

LE DOSSIER

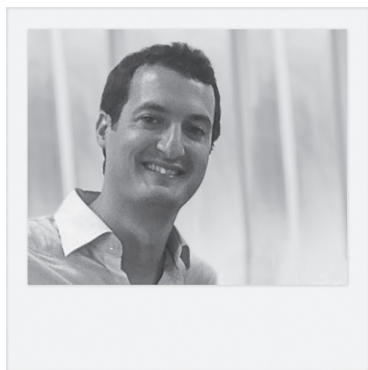
Œil et maladies de système

Kératites et maladies de système

RÉSUMÉ : Les pathologies immunitaires de la cornée ont en commun l'inflammation d'origine immunitaire de la cornée. Il s'agit de pathologies non infectieuses, mais parfois déclenchées par des agents infectieux. Excepté pour les formes typiques, le diagnostic étiologique est souvent long et parfois difficile à affirmer. Il repose sur les caractéristiques cliniques de la kératite, sur l'atteinte palpébrale, conjonctivale et cutanée et sur les résultats des explorations biologiques. Les prélèvements microbiologiques sont souvent nécessaires pour éliminer des pathologies infectieuses, notamment l'herpès.

La kératite peut prendre l'aspect d'une kératite ponctuée superficielle, d'un ulcère, d'une kératite sèche, d'une néovascularisation superficielle ou profonde ou d'une fibrose. Ces différents syndromes peuvent être associés. L'avis d'un médecin interniste ou d'un dermatologue est souvent utile pour préciser certains diagnostics étiologiques, prescrire et surveiller un éventuel traitement immunosuppresseur.

Le traitement varie selon l'étiologie. Il repose souvent sur la corticothérapie locale. La ciclosporine en collyre peut être utile dans certaines pathologies, et un traitement général immunosuppresseur est nécessaire dans les formes les plus graves.



→ **N. BOUHERAOUA,**
I. GOEMAERE, V. BORDERIE
Service d'Ophtalmologie 5, Centre
hospitalier national d'Ophtalmologie
des Quinze-Vingts, PARIS.
Université Pierre-et-Marie-Curie,
Paris VI.

Les kératites liées aux maladies auto-immunes recouvrent des pathologies assez diverses : syndrome de Gougerot-Sjögren, ulcère de Mooren et kératite ulcéreuse périphérique, polyarthrite rhumatoïde, pemphigoïde oculaire cicatricielle, syndrome de Stevens-Johnson. Les signes cliniques de ces kératites immunitaires sont aspécifiques. Il peut s'agir d'une kératite ponctuée superficielle, d'un ulcère cornéen, d'une kératite sèche, d'une insuffisance limbique, d'une néovascularisation cornéenne ou d'une fibrose de la surface oculaire.

La présence d'une inflammation chronique, l'absence de cause infectieuse et l'élimination des causes non inflammatoires (brûlures oculaires...) sont autant d'arguments pour évoquer une origine immunitaire devant une pathologie cornéenne. La kératite interstitielle herpétique, la kératite lipidique zostérienne, la kératite interstitielle syphilitique et les kératites neuroparalytiques

sont des diagnostics différentiels à ne pas méconnaître.

Le tableau clinique est rarement suffisant pour porter un diagnostic étiologique de certitude. Les explorations complémentaires ont donc toute leur place dans le diagnostic de ces pathologies : grattage d'un ulcère cornéen, frottis conjonctival, électrophorèse des larmes, empreintes conjonctivales, ou étude immunohistochimique d'une biopsie conjonctivale.

L'avis d'un médecin interniste ou d'un dermatologue est souvent utile pour préciser certains diagnostics étiologiques, prescrire et surveiller un éventuel traitement immunosuppresseur. Le traitement varie selon l'étiologie. Il repose souvent sur la corticothérapie locale. La ciclosporine en collyre peut être utile dans certaines pathologies, et un traitement général immunosuppresseur est nécessaire dans les formes les plus graves [1].

