



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

FANNY MAUD TRECHOT

Le 29 Octobre 2014

KERATOCONE ET MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES
INTESTINALES : UNE PHYSIOPATHOLOGIE COMMUNE ?

Examineurs de la thèse :

Madame le Professeur Karine Angioi	Président
Monsieur le Professeur Jean-Luc George	Juge
Monsieur le Professeur Jean-Paul Berrod	Juge
Monsieur le Professeur Jean Auque	Juge
Monsieur le Professeur Laurent Peyrin-Biroulet	Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI
Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
• « Gestion DU – DIU »	Professeur Bruno LEHEUP
- Plan campus :	Professeur Laurent BRESLER
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Didier MAINARD
- Recherche :	Professeur Jacques HUBERT
- Relations Internationales :	Docteur Christophe NEMOS
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Professeure Annick BARBAUD
- Réingénierie professions paramédicales :	

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone

GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre

LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU -

Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -

Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON –

François PLENAT - Jean-Marie POLU Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine

RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON

Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX -

Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre

VILLEMOT - Michel WAYOFF

Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Jacques POUREL
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER– Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymond SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))
Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)
Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –
Docteure Nelly AGRINIER (stagiaire)

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)
Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)
Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))
Docteur Aurore PERROT (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))
Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)
Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)
Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)
Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)
Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Présidente de Thèse

Madame le Professeur Karine Angioi

Professeur d'Ophtalmologie

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et de juger ce travail.

Nous vous remercions pour la richesse de votre enseignement et la qualité de votre encadrement clinique. C'est un honneur et c'est un grand plaisir de travailler avec vous.

Que cette thèse soit le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Juge

Monsieur le Professeur George

Professeur d'Ophtalmologie

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Nous vous remercions d'avoir partagé vos grandes connaissances médicales et chirurgicales. Vous nous apprenez avec rigueur et bienveillance cette magnifique discipline.

Soyez assuré de notre profonde admiration.

A notre Juge

Monsieur Le Professeur Berrod

Professeur d'Ophtalmologie

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Nous vous sommes très reconnaissants du savoir que vous nous avez transmis. Vos qualités humaines et votre dextérité chirurgicale sont pour nous un modèle.

Soyez assuré de notre profonde admiration.

A notre Juge

Monsieur le Professeur Jean Auque

Professeur de Neurochirurgie

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail

Vous avez été notre premier maître de stage, présent, rassurant, nous dispensant un enseignement et des conseils qui nous servent encore aujourd'hui.

D'autres liens, familiaux, m'autorisent mon Cher Jean à me réjouir de ta présence aujourd'hui.

A notre Juge

Monsieur le Professeur Peyrin-Biroulet

Professeur d'Hépatogastroentérologie

Vous nous avez fait confiance pour la réalisation de ce travail et nous vous en sommes très reconnaissants.

Nous vous remercions pour votre soutien et vos précieux conseils tout au long de l'élaboration de cette étude.

Nous espérons par ce travail avoir été dignes de votre confiance.

Soyez assuré de notre profond respect.

A mes Parents, pour leur gentillesse, leur soutien et leur humour.

A François, Arnaud et Snoopy.

A Mamie, pour mes tendres souvenirs d'enfance.

A l'inimitable Tante Maud.

En souvenir de Mamichette et Palou, Grand-Père Paul, et François Tréchet.

A mon parrain François.

A mes maîtres d'internat :

Marie-Christine Bazard, merci infiniment pour votre enseignement médical et chirurgical, vous êtes tout simplement exceptionnelle !

Toufic Maalouf, la rigueur et le geste parfait, j'apprends beaucoup à vos côtés, un grand merci.

Pierre Lesure, spécialiste en robes Sandro, vernis à ongles et push up ! Merci pour votre gentillesse et vos conseils.

Aux médecins qui ont encadré mes débuts :

Catherine Pinelli, Thierry Civit, Jean Claude Marchal, Sophie Colnat, Olivier Klein, Anthony Joud, Sébastien Freppel, Marouane Talby, Grégoire Khairallah, Michel Meuley, Firas Zreik.

Aux équipes de Neurochirurgie et de Maxillo-faciale.

A l'équipe d'Ophtalmologie du CHU de Nancy le bloc, le secteur, le secrétariat, les orthoptistes et notre dream team de la consultation.

