

LE DOSSIER

Œil et maladies de système

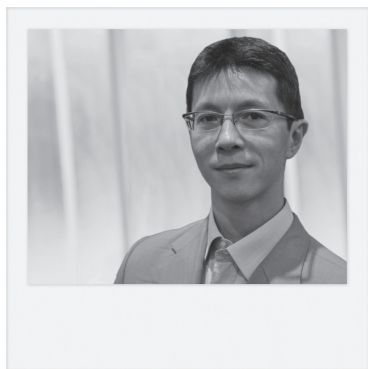
Pathologies conjonctivales et maladies de système

RÉSUMÉ : Plusieurs maladies de système et de maladies auto-immunes peuvent toucher la conjonctive.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est l'atteinte la plus fréquente, et doit être évoqué devant toute sécheresse oculaire réfractaire et, *a fortiori*, devant toute kératoconjonctivite sèche.

La pemphigoïde des muqueuses est beaucoup moins connue car plus rare. Il faut l'évoquer devant une conjonctivite chronique avec symblépharons du sujet âgé et adresser le patient dans un centre de référence pour la prise en charge.

D'autres atteintes peuvent survenir dans le cadre par exemple d'une sarcoïdose.



→ S. DOAN

Ophtalmologiste, Hôpital Bichat et Fondation Adolphe de Rothschild, PARIS.

Plusieurs maladies de système et de maladies auto-immunes peuvent toucher la conjonctive. Nous distinguerons différentes présentations : le syndrome sec, la conjonctivite fibrosante et les autres conjonctivites.

Syndrome sec

Le syndrome sec des maladies de système est avant tout lié à une infiltration auto-immune avec destruction des glandes lacrymales principales. Plus rarement, une fibrose des canaux excréteurs des glandes lacrymales peut être en cause. Cette dernière éventualité sera traitée dans le chapitre sur les conjonctivites fibrosantes.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)

1. L'atteinte oculaire

Il s'agit de la sécheresse auto-immune par excellence, touchant les yeux mais également la bouche, les autres muqueuses et la peau. La sécheresse

oculaire est le plus souvent sévère, et représente une cause majeure de kératoconjonctivite sèche. Les symptômes sont ceux de la sécheresse sévère avec sensation de brûlure, de corps étranger, de sécheresse, la photophobie et la douleur oculaire étant associées en cas de kératite. Le test de Schirmer est en général effondré dans les formes avancées, inférieur à 5 mm à 5 minutes (sans anesthésie). La fluorescéine et le vert de lissamine objectivent une épithéliopathie cornéenne et conjonctivale bulbaire qui prédominent au niveau de l'aire d'ouverture palpébrale (**fig. 1**). On note également souvent une kératite filamenteuse et la présence de sécrétions muqueuses. Un dysfonctionnement des glandes de Meibomius

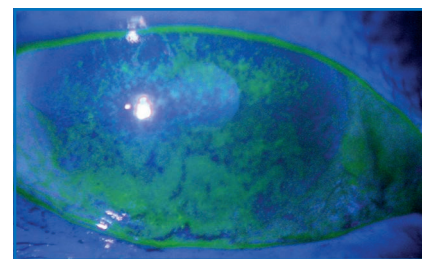


FIG. 1 : Kératoconjonctivite sèche d'un syndrome de Gougerot-Sjögren. Notez la coloration conjonctivale.

avec blépharite postérieure est également fréquent.

2. L'atteinte extraoculaire

Le SGS peut être primitif ou secondaire à une autre maladie auto-immune, avant tout la polyarthrite rhumatoïde (30-60 %) mais également la sclérodermie, le lupus érythémateux disséminé, la cirrhose biliaire primitive, la thyroïdite de Hashimoto et d'autres maladies auto-immunes.

Les atteintes systémiques du SGS primitif sont très variées, avec arthralgies, syndrome de Raynaud, atteinte respiratoire polymorphe, purpura, gastrite chronique atrophique, neuropathies et atteinte rénale. Les proliférations lymphocytaires et les lymphomes sont des complications classiques qui justifient une surveillance particulière de ces formes primitives.