En dehors des pathologies immunitaires, d'autres pathologies systémiques peuvent entraîner une atteinte cornéenne : pathologies infectieuses (zona ophtalmique, rubéole, rougeole, maladie de Kawasaki, syphilis, onchocercose, tuberculose, lèpre, filariose...), pathologies génétiques (syndrome KID [*Keratitis-Ichthyosis-Deafness*] lié à des mutations du gène de la connexine 26, aniridie liée à des mutations du gène Pax-6, mucopolysaccharidoses, déficit en α -lécithine cholestérol acyltransférase, cystinose, trisomie 21...), pathologies dermatologiques (rosacée, dermatite atopique...). Dans ces pathologies, l'atteinte cornéenne survient souvent au décours de l'évolution de la pathologie systémique, l'ophtalmologiste intervenant comme consultant à la demande du généraliste, de l'interniste, ou du dermatologue qui suit le patient sur le plan systémique. Pour cette raison, l'article présent abordera les seules atteintes cornéennes secondaires à une pathologie systémique immunitaire.

Syndrome de Gougerot-Sjögren

Les glandes lacrymales sont le siège d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire B et T avec un dysfonctionnement lymphocytaire (inversion du rapport T4/T8, défaillance des cellules NK, activation polyclonale des cellules B puis progressivement monoclonale). Il s'agit d'une pathologie assez fréquente dont la prévalence est estimée à 0,4 % avec une prédominance féminine très nette (95 %). Elle survient habituellement chez la femme après la ménopause. Les signes fonctionnels de sécheresse oculaire sont souvent divers et intenses.

Les critères diagnostiques comportent quatre éléments : **la kératoconjonctivite (fig. 1)** ; hyperhémie conjonctivale, diminution de la sécrétion

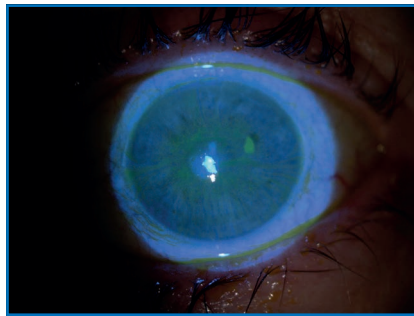


FIG. 1 : Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire à une polyarthrite rhumatoïde, KPS diffuse et ulcère paracentral.

lacrymale au test de Schirmer, tests à la fluorescéine et au rose Bengale, kératite filamenteuse, voire infiltrats sous-épithéliaux, ulcères cornéens stériles, centraux ou paracentraux ronds ou ovales, de taille modérée mais creusant ; **la xérostomie**, la présence d'**infiltrats lymphocytaires focaux à la biopsie de glande salivaire** accessoire et celle d'**auto-anticorps** (anti-nucléaires, anti-SS-A ou SS-B, facteur rhumatoïde).

Une conjonctivite fibrosante peut se développer au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren. Le syndrome de Gougerot-Sjögren peut être primitif ou secondaire à une polyarthrite rhumatoïde ou une autre maladie systémique (lupus érythémateux disséminé, rhumatisme psoriasique...). Le syndrome de Gougerot-Sjögren s'accompagne d'un risque majoré de lymphome non hodgkinien à point de départ salivaire. Quelques formes cliniques particulières doivent être connues. Le syndrome d'Heerfordt, qui survient au cours d'une sarcoidose, associe une hypertrophie des glandes lacrymales, une parotidite et une paralysie du VII. La maladie de Mikulicz (hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires) doit faire rechercher une hémopathie et une sarcoidose.

Le traitement local repose sur les substituts des larmes sans conservateurs, les bouchons lacrymaux et la ciclos-

porine en collyre [2, 3]. L'utilisation des corticoïdes par voie orale, voire des immunosuppresseurs est à envisager en collaboration avec un interniste.

Ulcère de Mooren

Il s'agit d'une réaction auto-immune dirigée contre l'épithélium et le stroma cornéens. Des facteurs déclenchants à l'ulcère de Mooren ont été décrits : helminthiases, hépatite C chronique active, traumatismes, chirurgie de la cataracte, kératoplastie, brûlures cornéennes chimiques, kératites herpétiques (ulcères de Mooren secondaires). Ces facteurs déclenchants pourraient modifier certains antigènes cornéens normaux et ainsi déclencher la réaction auto-immune.

