

## I Revues générales

# Que faire lorsqu'un ulcère ne cicatrise pas ?

**RÉSUMÉ :** La prise en charge des ulcérations cornéennes résistantes repose avant tout sur l'identification des facteurs étiologiques et des éventuels facteurs aggravants.

La démarche thérapeutique est médico-chirurgicale.

Elle vise en premier lieu à éliminer toute iatrogénie ou autres facteurs pouvant retarder la cicatrisation épithéliale, d'autre part à favoriser la fermeture de la lésion épithéliale, à limiter l'amincissement du stroma cornéen et la survenue d'une perforation cornéenne.



**L. HOFFART**  
Clinique Monticelli, MARSEILLE.

Des troubles de la cicatrisation cornéenne sont observés au cours de nombreuses pathologies de la surface oculaire telles que les syndromes secs, les kératites infectieuses, les kératites auto-immunes, les kératites toxiques ou les traumatismes chimiques ou physiques. Ces agressions peuvent aboutir à des ulcérations épithéliales qui peuvent se chroniciser voire évoluer vers des complications sévères. En effet, tout retard de cicatrisation de l'épithélium cornéen aura des conséquences sur la transparence, la régularité du stroma et donc la qualité optique de la cornée.

Des séquelles, telles que l'amincissement (parfois jusqu'à la perforation) ou la néovascularisation stromale, peuvent limiter la récupération visuelle finale de ces patients. Une fois l'épithélium reconstitué, la fibrose sous-épithéliale séquellaire et la taie cornéenne résultante seront d'autant plus denses et profondes que le retard de cicatrisation aura été prolongé.

Le traitement de première intention d'un ulcère cornéen comporte l'arrêt de toute iatrogénie, l'utilisation des substituts lacrymaux, des facteurs pro-cicatrisants ainsi que les inhibiteurs des collagénases.

Devant une ulcération chronique ou récidivante, le collyre de sérum autologue ou le plasma enrichi en facteurs de croissance pourront être indiqués. Des études récentes montrent des résultats encourageants suite à l'utilisation de la thérapie matricielle ou à l'instillation de facteurs de croissance neurotrophiques. En cas de menace de perforation, des mesures chirurgicales devront être associées à la prise en charge.

### Détermination des facteurs étiologiques de l'ulcération cornéenne

L'analyse clinique de la surface oculaire, des facteurs anatomiques et déclenchants associés à l'ulcération cornéenne est essentielle. La prise en charge de l'ulcère dépendra de son étiologie et des facteurs aggravants présents. On précisera donc l'histoire de la maladie, les antécédents oculaires et généraux, l'utilisation de lentilles de contact ou d'une automédication par corticoïdes ou autres thérapeutiques.

Le diagnostic des ulcérations cornéennes doit avant tout distinguer les étiologies infectieuses des causes non infectieuses

## Revue générale

(fig. 1), et la réalisation d'un grattage cornéen pour examen direct et mise en culture est nécessaire au moindre doute. En cas de négativité des prélèvements mais avec un tableau clinique évocateur, une biopsie cornéenne sera réalisée après une fenêtre thérapeutique pour sensibiliser les prélèvements. Un bilan biologique à la recherche d'une auto-immunité ou d'une maladie inflammatoire systémique sera réalisé si le contexte est évocateur, notamment en présence d'une kératite ulcéreuse périphérique.

L'examen ophtalmologique comportera un examen des paupières et de leur bord libre, de la conjonctive tarsale, la recherche d'un trichiasis, d'une lagophthalmie, de cicatrices cutanéomuqueuses. On observera également la fréquence et la qualité du clignement et on étudiera le film lacrymal (test de Schirmer, mesure du temps de rupture du film lacrymal). On testera impérativement la sensibilité cornéenne, avant toute anesthésie topique, avec une simple compresse stérile ou une éponge chirurgicale.

On précisera l'aspect de l'épithélium avec l'évaluation de la taille, de la forme et la localisation de l'ulcère épithélial. On notera la présence d'une hyperplasie épithéliale des berges (en faveur d'une atteinte neurotrophique), d'un amincissement stromal, d'une néovascularisation ou d'infiltrats *a priori* infectieux.