3. Le diagnostic de certitude

Le diagnostic biologique repose sur la recherche d'anticorps antinucléaires de type anti-SSA (anti-Ro) et anti-SSB (anti-La), et éventuellement sur la biopsie des glandes salivaires accessoires qui montre une fibrose et infiltration lymphocytaire (classification de Chisholm). Il existe souvent des facteur rhumatoïdes positifs dans les formes primitives, sans pour autant qu'une polyarthrite rhumatoïde soit associée. Une cryoglobulinémie doit faire évoquer une prolifération lymphocytaire ou une hépatite C associée. Le SAPS (*sicca, asthenia and polyalgia syndrome*) peut en être cliniquement assez proche, mais les marqueurs d'auto-immunité sont absents.

4. Le traitement

Le traitement du SGS est souvent difficile, car la sécheresse est fréquemment rebelle. En dehors de la corticothérapie générale, le traitement systémique du

SGS (en général le Plaquenil) n'a en règle que peu d'effet sur le syndrome sec oculaire.

Le traitement local fait avant tout appel aux **larmes artificielles** sans conservateurs et aux lubrifiants instillés à la demande, sachant que la tolérance est parfois problématique.

La **ciclosporine en collyre** représente l'un des meilleurs traitements des formes réfractaires. Elle est disponible en émulsion sous forme d'unidose dans le cadre d'une autorisation transitoire d'utilisation (ATU), à la concentration de 0,1 % (Ikervis) ou 0,05 (Restasis) en cas de kératite sévère ou de lésions cornéennes ne s'améliorant pas sous larmes artificielles. Elle nécessite une prescription par un ophtalmologiste hospitalier. Une préparation magistrale est également disponible dans de nombreuses pharmacies hospitalières. La tolérance est souvent médiocre, et peut nécessiter une corticothérapie locale initiale.

Les **bouchons lacrymaux** permettent également d'améliorer l'atteinte oculaire. Si l'obturation des méats inférieurs est insuffisante, la pose de bouchons dans les méats supérieurs peut apporter un complément d'efficacité. On peut utiliser des bouchons méatiques, ou canauxaires.

Le **collyre au sérum autologue** à 20 % est préparé à partir du sang du patient par quelques pharmacies hospitalières. Les facteurs trophiques et anti-inflammatoires qu'il contient peuvent améliorer signes et symptômes. Cependant, la logistique est lourde, car les collyres doivent être conservés dans un congélateur à -20 °C et ont une durée de conservation d'une semaine après décongélation.

Les **sécrétagogues** oraux dérivés de la pilocarpine permettent d'augmenter la production de larmes, mais sont en

général plus intéressants sur l'atteinte buccale qu'oculaire. Leurs effets secondaires sont fréquents et dose-dépendants.

Les **verres scléraux** sont des lentilles de contact de grande taille à appui scléral, passant en pont sur la cornée et le limbe. L'espace ainsi délimité constitue un réservoir que l'on remplit de sérum physiologique et qui va hydrater en permanence la cornée. L'effet sur les symptômes de kératite est remarquable, mais l'adaptation et la manipulation sont difficiles et représentent le principal facteur d'échec.

5. Infiltration des glandes lacrymales

Ce sont en particulier la sarcoïdose et l'amylose.

[Conjonctivites fibrosantes

Elles surviennent surtout dans le cadre d'une pemphigoïde des muqueuses. D'autres maladies auto-immunes peuvent expliquer plus rarement une fibrose.

1. Pemphigoïdes des muqueuses

Les pemphigoïdes des muqueuses sont des dermatoses bulleuses sous-épithéliales auto-immunes rares, pouvant aboutir à la cécité dans les formes les plus sévères. La pemphigoïde cicatricielle en est le représentant le plus connu en ophtalmologie. Les autres formes sont la dermatose à IgA linéaire, l'épidermolyse bulleuse acquise et la dermatite herpétiforme. Nous limiterons la description à la pemphigoïde cicatricielle.

• Clinique

Elle touche le sujet âgé, et peut être associée à d'autres atteintes mucocutanées, avant tout la bouche et les gencives (inflammation, érosions

LE DOSSIER

Œil et maladies de système

post-bulleuses pouvant évoquer des aphtes), moins fréquemment les autres muqueuses et la peau (bulles). Il existe des formes purement oculaires.