L'ulcère de Mooren (fig. 2) peut être unilatéral, bilatéral simultanée, ou bilatéral décalé dans le temps. Il existe une prédominance masculine. Les signes fonctionnels sont un œil rouge avec une sensation de corps étranger, douloureux (douleur d'intensité variable, parfois très intense), larmoiement, photophobie, sans baisse

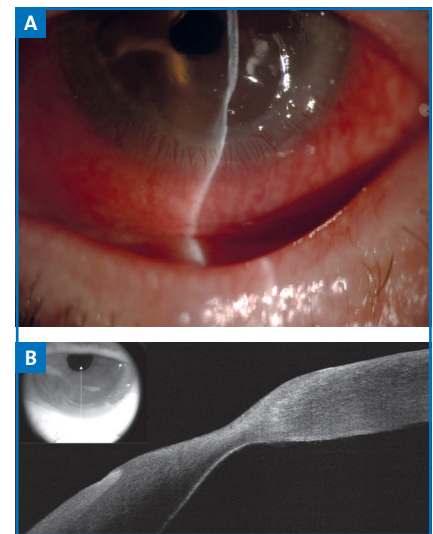


FIG. 2 : Ulcère de Mooren vu en biomicroscopie (A) et en tomographie à cohérence optique (B) objectivant l'amincissement cornéen périphérique.

LE DOSSIER

Œil et maladies de système

de vision au début. L'ulcère est plus souvent nasal ou temporal que supérieur ou inférieur, d'abord marginal en regard d'un bourrelet conjonctival limbique, puis annulaire, très creusant, mais la perforation est assez rare. Il s'étend jusqu'au limbe. La sclère n'est pas ulcérée. Il est précédé et accompagné d'infiltrats blanchâtres périphériques en avant du front de l'ulcère, progressivement confluents. Il est caractérisé par un bec abrupt (en promontoire) surplombant le bord central de l'ulcère, avec une sclère non ulcérée, une hyperhémie et un œdème conjonctival en regard formant un bourrelet conjonctival, une vasodilatation épisclérale et sclérale. La progression est circonférentielle et centripète. Une néovascularisation cornéenne d'origine limbique recouvre progressivement la zone ulcérée en formant une taie blanchâtre amincie et néovascularisée. L'évolution spontanée de la maladie se fait souvent vers l'opacification complète de la cornée, avec une baisse de vision sévère, et parfois vers la perforation qui met en jeu le pronostic anatomique de l'œil.

L'ulcère de Mooren est un diagnostic d'exclusion. Il se distingue des ulcères de Mooren secondaires et des kératites ulcéranes périphériques (**fig. 3**) par une atteinte purement cornéenne sans atteinte systémique. Néanmoins, il faut distinguer des ulcères marginaux de présentation clinique identique à celle de l'ulcère de Mooren classique avec une étiologie retrouvée (notamment l'hépatite C et les helminthiases) des autres kératites ulcéranes périphériques dont la présentation clinique est différente. Les vasculaires peuvent donner des ulcères cliniquement proches du Mooren, parfois un aspect d'ulcère de Mooren "typique": polyarthrite rhumatoïde, périartérite noueuse, maladie de Wegener, mais aussi lupus érythémateux disséminé, polychondrite atrophiant, syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie de Churg

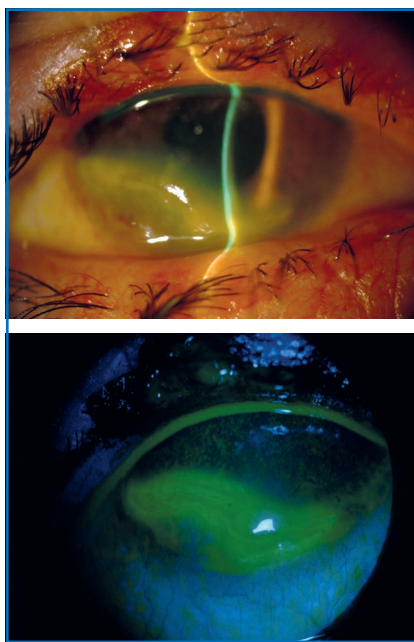


Fig. 3 : Kératite ulcéranne périphérique secondaire à une polyarthrite rhumatoïde.

et Strauss, maladie de Crohn, maladie de Behçet, sarcoïdose.