### Prise en charge thérapeutique d'un ulcère de cornée (fig. 2)

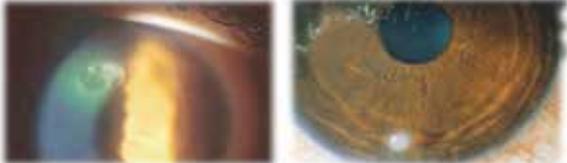
#### 1. Les traitements médicaux

Le traitement médical vise dans un premier temps à identifier et à éliminer les facteurs de risque de retard de cicatrisation ainsi qu'à utiliser des molécules thérapeutiques pro-cicatrisantes :

##### >>> Arrêt de la iatrogénie

Tous les collyres potentiellement en cause ou inutiles doivent être arrêtés.

**Ulcère infectieux ou inflammatoire ?**



	INFECTIEUX	INFLAMMATOIRE
<b>ÉPITHÉLIUM</b>	Fluo +	Fluo – (initialement)
<b>SECRÉTIONS</b>	Fréquent	Peu fréquent
<b>INFILTRATS</b>	Paracentraux	Périphériques
<b>HYPOPION</b>	Fréquent	Peu fréquent

Fig. 1 : Caractéristiques cliniques respectives des ulcères infectieux et inflammatoires.

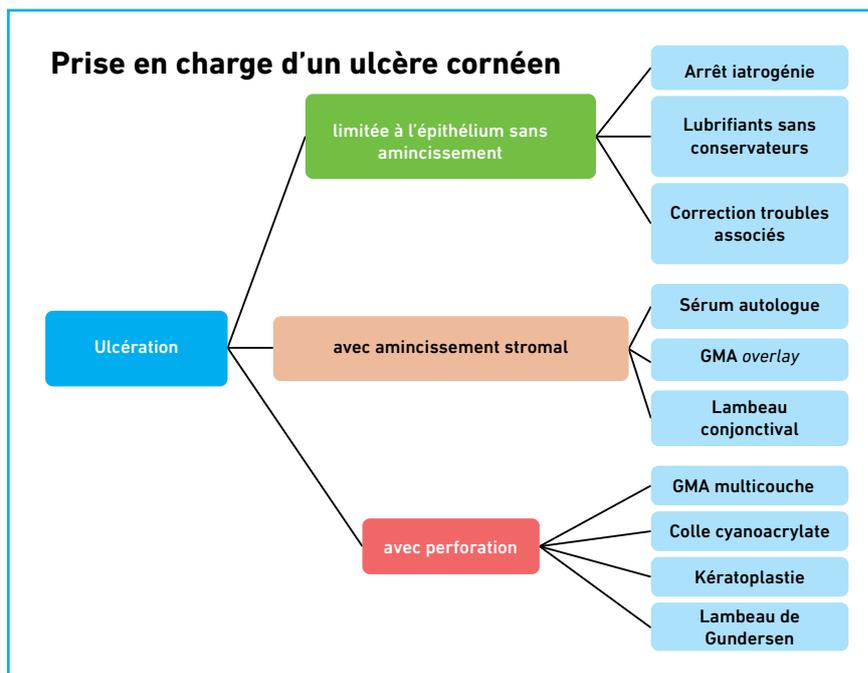


Fig. 2 : Prise en charge thérapeutique graduée d'un ulcère de cornée.

L'utilisation prolongée des antibiotiques, antifongiques ou antiparasitaires peut résulter en un retard de cicatrisation. La réalisation de fenêtres thérapeutiques est

primordiale dans le suivi des abcès de cornée et l'utilisation préventive des antiseptiques doit être privilégiée en prévention de la surinfection d'ulcères non infectieux.

## I Revues générales

### >>> Les substituts lacrymaux

Des facteurs de croissance essentiels à la stabilité cellulaire de la surface oculaire sont présents dans le film lacrymal et sont nécessaires au maintien de l'intégrité de l'épithélium cornéen. Un déficit ou un déséquilibre de ces facteurs est incriminé dans des troubles de la cicatrisation cornéenne. De nombreux substituts lacrymaux ou collyres lubrifiants sont disponibles et présentent des caractéristiques physico-chimiques variées, associées à de nombreuses classes thérapeutiques (alcool polyvinylique, méthylcellulose, carbomères, gélatines, acide hyaluronique, émulsions lipidiques...). Cependant, aucun de ces collyres ne permet de recréer un film lacrymal normal du fait de la complexité de cette structure multicouche et de la stabilisation de la solution sur la surface oculaire. La dernière innovation dans ce domaine concerne une nouvelle classe de collyres dits "osmoprotecteurs", visant à protéger les cellules de l'épithélium cornéen du stress osmotique. L'utilisation des agents lubrifiants sans conservateurs est recommandée [1].

