cornéennes	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
				Borne inférieure	Limite supérieure
non	non	648.916	38.071	569.503	728.330
oui	oui	655.624	38.071	576.211	735.038
non	oui	675.294	41.704	588.301	762.287
oui	non	806.723	35.246	733.200	880.245

5. kératocônique \* profondeur

Mesure: kératocônes

kératocônique	profondeur	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
				Borne inférieure	Limite supérieure
non	1	840.299	41.089	754.589	926.010
oui	1	926.227	41.672	839.301	1013.154
non	2	671.827	29.826	609.610	734.043
oui	2	730.915	30.249	667.817	794.014
non	3	595.459	31.704	529.326	661.593
oui	3	664.440	32.154	597.369	731.512
non	4	541.538	32.594	473.547	609.528
oui	4	656.126	33.057	587.171	725.080
non	5	612.229	32.576	544.277	680.181
oui	5	727.333	33.038	658.417	796.249

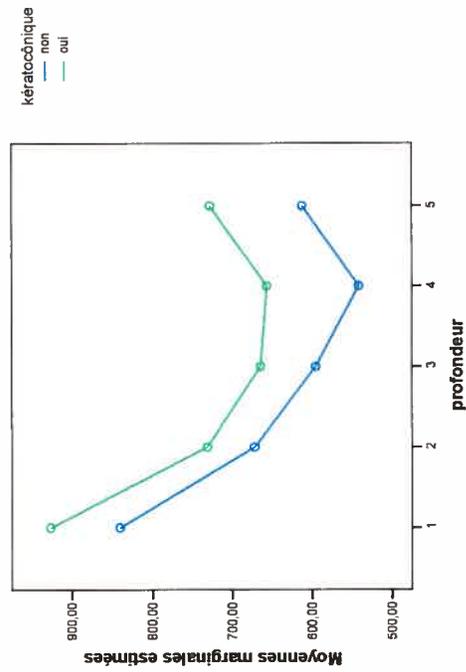
6. Port de lentilles cornéennes \* profondeur

Mesure: kératocônes

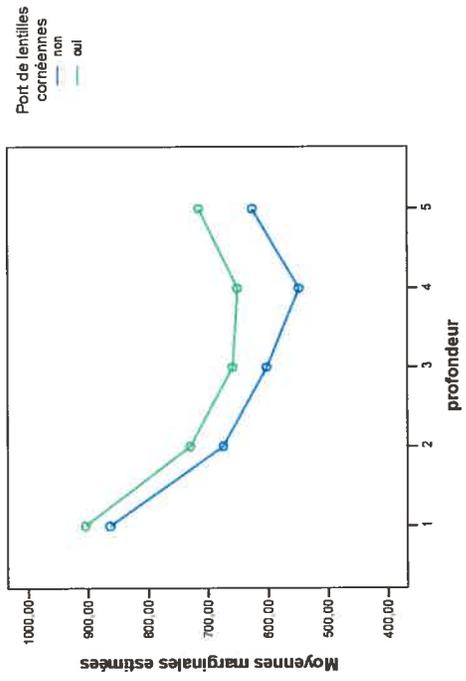
Port de lentilles cornéennes	profondeur	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
				Borne inférieure	Limite supérieure
non	1	862.797	43.095	772.903	952.691
oui	1	903.730	39.595	821.137	966.323
non	2	674.045	31.282	608.792	739.298
oui	2	728.697	28.741	668.744	788.650
non	3	601.342	33.251	531.980	670.703
oui	3	658.558	30.551	594.830	722.286
non	4	547.472	34.185	476.163	618.781
oui	4	624.871	34.166	553.602	696.140
non	5	662.797	43.095	572.903	752.691
oui	5	714.691	31.391	649.211	780.171

Diagramme des profils

### Moyennes marginales estimées de kératocônes



### Moyennes marginales estimées de kératocônes



**Annexe 13**  
**Imprimé en format pdf**  
**de la troisième ANOVA**

### Modèle linéaire général

#### Facteurs Intra-sujets

profondeur	Variable dépendante
1	kéra_cornée_mince1
2	kéra_cornée_mince2
3	kéra_cornée_mince3
4	kéra_cornée_mince4
5	kéra_cornée_mince5