L'histoire de la maladie retrouve des poussées d'inflammation conjonctivale traînant sur plusieurs semaines et très souvent un facteur déclenchant chirurgical, comme une chirurgie de la cataracte ou une cure d'entropion/entropion/trichiasis. En effet, toute chirurgie peut réactiver une pemphigoïde quiescente, ou aggraver une inflammation déjà présente mais non diagnostiquée. C'est la raison pour laquelle il faudra évoquer le diagnostic devant toute fibrose conjonctivale évolutive ou tout entropion trichiasis avec fibrose. Enfin, on recherchera un traitement par collyres au long cours, qui peut être un diagnostic différentiel.

Cliniquement, la maladie se manifeste par des poussées de conjonctivites traînantes avec sécrétions, uni ou bilatérale, chronique. La fibrose conjonctivale avec comblement des culs-de-sac et symblépharons (**fig. 2**) est un marqueur constant et évolutif, pouvant aller jusqu'à l'ankyloblépharon, avec un œil engainé dans la fibrose. Un entropion avec trichiasis complique presque toujours l'évolution. L'atteinte cornéenne est inconstante mais fait toute la gravité de cette pathologie. Le mécanisme est multiple: irritation mécanique par le trichiasis, la sécheresse, la kératinisation du bord libre, insuffisance limbique,

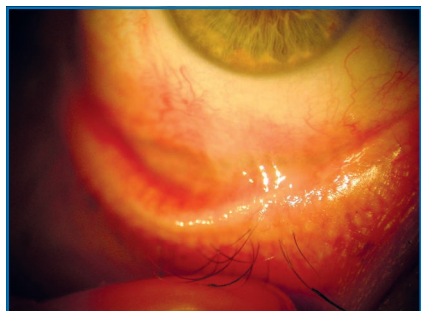


FIG. 2 : Fibrose conjonctivale dans une pemphigoïde des muqueuses.

surinfection... Une néovascularisation, un envahissement conjonctival et des taies cicatricielles sont autant de causes de baisse de vision.

• Diagnostic de certitude

Le diagnostic repose sur la biopsie muqueuse ou cutanée d'une zone atteinte. La conjonctive n'est biopsiée que si le prélèvement n'est pas possible ailleurs. C'est pourquoi il faut adresser le patient dans le service de dermatologie d'un centre de référence des maladies bulleuses qui sera qualifié pour effectuer le bilan extraoculaire de cette maladie rare. De plus, les techniques d'analyse du prélèvement nécessitent un laboratoire entraîné pour mettre en évidence un dépôt d'anticorps au niveau de la membrane basale par immunofluorescence directe, voire par immunomicroscopie électronique. En cas de biopsie négative, si le tableau est très évocateur de pemphigoïde, on discutera un test thérapeutique.

• Traitement

Le traitement de la maladie active est géré par les dermatologues, en collaboration avec l'ophtalmologiste. Il est avant tout systémique, reposant sur les immunosuppresseurs/immunomodulateurs: la dapsone et la sulfasalazine dans les formes modérées et le cyclophosphamide $\pm$ corticoïdes dans les formes sévères. Dans les formes rebelles, le rituximab, les anti-TNF α et les immunoglobulines intraveineuses sont proposés. Localement, seuls les collyres lubrifiants sont indiqués, et les corticoïdes parfois utiles en cas d'inflammation résiduelle minime. La ciclosporine collyre peut soulager des symptômes de sécheresse, mais ne contrôlera pas une inflammation évolutive. Le trichiasis peut nécessiter un geste chirurgical. Les verres scléaux peuvent aussi être utiles en cas d'épithéliopathie persistante, lorsque la maladie est contrôlée. Une chirurgie de la

cataracte, des paupières ou le traitement des séquelles ne peut s'envisager qu'à distance d'une poussée après au moins 6 mois de traitement systémique efficace. La reconstruction des culs-de-sac conjonctivaux est en général efficace, alors que la chirurgie de la cornée est plus complexe et souvent décevante.