Au Professeur Jacques Felblinger et l'équipe du CIC-IT, merci de m'avoir accueillie.

Un grand merci à tous ceux qui m'ont aidée à la réalisation de l'étude OsCaR : Clothilde Latache dans le monde nébuleux des statistiques; les internes du secteur 1 : Guillaume, Mathilde et Charl

otte et mes topographistes : Pauline, Véro et Benj !

A mes premiers co-internes et notamment Isabelle et Thomas (Monsieur Thomas !)

A mes chefs : Alexandre, Malicia, Rym et Jérôme

A ceux qui furent mes co-internes, puis mes chefs mais surtout des amis précieux : Véro, Benj, Jb et François.

A mes (très nombreux !) co-internes d'ophtalmologie notamment ma Baudot, Oualid, Constance, Shanour, Pauline et Paulinette, Julie, Agathe, Beber, Anne-Laure....

A mes amis d'enfance : Juliette et Pauline; Caroline, Antoine et Marie; Maxime et Gauthier ; en souvenir de Clément.

Aux copains, pour nos joyeux souvenirs et toutes les aventures qui nous attendent, votre amitié est une chance : Lise et Gaétan, Sybille et Edouard, Momo, Carinette et Pierre, Fanfan et Mathieu, Bristouquette, Serillo, Ben, Tintin, Jean Mich, Paulo, Da, Crock, Pierrad.

A John, George, Paul et Ringo

A Daria et l'équipe du CCN, pour ces merveilleux moments de danse.

Aux belles rencontres de mes années d'internat : Caroline et Yann, Camille, Cécile, Fred et Julie, Shagha, Thibaut, Elisabeth, Anne-Claire, Clémence, Ronan, Fanny-Kate.

Aux « mini-copains » Adrien, Hector, Emilie-Princesse et Poulichinelj !

A Alexandre, *It's only Love and that is All..*

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des Matières

- I. Résumé
- II. Abstract
- III. Introduction de l'étude
- IV. Increased risk of Keratoconus in Inflammatory Bowel Disease
 - a. Introduction
 - b. Methods
 - c. Results
 - d. Discussion
 - e. References
 - f. Tables

I. Résumé

Introduction : Des études récentes suggèrent une participation inflammatoire dans la physiopathologie du kératocône. Le but de notre étude est d'évaluer la prévalence du kératocône et des formes suspectes de kératocône chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).

Méthodes : Il s'agit d'une étude transversale incluant l'ensemble des patients atteints de MICI vus consécutivement dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Nancy entre Mars et Juin 2014. Parallèlement un groupe contrôle de volontaires sains a été mis en place sur la même période. Les femmes enceintes, les porteurs de lentilles rigides et les patients ayant des antécédents de chirurgie réfractive ont été exclus. Chaque patient a bénéficié d'une vidéotopographie cornéenne (OPD scan III, Nidek, Japan).

Résultats : Deux cent un patients atteints de MICI ont été inclus, 150 atteints de maladie de Crohn et 51 de rectocolite hémorragique. L'âge moyen était de 38,7 ans, la durée moyenne d'évolution était de 10,8 ans. Cent volontaires sains ont été inclus. Dans le groupe MICI, un kératocône a été diagnostiqué chez deux patients et une forme suspecte de kératocône a été diagnostiquée chez 38 patients. La prévalence globale était de 19,9% (IC 17,5-22). Dans le groupe des volontaires sains, une forme suspecte de kératocône a été diagnostiquée chez 3 patients. La différence entre les deux groupes est significative. Seul le tabac a été reporté comme facteur de risque associé, essentiellement chez les patients atteints de Maladie de Crohn.

Conclusion : Les patients atteints de MICI comportent un risque plus élevé de développer un kératocône ou une forme suspecte de kératocône. Le tabac accroît ce risque. Ces résultats supportent l'hypothèse inflammatoire dans la genèse du kératocône.