Le bilan d'un ulcère de Mooren est orienté en fonction du tableau clinique. Il peut comporter, à la base, les examens suivants: numération formule sanguine (NFS), vitesse de sédimentation (VS), électrophorèse des protéines, urée, créatininémie, sérologies VHC, VIH, TPHA-VDRL, IDR à la tuberculine, radiographie de thorax, facteur rhumatoïde, anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA), recherche de complexes immuns circulants, dosage du complément, examen parasitologique des selles, voire typage HLA.

Le traitement repose sur la corticothérapie locale intensive initialement (dexaméthasone 1 goutte/h), la corticothérapie générale par voie orale (prednisone 1 mg/kg/j) ou intraveineuse (flashs de Solumédrol). Les immunosuppresseurs peuvent être utilisés dans les formes graves avec l'aide d'un interniste: cyclophospha-

me, mycophénolate mofétil, ciclosporine, méthotrexate, azathioprine. Le traitement chirurgical fait appel à la résection conjonctivale débordant la zone de l'ulcère et s'étendant sur 3-5 mm vers l'arrière, mettant la sclère à nu, avec débridement de l'ulcère. Une kératoplastie lamellaire périphérique voire une kératoplastie transfixiante peuvent être parfois nécessaires avec des chances de succès relativement bonnes [4].

Les indications thérapeutiques doivent être portées selon les facteurs pronostiques. Globalement, les facteurs en faveur d'une forme peu grave sont le sujet âgé, caucasien, avec une atteinte unilatérale de progression lente. Ceux en faveur d'une forme grave sont le sujet jeune, mélanoderme, avec une atteinte bilatérale simultanée, une évolution rapide vers la perforation. Les traitements sont utilisés selon une progression thérapeutique en fonction de la gravité de la pathologie et de la réponse au traitement: corticothérapie, résection conjonctivale, puis immunosuppresseurs. En utilisant cette progression thérapeutique, la corticothérapie locale seule permet de cicatriser un tiers des ulcères. La résection conjonctivale associée à la corticothérapie permet d'augmenter le taux de cicatrisation à un peu plus de 50 %. Enfin, le traitement immunosuppresseur amène ce taux de cicatrisation à 65 %.

Pemphigoïde oculaire cicatricielle

Elle est due à des dépôts d'Ig et de complément sur la membrane basale de l'épiderme et des épithéliums conjonctivaux et de la muqueuse orale (hypersensibilité de type II). Cette pathologie débute habituellement vers 70 ans. Il existe une prédominance féminine (2/1). L'évolution est chronique et progressive, parfois entrecoupée d'épisodes aigus.

L'atteinte oculaire est bilatérale, mais peut être asymétrique. L'atteinte cutanée (lésions vésiculo-bulleuses, plaques érythémateuses) est inconstante. L'atteinte des muqueuses est beaucoup plus fréquente, sous forme de gingivite desquamative ou de lésions vésiculo-bulleuses avec un risque de fibrose et de sténoses. L'atteinte oculaire se manifeste par une conjonctivite chronique souvent compliquée de blépharo-conjonctivite bactérienne, des ulcères cornéens et conjonctivaux, une néovascularisation et une opacification cornéenne. Les symblépharons débutent au niveau du cul-de-sac inférieur, puis l'évolution se fait vers la fibrose de toute la surface conjonctivale, limitant les mouvements du globe (ankyloblépharon) et entraînant une lagophtalmie, un entropion et un distichiasis. Une sécheresse oculaire par déficit aqueux et excès d'évaporation est associée ainsi qu'une insuffisance limbique, source de néovascularisation et d'opacification de la cornée. À terme, toute la surface oculaire est kératinisée.