2. Autres conjonctivites fibrosantes

On peut noter une conjonctivite fibrosante en dehors d'une pemphigoïde des muqueuses, dans les maladies auto-immunes ou de système suivantes: – pemphigus paranéoplasique: à la différence du pemphigus vulgaire, cette forme clinique peut être fibrosante; – lichen plan: il s'agit d'un diagnostic différentiel important pouvant mimer une pemphigoïde des muqueuses. Mais sur la biopsie conjonctivale, il n'y a pas de dépôts d'anticorps, et la couche de cellules épithéliales basales est détruite par une infiltration lymphocytaire; – sclérodermie: la fibrose est en général très modérée, limitée à des stries sous-conjonctivales; – syndrome de Gougerot-Sjögren: c'est une évolution peu fréquente de la maladie, mais qui pose de véritables problèmes de diagnostic différentiel avec une pemphigoïde, qui peut d'ailleurs aussi être associée.

[Autres conjonctivites

>>> Dermatoses bulleuses auto-immunes non fibrosantes: ce sont avant tout la pemphigoïde bulleuse et le pemphigus vulgaire qui sont responsables d'une inflammation conjonctivale avec parfois ulcères conjonctivaux, (pseudo) membranes, mais sans fibrose conjonctivale séquellaire.

>>> Dysthyroïdies: dans les hypothyroïdies auto-immunes comme la thyroïdite de Hashimoto, une sécheresse oculaire avec ou sans syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquente. Mais

il peut également exister une **kérato-conjonctivite limbique supérieure de Théodore**. Elle se manifeste par des symptômes de sécheresse mais avec une inflammation et une épithéliopathie retrouvées uniquement au niveau du limbe et de la conjonctive bulbaire supérieure (**fig. 3**), associée à une conjonctivite papillaire et parfois des

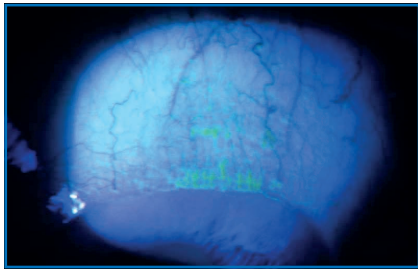


FIG. 3 : Conjonctivite limbique supérieure dans une thyroïdite de Hashimoto.

filaments. On retrouve une hyperlaxité conjonctivale bulbaire supérieure dans cette pathologie qui est d'origine mécanique. Dans les hyperthyroïdies type Basedow, il existe une conjonctivite

d'exposition liée à l'exophtalmie et au clignement pathologique.

>>> Maladie périodique : elle s'associe rarement à une conjonctivite, voire une inflammation orbitaire.

>>> Maladie de Behçet : les aphtes conjonctivaux peuvent rarement compliquer une maladie de Behçet. Ils se présentent sous forme d'ulcères ovalaires douloureux de la conjonctive bulbaire, avec un fond crémeux blanc jaunâtre. Une aphtose buccale est en général associée.

>>> Granulomes conjonctivaux : toute pathologie granulomateuse, et en particulier la sarcoïdose, peut se manifester par des granulomes conjonctivaux qui apparaissent sous forme de nodules inflammatoires de la conjonctive. La polyarthrite rhumatoïde peut aussi être la cause de nodules conjonctivaux sur la conjonctive bulbaire, associés ou non à une sclérite ou une épisclérite.

>>> Amylose : il existe classiquement une infiltration jaunâtre de la conjonctive palpébrale ou bulbaire, sans inflammation.

Pour en savoir plus

- DOAN S. La sécheresse oculaire : de la clinique au traitement. Paris, Medcom, 2009, 192 pages.
- HOANG-XUAN T *et al.* Pathologies inflammatoires chroniques de la conjonctive. Rapport des Sociétés d'Ophtalmologie de France. Éd. Lamy, Marseille. 1998.
- GABISON E, DOAN S, HOANG-XUAN T. Pathologie immunologique de la conjonctivite (en dehors de l'allergie). EMC Ophtalmologie (Elsevier Masson SAS, Paris) 2006, 21-130-E-15.

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