II. Abstract

Objective : Increasing evidence suggests keratoconus (kc) may have an inflammatory component. The aim of this study is to determine the prevalence of kc and keratoconus suspect (Kcs) in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

Design : Cross-sectional study

Subjects : All consecutive IBD adult patients seen in the Department of Gastroenterology (Nancy, University Hospital, France) between March 2014 and June 2014 were included. Pregnant women, rigid lenses wearers, and patients with refractive surgery were excluded. A control group of healthy subjects was included. Every included patient underwent a corneal videotopography.

Results : Two hundred and one IBD patients were included, 150 with Crohn's disease and 51 with ulcerative colitis. Mean age was 38.7, 121 were women. Mean disease duration was 10.8 years. Two IBD patients were diagnosed with Kc (1%) and 38 with Kcs (18.9%). Overall prevalence of Kc and Kcs was 19.9% (95% confidence interval (CI) (17.5-22.0)). Of the 100 healthy subjects three were diagnosed with Kcs ($p=0.0002$ versus IBD). Only smoking was identified as an associated risk factor ($p=0.029$), especially in Crohn's disease.

Conclusion : IBD patients carry an increased risk of Kc and Kcs, smoking increases this risk. This supports the hypothesis of an inflammatory origin of Kc.

III. Introduction de l'étude

L'étude OsCaR a été réalisée au CHU de Nancy conjointement par les services d'Ophtalmologie et d'Hépatogastroentérologie. Son but était de rechercher un lien entre la présence d'un kératocône et l'existence de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).

Les MICI regroupent 2 types de pathologies : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Elles sont toutes deux caractérisées par une inflammation chronique de la paroi du tube digestif. Il s'agit de pathologies fréquentes, affectant les sujets de tout âge avec une prédominance chez le sujet jeune (20-30 ans). En France, on estime à 60 000 le nombre de patients atteints de la maladie de Crohn et à 40 000 le nombre de patients atteints de rectocolite hémorragique. Ces pathologies peuvent entraîner des atteintes extra digestives (notamment articulaires, dermatologiques et ophtalmologiques).

Knox et al. ont classé les complications oculaires des MICI en complications primaires, secondaires et fortuites. Les complications primaires sont définies comme associées à une exacerbation systémique, on y retrouve notamment les kératopathies ulcéranes périphériques, les infiltrats cornéens, les épisclérites et sclérites, les uvéites. Les complications secondaires sont les conséquences des complications primaires, on y retrouve la cataracte, la scléromalacie, les décollements de rétine exsudatifs. Les complications fortuites sont des atteintes ophtalmologiques fréquentes comme dans la population générale (conjonctivite, glaucome) et ne sont pas spécifiquement liées aux MICI.

Le kératocône est une ectasie cornéenne définie comme non inflammatoire. Il en résulte un amincissement cornéen avec une protrusion inférieure responsable d'un astigmatisme myopique irrégulier. Sa prévalence est estimée de 4 à 600/100 000 en fonction des études. Le diagnostic est le plus souvent réalisé à la puberté, les signes fonctionnels (baisse d'acuité visuelle, flou visuel, photophobie) sont peu spécifiques ce qui peut engendrer un retard de diagnostic. Des études

récentes suggèrent que le kératocône est d'origine multifactorielle dont le terrain génétique. L'origine non inflammatoire est remise en cause, notamment par les études de Lema et al. en 2005 et 2009 qui retrouvent des molécules pro inflammatoires dans les larmes des patients atteints de kératocône. Le plus souvent le kératocône est une pathologie isolée mais il peut être associé aux maladies du collagène, à la trisomie 21 ou à l'atopie. Les frottements mécaniques de l'œil sont considérés comme un facteur de risque d'apparition et d'évolution. Pendant l'évolution alternent des phases de progression (réduite après 30-40 ans) et des phases de stabilité. En cas de progression un cross linking des fibres de collagène peut être envisagé afin de réduire l'évolutivité de la pathologie. La correction réfractive repose avant tout sur le port de lentilles rigides perméables au gaz. En cas d'intolérance aux lentilles et si les mesures pachymétriques le permettent la pose d'anneaux intra cornéens est une alternative réfractive. La greffe de cornée (kératoplastie lamellaire antérieure ou transfixiante) n'est envisagée qu'en dernier recours. La kératoplastie lamellaire antérieure doit être privilégiée à la kératoplastie transfixiante en cas d'intégrité de la membrane de Bowman.