#### Facteurs Inter-sujets

	Etiquette de valeur	N
Kératocornique	0 non	15
	1 oui	15
Port de lentilles cornéennes	0 non	14
	1 oui	16

### Statistiques descriptives

kéra_cornée_mince1	kératocornique	Port de lentilles	Moyenne	Ecart-type	N
non	non	non	874,3918	68,64546	7
oui	non	oui	858,7461	122,99510	8
Total	Total	Total	866,0474	98,22773	15
non	oui	non	866,8730	163,33530	7
oui	oui	oui	915,2476	210,86085	8
Total	Total	Total	892,6728	185,16662	15
non	Total	non	870,6324	120,42923	14
oui	oui	oui	886,9968	169,28690	16
Total	Total	Total	879,3601	146,26522	30
kéra_cornée_mince2	non	non	675,8071	77,98978	7
oui	non	oui	668,7306	111,93321	8
Total	Total	Total	672,0330	94,25827	15
non	oui	non	672,7111	130,10113	7
oui	oui	oui	788,3126	125,84549	8
Total	Total	Total	734,3653	136,88071	15
non	Total	non	674,2691	103,06302	14
oui	oui	oui	728,5216	130,57881	16
Total	Total	Total	703,1991	119,74588	30
kéra_cornée_mince3	non	non	592,6681	89,69172	7
oui	non	oui	595,9752	91,04784	8
Total	Total	Total	594,4272	87,15203	15
non	oui	non	631,1366	147,27243	7
oui	oui	oui	746,1300	103,28022	8
Total	Total	Total	692,4664	134,74056	15
non	non	non	611,8973	118,63961	14
oui	oui	oui	671,0526	121,89652	16
Total	Total	Total	643,4468	122,13539	30
kéra_cornée_mince4	non	non	570,5440	70,77344	7
oui	non	oui	543,3436	63,14675	8
Total	Total	Total	556,0371	65,98085	15
non	oui	non	587,3507	133,62655	7
oui	oui	oui	749,2260	147,01341	8
Total	Total	Total	673,6842	159,52020	15
non	non	non	578,9473	103,09751	14
oui	oui	oui	646,2848	152,48004	16
Total	Total	Total	614,8606	134,00811	30
kéra_cornée_mince5	non	non	642,1937	89,81631	7
oui	non	oui	598,2972	62,59582	8
Total	Total	Total	618,7822	77,00800	15
non	oui	non	639,5400	152,95973	7
oui	oui	oui	792,1826	151,87361	8
Total	Total	Total	720,9494	166,65298	15
kéra_cornée_mince5	non	non	640,8668	120,51382	14
oui	non	oui	665,2399	150,38906	16
Total	Total	Total	669,8658	137,73216	30

Test de sphéricité de Mauchly<sup>b</sup>

Mesure kératocônes

Effet Intra-sujets	W de Mauchly	Khi-deux approché	ddl	Signification
profondeur	.044	76.087	9	.000

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariance des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité

Test de sphéricité de Mauchly<sup>b</sup>

Mesure kératocônes

Effet Intra-sujets	Epsilon <sup>a</sup>		Signification
	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	
profondeur	.400	.472	.250

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariance des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité

a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

b. Plan: Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Teste des effets Intra-sujets

Mesure kératocônes

Source	Sphéricité supposée	Somme des carrés de type III	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
profondeur	Greenhouse-Geisser	1315842,27	4	328960,569	59,179	.000
	Huynh-Feldt	1315842,27	1,601	822016,702	59,179	.000
	Borne inférieure	1315842,27	1,886	697606,402	59,179	.000
profondeur * kérato	Sphéricité supposée	36846,123	4	9211,531	1,657	.186
	Greenhouse-Geisser	36846,123	1,601	23018,054	1,657	.206
	Huynh-Feldt	36846,123	1,886	19634,326	1,657	.202
	Borne inférieure	36846,123	1,000	36846,123	1,657	.209
profondeur * lentille	Sphéricité supposée	11592,773	4	2898,193	521	.720
	Greenhouse-Geisser	11592,773	1,601	7242,094	521	.588
	Huynh-Feldt	11592,773	1,886	6146,020	521	.586
	Borne inférieure	11592,773	1,000	11592,773	521	.477
profondeur * kérato * lentille	Sphéricité supposée	23200,830	4	5800,208	1,043	.389
	Greenhouse-Geisser	23200,830	1,601	14493,735	1,043	.347
	Huynh-Feldt	23200,830	1,886	12300,143	1,043	.356
	Borne inférieure	23200,830	1,000	23200,830	1,043	.316
Erreur(profondeur)	Sphéricité supposée	578105,371	104	5558,705		
	Greenhouse-Geisser	578105,371	41,619	13890,263		
	Huynh-Feldt	578105,371	49,042	11788,004		
	Borne inférieure	578105,371	26,000	22234,822		