D'autres dermatoses bulleuses auto-immunes peuvent donner une kérato-conjonctivite fibrosante : pemphigoïde bulleuse, épidermolyse bulleuse acquise, dermatose à IgA linéaire, dermatite herpétiforme, pemphigus. L'atteinte conjonctivale et cornéenne dans ces maladies est beaucoup plus rare que dans la maladie de Lortat-Jacob.

La prise en charge thérapeutique requiert l'aide d'un médecin interniste. La sécheresse oculaire est traitée par des substituts de larmes. Les surinfections bactériennes sont traitées par des collyres et des pommades antibiotiques. La chirurgie n'est envisageable qu'après contrôle de l'inflammation et du processus fibrosant. Les autogreffes de muqueuse buccale peuvent être utilisées pour reconstruire les culs-de-sac conjonctivaux et traiter un entropion-trichiasis. Les allogreffes de limbe et les greffes de membrane amniotique

peuvent, dans certains cas, permettre de restaurer une fonction limbique et donc de "préparer le lit" d'une kératoplastie. Néanmoins, le taux d'échecs de ces greffes est important, notamment par récurrence de la pemphigoïde.

Les kératoprothèses peuvent donner des résultats intéressants à court terme mais avec un risque élevé d'échec à moyen et long termes. Le traitement immunosuppresseur peut faire appel à la dapsone dans les cas peu sévères ou au mycophénolate mofétil ou au cyclophosphamide [5, 6].

Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell

Les antigènes HLA-B12 et HLA-Bw44 sont associés à un risque accru de développer ces pathologies. Les deux syndromes peuvent être iatrogènes, induits par des sulfamides le plus souvent, mais aussi par des antiépileptiques, la phénylbutazone, le tropicamide, les pénicillines et salicylés. Ils peuvent être déclenchés également par une infection bactérienne ou virale, notamment herpétique ou à mycoplasme.

Il s'agit de pathologies très rares (environ 1 cas par million d'habitants et par an). La présentation est suraiguë. L'atteinte oculaire est bilatérale. Après la phase aiguë, les lésions sont cicatricielles et n'ont habituellement pas tendance à évoluer sur un mode inflammatoire. L'atteinte cutanée se fait sous forme de lésions en "cocardes" dans le syndrome de Stevens-Johnson et de lésions bulleuses avec une nécrose épidermique et un signe de Nikolsky dans le syndrome de Lyell. Dans le syndrome de Stevens-Johnson (fig. 4), l'atteinte cutanée est inférieure à 20 % de la surface corporelle. Au-delà de 20 %, il s'agit d'un syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique). Une

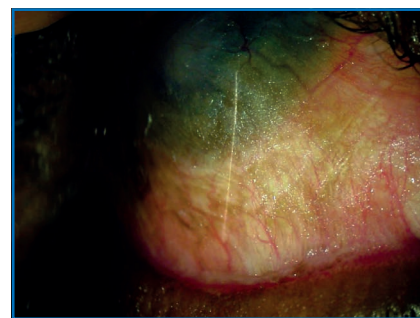


FIG. 4 : Syndrome de Stevens-Johnson secondaire à la prise d'aspirine.

atteinte muqueuse, voire viscérale, est associée ainsi que des signes généraux (fièvre). L'atteinte oculaire est présente dans 80 % des cas à la phase aiguë. Il s'agit d'une conjonctivite qui peut être banale, purulente ou pseudomembraneuse, d'ulcères de cornées et d'une uvéite antérieure. Les séquelles oculaires seront présentes dans un tiers des cas après la phase aiguë. Il s'agit de symblépharons, entropions, trichiasis, insuffisance limbique source d'ulcères cornéens chroniques, d'opacification et de néovascularisation cornéennes et enfin d'une kératinisation de la surface oculaire. Une sécheresse oculaire par déficit aqueux et excès d'évaporation est associée aux autres signes.