Une entité infra clinique a été décrite, notamment par Klyce en 2009, elle est connue sous différentes appellations : forme fruste ou suspecte de kératocône. Ces formes débutantes sont dépistées par vidéotopographie, et sont d'évolution lente. Elles constituent une contre-indication formelle à la chirurgie réfractive car elles exposent au risque d'ectasie cornéenne aiguë. Leur prévalence dans la population générale a été peu étudiée, Santiago en 1995 l'évaluait à 1,19%. Pour les candidats à la chirurgie réfractive, leur prévalence est estimée entre 0,9 et 8%.

Du fait de l'origine inflammatoire possible du kératocône Nemet et al. (Cornea 2010) ont recherché l'existence d'une association entre le kératocône et les pathologies dysimmunitaires (dont les MICI). Leurs résultats sont nettement en faveur d'un lien entre ces deux pathologies, avec un OR =12,1 (1,3-116,4) pour la rectocolite hémorragique ($p=0,03$), et un OR= 1,6 (0,3-8,3) pour la maladie de Crohn ($p= 0,63$). Cependant cette étude est rétrospective et le nombre de patients MICI est faible : parmi les 426 patients présentant un kératocône, sont retrouvés seulement trois patients atteints de

rectocolite hémorragique et deux patients atteints de la maladie de Crohn ; parmi les 1704 patients témoins sont retrouvés un patient présentant une rectocolite hémorragique et 5 patients présentant une maladie de Crohn. Les tests de dépistage et de suivi du kératocône n'étaient pas précisés.

Nous avons évalué l'existence d'une association entre MICI et kératocône en mesurant la prévalence des kératocônes au sein d'une population MICI (Nancy IBD cohort). En incluant un nombre important de patients de façon prospective, nous avons construit une étude avec un haut niveau de preuve afin d'apporter un guide pour la pratique quotidienne et déterminer si le dépistage du kératocône est souhaitable chez les patients atteints de MICI.

L'objectif principal de notre étude était de mesurer la prévalence des kératocônes (suspects et avérés) chez les patients atteints de MICI pour la comparer à un groupe de volontaires sains et aux données de la littérature. L'objectif secondaire était de mettre en évidence des facteurs de risque de kératocône dans la population des patients MICI.

IV. Increased risk of Keratoconus in Inflammatory Bowel Disease

a. Introduction

Keratoconus (Kc) is a progressive ectatic disease of the cornea, characterised by central corneal thinning and protusion that produced irregular myopic astigmatism (1).

Its prevalence is estimated from 4 to 600 per 100,000 (2,3). Kc is still one of the leading causes of corneal transplantation (4).

The etiology of Kc remains unclear but it is classically described as being associated with atopy and connective tissue disorders (2). Kc in its most common presentation is an isolated and sporadic disease (2). It is traditionally viewed as a non-inflammatory disease, but in recent years, some studies suggested that its pathogenesis may have an inflammatory component (5–7). Inflammatory molecules are overexpressed in tears of patients with Kc ; it suggests recurrent inflammatory events in the pathogenesis of Kc (5–7).

A form fruste has been described (8), commonly known as keratoconus suspect (Kcs). This entity has become known due to videotopographic analysis and shows little progression (9). It is necessary to rule out in refractive surgery patients (9). Its prevalence among candidates for refractive surgery is ranged from 0.9% to 8% (10).

Inflammation bowel disease (IBD) includes Crohn's disease and ulcerative colitis, and is a chronic inflammatory disorder of the intestines of unknown etiology (11).

Ocular and orbital inflammatory involvements are common in IBD (12). The possible association of IBD with Kc has yet to be determined.

Nemet et al. (13) suggested, in a retrospective observational study, an association between IBD and Kc. However of the 2130 patients (426 with Kc and 1704 healthy) there were only 11 patients with IBD (13).

We therefore conducted a cross-sectional study to determine the prevalence of Kc and Kcs in a large cohort of adult IBD patients. We also looked at factors associated with Kc in IBD patients.

b. Methods

Study population

We conducted a cross-sectional study with standardized data collection. All consecutive adult IBD patients, from the Nancy IBD cohort, seen in consultation or day hospital in the Department of Gastroenterology (Nancy, University Hospital, France) between March 2014 and June 2014 had a corneal topography (OPD scan III, Nidek, Japan). This study received the approval of the National Security Agency of the Health Products on January 7th 2014 and was approved by the Ethics Committee on February 14th 2014 (CPP Est III). All included patients were informed and signed a consent form.