Test d'égalité des variances des erreurs de Levene<sup>a</sup>

	F	ddl1	ddl2	Signification
kéra_cornée_mince1	1,630	3	26	.207
kéra_cornée_mince2	.848	3	26	.480
kéra_cornée_mince3	.821	3	26	.494
kéra_cornée_mince4	2,779	3	26	.061
kéra_cornée_mince5	1,749	3	26	.182

Teste l'hypothèse nulle que la variance des erreurs de la variable dépendante est égale sur les différents groupes

a. Plan: Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Tests des effets inter-sujets

Mesure: kératocônes  
Variable transformée: Moyenne

Source	Somme des carrés de Type III	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Constante	73271600,9	1	73271600,9	1391,456	.000
kérato lentille	220214,116	1	220214,116	4,182	.051
kérato * lentille	94451,198	1	94451,198	1,794	.192
Erreur	174660,793	1	174660,793	3,317	.080
	1369113,50	26	52658,212		

Moyennes marginales estimées  
profondeur

Estimations

Mesure: kératocônes

profondeur	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne inférieure	Limite supérieure
1	878,815	27,923	821,419	936,211
2	701,390	20,820	658,594	744,187
3	641,475	20,016	600,332	682,618
4	612,616	20,185	571,125	654,107
5	666,053	22,053	622,722	713,385

Comparaisons par paires

Mesure: kératocônes

(I) profondeur	(J) profondeur	Différence des moyennes (I-J)	Erreur standard	Signification <sup>a</sup>	Intervalle de confiance de la différence à 95%	
					Borne inférieure	Limite supérieure
1	2	177,424*	23,913	.000	104,084	250,764
	3	237,340*	25,276	.000	159,821	314,858
	4	266,199*	29,187	.000	176,683	355,714
	5	210,761*	29,161	.000	121,326	300,197
	3	-177,424*	23,913	.000	-250,764	-104,084
2	3	59,915*	10,907	.000	26,463	93,367
	4	88,774*	14,620	.000	43,937	133,611
	5	33,337*	14,576	.006	-11,365	78,039
	3	-237,340*	25,276	.000	-314,858	-159,821
3	1	-59,915*	10,907	.000	-93,367	-26,463
	2	28,859	10,574	.112	-3,570	61,287
	4	-26,578	10,513	.179	-58,820	5,664
	5	-266,199*	29,187	.000	-355,714	-176,683
	2	-88,774*	14,620	.000	-133,611	-43,937
4	1	-28,859	10,574	.112	-61,287	3,570
	2	-55,437*	6,471	.000	-75,282	-35,592
	3	-210,761*	29,161	.000	-300,197	-121,326
	5	-33,337	14,576	.006	-78,039	11,365
	2	26,578	10,513	.179	-5,664	58,820
5	1	55,437*	6,471	.000	35,592	75,282
	2	55,437*	6,471	.000	35,592	75,282
	3	55,437*	6,471	.000	35,592	75,282
	4	55,437*	6,471	.000	35,592	75,282
	5	55,437*	6,471	.000	35,592	75,282

Basée sur les moyennes marginales estimées

- \*. La différence de moyennes est significative au niveau .05  
a. Ajustement des comparaisons multiples : Bonferroni.