Au stade aigu de la maladie, les patients sont souvent pris en charge en réanimation dermatologique ou en service des grands brûlés. La sécheresse oculaire est traitée par des substituts de larmes. Les surinfections bactériennes sont traitées par des collyres et des pommades antibiotiques. Les cycloplégiques sont utilisés en cas d'uvéite antérieure associée. Les collyres corticoïdes doivent être utilisés avec prudence, sous surveillance attentive, en raison du risque majoré de surinfection. La ciclosporine en collyre peut être utilisée. Une greffe de membrane amniotique, greffe lamellaire ou une greffe-bouchon peuvent être nécessaires en cas de perforation imminente ou avérée. Des anneaux de symblépharon peuvent être utilisés à la

LE DOSSIER

Œil et maladies de système

phase aiguë de la maladie. Au stade de séquelle sévère, une reconstruction de la surface oculaire par autogreffe de cellules souches de la muqueuse buccale cultivées, allogreffe de limbe ou allogreffe de cellules souches limbiques cultivées, puis kératoplastie peut être tentée. Le trichiasis et l'entropion cicatriciel peuvent être améliorés chirurgicalement [7, 8].

La polyarthrite rhumatoïde

Elle a une large prédominance féminine. Elle peut donner de nombreuses atteintes inflammatoires oculaires. Les plus fréquentes sont le syndrome de Gougerot-Sjögren, les sclérites et épisclérites. 25 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentent également un syndrome de Gougerot-Sjögren. Les épisclérites, sclérites, et PUK (*Peripheral ulcerative keratitis*) sont moins fréquentes et non spécifiques de la PR; mais la PR représente leur principale étiologie.

La cornée périphérique est volontiers atteinte, et ce d'autant qu'il existe une sclérite de voisinage sous forme de kératite sclérosante (infiltrats stro-

maux, néovaisseaux, opacités cristallines, dépôts lipidiques), de kératite interstitielle aiguë, d'un amincissement stromal périphérique sans ulcération épithéliale, d'une kératolyse (fonte stromale conduisant très rapidement à la perforation), d'un pseudo-ulcère de Mooren secondaire à une épisclérite nodulaire. La cornée centrale peut être également atteinte sous forme d'ulcères creusants qui peuvent rapidement aboutir à la perforation.

Une chirurgie oculaire peut déclencher un ulcère scléro-cornéen nécrosant au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Habituellement, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est déjà connu par le patient. Si tel n'est pas le cas, une recherche de facteur rhumatoïde sera demandée. Le traitement repose sur une corticothérapie et un traitement immunosuppresseur, traitement prescrit en collaboration avec un interniste. La cyclosporine en collyre sera également utile [9, 10].

Bibliographie

1. BORDERIE V, TOUZEAU O, BOURCIER T *et al.* Pathologie immunitaire cornéenne. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-200-C-30, 2002, 16p.

2. DEVECI H, KOBAK S. The efficacy of topical 0.05% cyclosporine A in patients with dry eye disease associated with Sjögren's syndrome. *Int Ophthalmol*, 2014;34:1043-1048.
3. BUNYA VY, LANGEIER N, CHEN S *et al.* Tear osmolarity in Sjögren syndrome. *Cornea*, 2013;32:922-927.
4. KAFKALA C, CHOI J, ZAFIRAKIS P *et al.* Mooren ulcer: an immunopathologic study. *Cornea*, 2006;25:667-673.
5. SAADOUN D, BODAGHI B, BIENVENU B *et al.* Biotherapies in inflammatory ocular disorders: Interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies. *Autoimmun Rev*, 2013;12:774-783.
6. SRIKUMARAN D, AKPEK EK. Mucous membrane pemphigoid: recent advances. *Curr Opin Ophthalmol*, 2012;23:523-527.
7. HSU M, JAYARAM A, VERNER R *et al.* Indications and outcomes of amniotic membrane transplantation in the management of acute stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study. *Cornea*, 2012;31:1394-1402.
8. TOMLINS PJ, PARULEKAR MV, RAUZ S. "Triple-TEN" in the treatment of acute ocular complications from toxic epidermal necrolysis. *Cornea*, 2013;32:365-369.
9. MORELAND LW, CURTIS JR. Systemic nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis: focus on inflammatory mechanisms. *Semin Arthritis Rheum*, 2009;39:132-143.
10. ARTIFONI M, ROTHCHILD PR, BRÉZIN A *et al.* Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2013;10:108-116.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.