The Information about the Nancy IBD cohort is reported to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no.1404720), which supervises the implementation of the act regarding data processing, data files and individual liberties that came into effect on 6 January 1978, and was amended on 6 August 2004, to protect the personal data of individuals.

Topographic measurements were also performed on a control population of healthy volunteers. These measurements were carried out also on the OPD scan III and analysed by the same ophthalmologists (FT, VC).

Pregnant women, rigid lens wearers, patients with a history of refractive surgery were excluded from the study.

A pre-established data questionnaire was developed and encompassed the following gastroenterological items : diagnosis date of IBD, family history of IBD, active smoking, history of intestinal resection, Montreal classification and disease activity, current or stopped medications including anti TNF-alpha (infliximab, certoluzimab, adalimumab), immunosuppressive drugs

(ciclosporine, azathioprine, methotrexate) and anti-inflammatory drugs (5-aminosalicylic acid, corticosteroids, oral budesonide). The following ophthalmological items were also collected: family history of Kc, atopy, connective tissue disorders, decreased visual acuity, blurred vision, photophobia.

Ophthalmological examination

Every included patient underwent a corneal videotopography (OPD scan III, Nidek, Japan) to detect Kc or Kcs. Videokeratographs were taken by experienced ophthalmologists (FT,VC) to avoid artefacts, especially those due to poor fixation or significant tear meniscus. All topography exams were interpreted by the same investigator (FT) and blinded reviewed by a second investigator (VC). Rabinowitz videokeratographic indices were the basis of corneal topography interpretation (14). Qualitative analysis was performed using a 0.5-diopter increment scale, SRAX (skewed radial axis index) was considered pathologic over 15° and permitted to put in evidence abnormal corneal patterns especially D, G, H, J and inverted-J (15). Quantitative index was analysed, especially central corneal power (K) and I-S value to detect corneal asymmetry combining the measurement of 5 points on the inferior cornea and 5 points on the superior cornea at 3.0 mm from the corneal center. KISA index was calculated in case of diagnostic doubt; it combines 4 indices (K, I-S, SRAX and astigmatism) (16). The classification of Corneal Navigator software of the OPD-Scan III had support an additional classification tools (17).

Every patient was classified among these three categories: normal, Kc, Kcs.

Statistical analysis

The data were entered into a database (Microsoft Office Excel). Statistical analyse was performed using SAS[®] v9.3 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, U.S.).

The prevalence of Kc in the studied sample and its confidence interval at 95% was calculated.

The overall prevalence was calculated as the number of IBD patients with at least one eye with Kc or Kcs divided by the number of IBD patients who underwent ophthalmological examination.

Specific prevalence for Kcs was calculated as the number of IBD patients with at least one eye with Kcs divided by the number of IBD patients who underwent ophthalmological examination

Specific prevalence for Kc was calculated as the number of IBD patients with at least one eye with Kc divided by the number of IBD patients who underwent ophthalmological examination.

Comparisons of IBD patients and control population were accomplished using the Chi-Square test. $P < 0.05$ will be considered as statistically significant.

The search for an association between the presence of Kc and Kcs and sociodemographic and clinical variables (gastroenterological and ophthalmological items) were considered on bivariate analysis by Chi-Square test and on multivariate analysis by logistic regression.

c. Results

Study population

Two hundred and one IBD patients were enrolled in this cross-sectional study: 121 women (60.2%), 150 had Crohn's disease (74.6%), and 51 had ulcerative colitis (25.4%).

Mean age at inclusion was 38.7 years and mean disease duration was 10.8 years. 85 patients were current smokers (42.3%). 56 of them had prior bowel resection (27.9%). Disease was active, based on physician's judgment, at the time of inclusion for 61 patients (30.3%). Patients and disease characteristics are detailed in Table 1.

Of the 201 IBD patients 104 were treated with infliximab (51.7%), and most of them had prior exposure to corticosteroids (76.1%), azathioprine (57.2%) and 5-aminosalicylic acid (50.2%).