### Modèle linéaire général

Mesure: kératocônes  
Facteurs intra-sujets

profondeur	Variable dépendante
1	kéra_cornée_épaisse1
2	kéra_cornée_épaisse2
3	kéra_cornée_épaisse3
4	kéra_cornée_épaisse4
5	kéra_cornée_épaisse5

Facteurs inter-sujets

	Etiquette de valeur	N
kératocônes	0 non	15
	1 oui	15
Port de lentilles cornéennes	0 non	14
	1 oui	16

### Statistiques descriptives

kéra_cornée_épaisse1	kératocônes	Port de lentilles	Moyenne	Ecart-type	N
oui	non	non	831,9327	88,58224	7
	oui	oui	869,1950	91,14930	8
	Total		851,8059	89,23920	15
Total	non	non	832,3750	153,02834	7
	oui	oui	949,3033	152,10335	8
	Total		894,7368	155,90182	15
Total	non	non	832,1539	120,46595	14
	oui	oui	909,2492	128,00384	16
	Total		873,2713	128,49405	30
kéra_cornée_épaisse2	non	non	671,3643	120,77515	7
	oui	oui	677,6315	78,50492	8
	Total		674,7162	96,66093	15
oui	non	non	661,6541	130,30971	7
	oui	oui	786,7646	124,58243	8
	Total		728,3797	138,60678	15
Total	non	non	666,5192	120,80974	14
	oui	oui	732,1981	115,30446	16
	Total		701,5479	120,54056	30
kéra_cornée_épaisse3	non	non	584,2547	85,97886	7
	oui	oui	580,1083	74,44863	8
	Total		582,0433	77,09604	15
oui	non	non	598,4077	114,58892	7
	oui	oui	701,2383	117,65869	8
	Total		653,2507	123,97161	15
Total	non	non	591,3312	97,60162	14
	oui	oui	640,6733	113,84025	16
	Total		617,6470	107,70517	30
kéra_cornée_épaisse4	non	non	527,2003	44,46127	7
	oui	oui	551,4705	63,11186	8
	Total		540,1444	54,73421	15
oui	non	non	563,4675	133,71363	7
	oui	oui	740,3250	125,76386	8
	Total		657,7915	154,63443	15
Total	non	non	545,3339	97,56276	14
	oui	oui	645,8978	136,93347	16
	Total		598,9690	128,72226	30
kéra_cornée_épaisse5	non	non	613,4453	51,75709	7
	oui	oui	614,5510	38,16974	8
	Total		614,0350	43,32258	15
oui	non	non	644,8474	140,17297	7
	oui	oui	837,8482	132,48187	8
	Total		747,7812	164,71080	15
Total	non	non	629,1463	102,81232	14
	oui	oui	726,1996	148,88590	16
	Total		680,9081	136,48937	30

Test de sphéricité de Mauchly<sup>a</sup>

Effet Intra-sujets	W de Mauchly	Khi-deux approché	ddl	Signification
profondeur	.185	41.172	9	.000

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariance des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité.

Test de sphéricité de Mauchly<sup>b</sup>

Effet Intra-sujets	Epsilon <sup>a</sup>			Signification
	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Borne inférieure	
profondeur	.599	.740	.250	

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariance des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité.

a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

b. Plan : Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Tests des effets Intra-sujets

Mesure : kératocônes

Source	Sphéricité supposée	Somme des carrés de type III	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
profondeur	Sphéricité supposée	1411472.33	4	352868.081	105.670	.000
	Greenhouse-Geisser	1411472.33	2.394	59471.933	105.670	.000
	Huynh-Feldt	1411472.33	2.958	477110.274	105.670	.000
profondeur * kérato	Borne inférieure	1411472.33	1.000	1411472.325	105.670	.000
	Sphéricité supposée	44424.835	4	11106.209	3.326	.013
	Greenhouse-Geisser	44424.835	2.394	18553.104	3.326	.034
profondeur * lentille	Huynh-Feldt	44424.835	2.958	15016.621	3.326	.024
	Borne inférieure	44424.835	1.000	44424.835	3.326	.080
	Sphéricité supposée	13783.813	4	3445.953	1.032	.394
profondeur * kérato * lentille	Greenhouse-Geisser	13783.813	2.394	5756.522	1.032	.373
	Huynh-Feldt	13783.813	2.958	4659.248	1.032	.383
	Borne inférieure	13783.813	1.000	13783.813	1.032	.319
Erreur(profondeur)	Sphéricité supposée	14053.738	4	3513.434	1.052	.384
	Greenhouse-Geisser	14053.738	2.394	5869.250	1.052	.365
	Huynh-Feldt	14053.738	2.958	4750.488	1.052	.374
Erreur	Borne inférieure	14053.738	1.000	14053.738	1.052	.314
	Sphéricité supposée	347291.072	104	3339.337		
	Greenhouse-Geisser	347291.072	62.256	5578.418		
Erreur	Huynh-Feldt	347291.072	76.918	4515.093		
	Borne inférieure	347291.072	26.000	13357.349		