Of the 201 patients, two had a family history of Kc (1%), 9 were atopic (4.5%), none had connective tissue disorder, 17 complained of decreased visual acuity (8.5%), 17 complained of blurred vision (8.5%), and 22 were photophobic (10.9%).

The control group was composed of 100 patients, with 42 men, mean age was 36.1. This group was comparable in gender ($p=0.71$) and age ($p=0.11$) with the IBD group.

Results of ophthalmological evaluation

Two patients among the 201 IBD patients presented Kc, one had ulcerative colitis and one had Crohn's disease. The prevalence of Kc was 1% (95% confidence interval (CI) (0.4-1.6)).

38 patients presented at least a unilateral Kcs, 10 had ulcerative colitis and 28 had Crohn's disease ($p=0.88$). The prevalence of Kcs was 18.9% (CI (16.6-21.2)).

So the prevalence of Kc and Kcs in IBD patients was 19.9% (CI (17.5-22.2)).

Three patients in the control group had a unilateral form of Kcs. None presented with Kc. The overall prevalence was 3%. There is a significant difference between the control group (3%) and the IBD group (18.9%) regarding the presence of Kcs ($p=0.0002$) (table 2).

Factors associated with Kc and Kcs

The only significant association by bivariate analysis was tobacco ($p=0.029$). Multivariate analysis identified that this association applies essentially for Crohn's disease ($p=0.038$). No other variables among the gastroenterological and ophthalmological factors could be identified as a risk factor of Kc.

Notably IBD type did not influence the presence or absence of Kc ($p=0.42$) and Kcs ($p=0.88$).

d. Discussion

Ocular disorders are frequent in IBD patients (18). Knox et al. (12) classified ocular complications of IBD as primary, secondary and coincidental complications. Primary complications are defined as associated with systemic exacerbations, among which are keratopathy, anterior stromal and limbal infiltrates, episcleritis, scleritis, uveitis, macular edema, and central serous retinopathy (12). Secondary complications are a result of primary complications, including cataract, scleromalacia, exsudative retinal detachment, optic disk edema, decreased tear formation, night blindness, candida endophthalmitis (12). Coincidental complications are frequent in the general population and they are not due to IBD (12).

In its most common presentation Kc is an isolated disease with little connection to other pathology (2). Its accepted definition is a non-inflammatory corneal ectasia (1) but it is now questioning (5–7). Previous studies suggested inflammatory events in the pathogenesis of Kc, particularly by measuring inflammatory molecules in tears (5–7).

Only the study by Nemet et al. (13) evaluated the association between Kc and IBD. It is a retrospective observational case-control study whose purpose is to evaluate the prevalence of immune disorders in 426 patients with the diagnosis of Kc, compared to 1704 volunteers. The total number of IBD patients was only 11. Hence, no conclusions can be drawn due to small sample size of IBD patients.

Using a large prospective cohort of IBD patients we could demonstrate for the first time that IBD is associated with an increased Kc risk.

In our study, two Kc were diagnosed among 201 IBD patients; the prevalence is estimated at 1%. It is dramatically higher than the prevalence in the general population, estimated between 4-600/100,000 (2,3). Thirty-eight Kcs (18.9%) were diagnosed among 201 IBD patients, while only three

(3%) Kcs were diagnosed among 100 healthy volunteers. This difference was statistically significant. Kcs prevalence is poorly known in the general population. The only study of the general population is available as an abstract (Santiago, paper presented at ARVO meeting, 1995), with a prevalence of 1.19%. Its prevalence among candidates for refractive surgery ranged from 0.9% to 8% (10), which is in line with the prevalence in our control group. The overall prevalence of Kc and Kcs is measured at 19.9% CI (17.5-22.2) in our IBD population.

The only risk factor for developing Kc is tobacco, which goes against Spoerl et al. study (19), which considers that toxic substances in tobacco can produce the equivalent of a collagen cross linking. In the context of pathological and systemic inflammation such as IBD, it is possible that smoking may promote Kc. In our study this association applies essentially for Crohn's disease. Smoking is known to exacerbate Crohn's disease and therefore these complications (20), including now Kc.

No data in the literature reveals a link between immunosuppressive drugs and Kc, similarly no link has been established in our study.

Some authors have measured inflammatory molecules in the tear fluid of patients with Kc and Kcs, including some overexpressed (IL-6, TNF α , MMP-9) (5–7). Increasing cytokines TNF α and IL-6 is clearly demonstrated in IBD (21–23). These results suggest chronic inflammatory events in the pathogenesis of Kc. IBD is a systemic disease, and inflammation is known to be expressed in the eye (18). Association with IBD makes one more argument to inflammatory hypothesis. According to this hypothesis, Kc could be defined as a primary complication according to the classification of Knox et al. (12).

Therefore Kc could be considered as a newly described extra intestinal complication of IBD.

Potential limitations of this study may be the use of a Placido disk topography, without evaluation of the posterior surface of the cornea. However, our study has many strengths, it is prospective and includes a standardized evaluation with a large sample of IBD patients.

Based on our findings we recommend extreme caution before considering refractive surgery, especially since these patients often suffer of dry eye. Guedj et al. (24) against current practices, no longer considers Kcs, as an absolute contraindication for refractive surgery. They have recently demonstrated the safety of photorefractive keratectomy in selected eyes with Kcs. However, caution is still required for laser in situ keratomileusis (LASIK) to avoid post LASIK corneal ectasia (25). It has been recently suggested simultaneous corneal crosslinking for the prevention of post LASIK ectasia (26).

Our study suggests a link between IBD and Kc, supporting the inflammatory hypothesis in the evolution of Kc. Systematic evaluation is mandatory before refractive surgery, especially in IBD patients.

e. References

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297- 319.
2. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984;28:293- 322.
3. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986;101:267- 73.
4. Tan JCH, Holland SP, Dubord PJ, et al. Evolving indications for and trends in keratoplasty in British Columbia, Canada, from 2002 to 2011: a 10-year review. *Cornea* 2014;33:252- 6.
5. Lema I, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2005;112:654- 9.
6. Lema I, Sobrino T, Durán JA, et al. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol* 2009;93:820- 4.
7. Jun AS, Cope L, Speck C, et al. Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. *PloS One* 2011;6:e16437.
8. Klyce SD. Chasing the suspect: keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2009;93:845- 7.
9. Fournié P, Touboul D, Arné J-L, et al. Keratoconus. *J Fr Ophtalmol* 2013;36:618- 26.
10. Serdarogullari H, Tetikoglu M, Karahan H, et al. Prevalence of keratoconus and subclinical keratoconus in subjects with astigmatism using pentacam derived parameters. *J Ophthalmic Vis Res* 2013;8:213- 9.
11. Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn WJ, Colombel J-F. Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor. *Lancet* 2008;372:67- 81.
12. Knox DL, Schachat AP, Mustonen E. Primary, secondary and coincidental ocular complications of Crohn's disease. *Ophthalmology* 1984;91:163- 73.
13. Nemet AY, Vinker S, Bahar I, Kaiserman I. The association of keratoconus with immune disorders. *Cornea* 2010;29:1261- 4.
14. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg* 1995;11:371- 9.
15. Levy D, Hutchings H, Rouland JF, et al. Videokeratographic anomalies in familial keratoconus. *Ophthalmology* 2004;111:867- 74.

16. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1327- 35.
17. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK. Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:870- 4.
18. Ghanchi FD, Rembacken BJ. Inflammatory bowel disease and the eye. *Surv Ophthalmol* 2003;48:663- 76.
19. Spoerl E, Raiskup-Wolf F, Kuhlisch E, Pillunat LE. Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *J Refract Surg* 2008;24:737- 40.
20. Ott C, Taksas A, Obermeier F, et al. Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12269-76.
21. Laveti D, Kumar M, Hemalatha R, et al. Anti-inflammatory treatments for chronic diseases: a review. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013;12:349- 61.
22. Takac B, Mihaljević S, Stefanić M, et al. Importance of interleukin 6 in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Coll Antropol* 2014;38:659- 64.
23. Hur SJ, Kang SH, Jung HS, et al. Review of natural products actions on cytokines in inflammatory bowel disease. *Nutr Res* 2012;32:801- 16.
24. Guedj M, Saad A, Audureau E, Gatinel D. Photorefractive keratectomy in patients with suspected keratoconus: five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:66- 73.
25. Spadea L, Cantera E, Cortes M, et al. Corneal ectasia after myopic laser in situ keratomileusis: a long-term study. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1801- 13.
26. Zhang Z-Y, Zhang X-R. Prevention of ectasia for laser in situ keratomileusis with simultaneous corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:2206- 7