Test d'égalité des variances des erreurs de Levene<sup>a</sup>

	F	ddl1	ddl2	Signification
kéra_cornée_épaisse1	832	3	26	.489
kéra_cornée_épaisse2	636	3	26	.598
kéra_cornée_épaisse3	286	3	26	.835
kéra_cornée_épaisse4	2.276	3	26	.103
kéra_cornée_épaisse5	2.892	3	26	.054

a. Teste l'hypothèse nulle que la variance des erreurs de la variable dépendante est égale sur les différents groupes.

Plan : Intercept+Kérato+lentille+Kérato \* lentille  
Plan Intra-sujets : profondeur

Projet M. Patrick Simard  
Anova à 3 facteurs - Cornée la plus épaisse

Tests des effets inter-sujets

Mesure: kératocônes  
Variable transformée: Moyenne

Source	Somme des carrés de type III	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Constante	71483543.2	1	71483543.2	1566.751	.000
kérato lentille	235990.096	1	235990.096	5.172	.031
kérato * lentille	226825.682	1	226825.682	4.971	.035
Erreur	15727.943	1	15727.943	3.457	.074
	1186256.98	26	45625.346		

Moyennes marginales estimées

Port de lentilles cornéennes

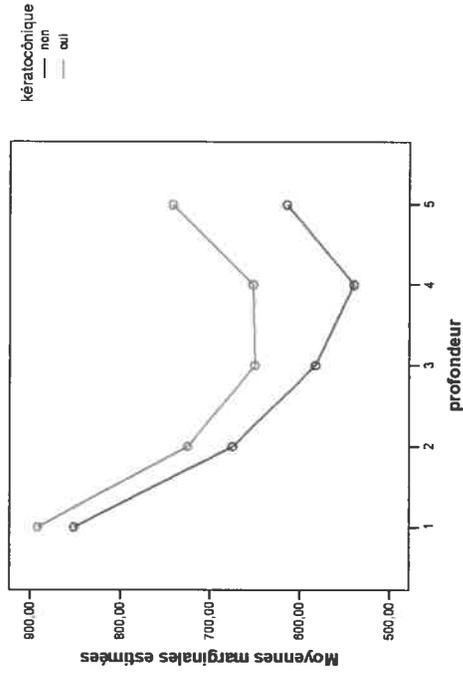
Mesure: kératocônes

Port de lentilles cornéennes	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne inférieure	Limite supérieure
non	652.897	25.530	600.419	705.375
oui	730.944	23.881	681.755	779.932

Diagramme des profils

Projet M. Patrick Simard  
Anova à 3 facteurs - Cornée la plus épaisse

Moyennes marginales estimées de kératocônes



### Modèle linéaire général

Facteurs Intra-sujets  
Mesure kératocônes

profondeur	Variable dépendante
1	kéra_cornée_épaisse1
2	kéra_cornée_épaisse2
3	kéra_cornée_épaisse3
4	kéra_cornée_épaisse4
5	kéra_cornée_épaisse5

### Test de sphéricité de Mauchly<sup>b</sup>

Mesure kératocônes

kératocônique	Effet Intra-sujets	W de Mauchly	Khi-deux	ddl	Signification
non	profondeur	.226	18.459	9	.032
oui	profondeur	.095	29.220	9	.001

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariance des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité

### Test de sphéricité de Mauchly<sup>b</sup>

Mesure kératocônes

kératocônique	Effet Intra-sujets	Epsilon <sup>a</sup>	
		Greenhouse-Geisser	Borne inférieure
non	profondeur	.556	.250
oui	profondeur	.556	.250

Teste l'hypothèse nulle selon laquelle la matrice de covariance des erreurs des variables dépendantes orthonormées est proportionnelle à la matrice identité

a May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table

b Plan Intercept  
Plan Intra-sujets : profondeur

### Tests des effets Intra-sujets

Mesure : kératocônes

kératocônique	Source	Somme des carrés de Type III	ddl	Moyenne des carrés
non	Sphéricité supposée	889258 015	4	222374 504
	Greenhouse-Geisser	889258 015	2 226	399489 830
	Huynh-Feldt	889258 015	2 666	333552 643
	Borne inférieure	889258 015	1 000	889258 015
oui	Sphéricité supposée	124017 145	56	2214 592
	Greenhouse-Geisser	124017 145	31 164	3979 529
	Huynh-Feldt	124017 145	37 324	3322 694
	Borne inférieure	124017 145	14 000	8858 368
profondeur	Sphéricité supposée	575362 341	4	143840 585
	Greenhouse-Geisser	575362 341	2 226	258523 641
	Huynh-Feldt	575362 341	2 665	218663 577
	Borne inférieure	575362 341	1 000	575362 341
Erreur(profondeur)	Sphéricité supposée	251111 478	56	4484 134
	Greenhouse-Geisser	251111 478	31 168	8059 301
	Huynh-Feldt	251111 478	37 316	6729 402
	Borne inférieure	251111 478	14 000	17936 534

Tests des effets intra-sujets

Mesure: kératocônes

kératocônes	Source	F	Signification
non	Sphéricité supposée	100,386	.000
	Greenhouse-Geisser	100,386	.000
	Huynh-Feldt	100,386	.000
	Borne inférieure	100,386	.000
	Erreur(profondeur)		
oui	Sphéricité supposée	32,078	.000
	Greenhouse-Geisser	32,078	.000
	Huynh-Feldt	32,078	.000
	Borne inférieure	32,078	.000
	Erreur(profondeur)		

Moyennes marginales estimées  
profondeur

Mesure: kératocônes

kératocônes	profondeur	Moyenne	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
				Borne inférieure	Limite supérieure
non	1	851,806	23,041	802,387	901,225
	2	674,716	24,958	621,187	728,245
	3	582,043	19,907	539,348	624,739
	4	540,144	14,132	508,834	570,455
	5	614,035	11,186	590,044	638,026
oui	1	894,737	41,028	806,740	982,734
	2	728,380	35,788	651,622	805,138
	3	653,251	32,009	584,598	721,904
	4	657,791	39,826	572,158	743,425
	5	747,781	42,528	656,567	838,995

Comparaisons par paires

Mesure: kératocônes

kératocônes	(I) profondeur	(J) profondeur	Différence des moyennes (I-J)	Erreur standard	Signification <sup>a</sup>
non	2	1	177,090*	10,815	.000
		3	269,763*	15,524	.000
		4	311,661*	18,590	.000
		5	237,771*	21,592	.000
		3	-177,090*	10,815	.000
	3	1	92,673*	13,923	.000
		4	134,572*	21,063	.000
		5	60,661	21,871	.149
		2	-269,763*	15,524	.000
		4	-92,673*	13,923	.000
	4	1	41,899	15,673	.182
		2	-31,992	16,520	.733
		3	-311,661*	18,590	.000
		5	-134,572*	21,063	.000
		2	-41,899	15,673	.182
5	1	-73,891*	12,194	.000	
	2	-237,771*	21,592	.000	
	3	-60,661	21,871	.149	
	4	31,992	16,520	.733	
	2	73,891*	12,194	.000	
oui	1	2	166,357*	27,558	.000
		3	241,486*	32,238	.000
		4	236,945*	33,096	.000
		5	146,956*	29,645	.002
		2	-166,357*	27,558	.000
	2	3	75,129*	14,775	.002
		4	70,588	25,365	.146
		5	-19,401	22,987	1.000
		3	-241,486*	32,238	.000
		4	-75,129*	14,775	.002
	3	1	-4,541	19,329	1.000
		2	-94,530*	18,600	.002
		4	-236,945*	33,096	.000
		5	-70,588	25,365	.146
		1	4,541	19,329	1.000
4	1	-89,990*	9,839	.000	
	2	-146,956*	29,645	.002	
	3	19,401	22,987	1.000	
	5	94,530*	18,600	.002	
	2	89,990*	9,839	.000	