f. Tables

Table 1 : Patients and disease characteristics

	N	%
Crohn's disease	150	74.6
Ulcerative colitis	51	25.4
<u>Montreal classification :</u>		
Ulcerative colitis		
E1	5	9.8
E2	11	21.6
E3	35	68.6
Crohn's disease	56	27.9
L1	60	40
L2	31	20.6
L3	56	37.3
L4	2	1.3
B1	43	28.6
B2	32	21.3
B3	20	13.4
P	45	30
<u>Current medication</u>		
5 ASA	27	13.5
Corticosteroid	11	5.5
Oral budesonid	2	1
Infliximab	104	51.7
Adalimumab	45	22.4
Certoluzimab	1	0.5
Azathioprine	24	11.9
Methotrexate	4	2
Mycophenolate Mofetil	1	0.5
<u>Prior medication</u>		
5 ASA	101	50.2
Corticosteroid	153	76.1
Oral budesonide	29	14.4
Infliximab	52	25.9
Adalimumab	28	13.9
Methotrexate	28	13.9
Ciclosporin	7	3.5
Mycophenolate Mofetil	1	0.5

Table 2 : comparison between IBD group and control group

		Control group N=100 (33.2%)		IBD group N=201 (66.8%)		p
		N	%/mean	N	%/mean	
Gender	men	42	42	80	39.8	0.7144
	women	58	58	121	60.2	
Age		100	36.1	199	38.7	0.111
Kcs	0	97	97	163	81.1	0.0002
	1	3	3	38	18.9	
Kc	0	100	100	198	98.5	0.2195
	1	0	0	3	1.5	

VU

NANCY, le **26 septembre 2014**

Le Président de Thèse

NANCY, le **29 septembre 2014**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur K. ANGIOI

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6702

NANCY, le 02/10/2014

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Par délégation

Monsieur M. DELIGNON

Résumé de la thèse :

Introduction : Des études récentes suggèrent une participation inflammatoire dans la physiopathologie du kératocône. Le but de notre étude est d'évaluer la prévalence du kératocône et des formes suspectes de kératocône chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).

Méthodes : Il s'agit d'une étude transversale incluant l'ensemble des patients atteints de MICI vus consécutivement dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Nancy entre Mars et Juin 2014. Parallèlement un groupe contrôle de volontaires sains a été mis en place sur la même période. Les femmes enceintes, les porteurs de lentilles rigides et les patients ayant des antécédents de chirurgie réfractive ont été exclus. Chaque patient a bénéficié d'une vidéotopographie cornéenne (OPD scan III, Nidek, Japan).

Résultats : Deux cent un patients atteints de MICI ont été inclus, 150 atteints de Maladie de Crohn et 51 de rectocolite hémorragique. L'âge moyen était de 38,7 ans, la durée moyenne d'évolution était de 10,8 ans. Cent volontaires sains ont été inclus. Dans le groupe MICI, un kératocône a été diagnostiqué chez deux patients et une forme suspecte de kératocône a été diagnostiquée chez 38 patients. La prévalence globale était de 19,9% (IC 17,5-22). Dans le groupe des volontaires sains, une forme suspecte de kératocône a été diagnostiquée chez 3 patients. La différence entre les deux groupes est significative. Seul le tabac a été reporté comme facteur de risque associé, essentiellement chez les patients atteints de Maladie de Crohn.

Conclusion : Les patients atteints de MICI comportent un risque plus élevé de développer un kératocône ou une forme suspecte de kératocône. Le tabac accroît ce risque. Ces résultats supportent l'hypothèse inflammatoire dans la genèse du kératocône.

Titre en anglais : Increased risk of Keratoconus in Inflammatory Bowel Disease.

Thèse de Médecine spécialisée en Ophtalmologie - Année 2014.

Mots clés : Keratoconus, Inflammatory Bowel Disease, Corneal topography, Smoking.

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