Basée sur les moyennes marginales estimées

Comparaisons par paires

kératocône	(I) profondeur	(J) profondeur	Intervalle de confiance de la différence à 95% <sup>a</sup>	
			Borne inférieure	Limite supérieure
non	2	1	141.124	213.056
	3	1	218.136	321.390
	4	1	249.838	373.485
	5	1	165.962	309.580
	5	2	-213.056	-141.124
oui	3	1	46.370	138.976
	4	1	64.523	204.620
	5	1	-12.054	133.416
	2	1	-321.390	-218.136
	2	2	-138.976	-46.370
oui	4	1	-10.224	94.022
	5	1	-86.933	22.949
	1	1	-373.485	-249.838
	2	1	-204.620	-64.523
	3	1	-94.022	10.224
oui	5	1	-114.444	-33.337
	2	1	-309.580	-165.962
	2	2	-133.416	12.054
	3	1	-22.949	86.933
	4	1	33.337	114.444
oui	2	1	74.707	268.007
	3	1	134.272	348.700
	4	1	126.879	347.012
	5	1	48.367	245.544
	5	2	-258.007	-74.707
oui	3	1	25.991	124.267
	4	1	-13.733	154.910
	5	1	-95.850	57.047
	1	1	-348.700	-134.272
	2	1	-124.267	-25.991
oui	4	1	-68.824	59.743
	5	1	-156.389	-32.672
	1	1	-347.012	-126.879
	2	1	-154.910	13.733
	3	1	-59.743	68.824
oui	5	1	-122.711	-57.268
	1	1	-245.544	-48.367
	2	1	-57.047	95.850
	3	1	32.672	156.389
	4	1	57.268	122.711

Basés sur les moyennes marginales estimées

<sup>a</sup> La différence de moyennes est significative au niveau .05  
<sup>b</sup> Ajustement des comparaisons multiples : Bonferroni.

Test-t

Statistiques de groupe

	kératocône	N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne
kéra_comée_épaisse1	non	15	851.8059	89.23920	23.04146
	oui	15	894.7368	158.90182	41.02827
kéra_comée_épaisse2	non	15	674.7162	96.66093	24.95774
	oui	15	728.3797	138.60678	35.78812
kéra_comée_épaisse3	non	15	582.0433	77.09804	19.90663
	oui	15	653.2507	123.97161	32.00933
kéra_comée_épaisse4	non	15	540.1444	54.73421	14.13231
	oui	15	657.7915	154.63443	39.92644
kéra_comée_épaisse5	non	15	614.0350	43.32258	11.18584
	oui	15	747.7812	164.71080	42.52815

Test d'échantillons indépendants

	Test de Levene sur l'égalité des variances	
	F	Sig.
kéra_comée_épaisse1	6.191	.019
kéra_comée_épaisse2	1.005	.325
kéra_comée_épaisse3	1.806	.190
kéra_comée_épaisse4	18.239	.000
kéra_comée_épaisse5	19.899	.000

Test d'échantillons indépendants

	Test-t pour égalité des moyennes		
	t	ddl	Sig. (bilatérale)
kéra_cornée_épaisse1	-0.912	28	.369
kéra_cornée_épaisse2	-1.230	28	.229
kéra_cornée_épaisse3	-1.889	28	.069
kéra_cornée_épaisse4	-2.778	28	.010
kéra_cornée_épaisse5	-3.041	28	.005

Test d'échantillons indépendants

	Test-t pour égalité des moyennes		
	Différence écart-type	Intervalle de confiance 95% de la différence	
		Inférieure	Supérieure
kéra_cornée_épaisse1	47.05559	-139.31985	53.45815
kéra_cornée_épaisse2	43.63116	-143.03795	35.71082
kéra_cornée_épaisse3	37.69445	-148.42100	6.00615
kéra_cornée_épaisse4	42.35378	-204.40484	-30.88926
kéra_cornée_épaisse5	43.97461	-223.82403	-43.66821