La mise à disposition d'agents trophiques, tels que la vitamine A ou la N-acétylcystéine, sous forme de collyres facilite leur application par les patients mais leur utilisation est empirique et elle repose essentiellement sur des propriétés de protection mécanique [2].

Les patients atteints de syndrome sec sévère peuvent bénéficier de la mise en place de bouchons méatiques définitifs ou résorbables.

### >>> Les anti-inflammatoires

D'une manière générale, les anti-inflammatoires topiques, stéroïdiens ou non, sont contre-indiqués en cas d'ulcère cornéen [3].

Les tétracyclines et les macrolides par voie systémique, en plus de leur effet antibiotique, inhibent les métalloprotéinases qui sont impliquées dans les

mécanismes de digestion enzymatique du stroma cornéen après agression de la surface oculaire. Ils retardent ainsi la fonte stromale et favorisent la cicatrisation épithéliale. L'azythromycine est disponible en collyre également, mais on note l'absence de médicament de la famille des tétracyclines disponible sous forme topique actuellement dans la pharmacopée.

### >>> Facteurs de croissance

Le collyre au sérum autologue est un traitement des formes sévères de kératoconjonctivite sèche et peut avoir un effet spectaculaire en cas d'épithéliopathie chronique ou de trouble de la cicatrisation cornéenne. Le sérum autologue accélère la cicatrisation épithéliale, grâce à l'apport de facteurs de croissance (dont l'*Epidermal Growth Factor*, EGF, et le *Transforming Growth Factor*, TGF-β), de vitamines et de fibronectine qui participent à la cicatrisation cornéenne en facilitant notamment la migration épithéliale. Le sérum autologue est préparé en pharmacie hospitalière et sa conservation au froid doit être respectée, sous peine de contamination microbienne du flacon. Les difficultés de l'utilisation de cette thérapeutique sont liées à la procédure de prélèvement et aux restrictions de délivrance du fait

des risques microbiologiques. Quelques études comparant le collyre de sérum autologue et le collyre de sérum de sang de cordon ombilical ont démontré l'efficacité supérieure de ce dernier du fait des concentrations bien supérieures d'EGF, TGF-β et NGF [4].

Avec un mode d'action similaire au sérum autologue par apport de facteurs de croissance, le plasma riche en facteurs de croissance (PRGF) peut être aisément préparé par les pharmacies hospitalières par l'utilisation d'un kit de prélèvement et de préparation à usage unique (Endoret®, Laboratoires Horus).

L'application de facteurs de croissance isolés est également en cours d'évaluation. Leurs effets trophiques ainsi que leur action sur la prolifération et la migration des cellules sont particulièrement étudiés (EGF, NGF...). L'administration topique de NGF s'est avérée efficace dans le traitement des ulcères neurotrophiques chez l'homme [5].

Le NGF recombinant humain (cenegermin 20 µg/mL, Oxervate®, Laboratoires Dompé) a reçu une AMM européenne en 2017 pour les kératites neurotrophiques modérées à sévères et sera disponible dans les prochains mois en dispensation hospitalière [6-7] (fig. 3).

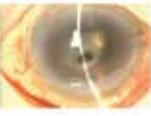
	<b>Stade 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Élimination de la iatrogénie</li> <li>● Larmes artificielles sans conservateurs</li> <li>● Correction des troubles associés</li> </ul>
	<b>Stade 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Lentilles de contact / verres scléaux</li> <li>● Thérapie matricielle / rhNGF</li> <li>● Tarsorrhaphie</li> <li>● Greffe de membrane amniotique</li> </ul>
	<b>Stade 3</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Greffe de membrane amniotique multi</li> <li>● Lambeau conjonctival</li> </ul>
	<b>Perforation :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Colle cyanoacrylate</li> <li>● Membrane amniotique multicouche</li> <li>● Recouvrement conjonctival</li> <li>● Kératoplastie</li> </ul>

Fig. 3: Prise en charge spécifique des kératites neurotrophiques.

## POINTS FORTS

- Analyser cliniquement les caractéristiques de l'ulcère pour préciser sa nature infectieuse ou inflammatoire.
- Réaliser des prélèvements microbiologiques au moindre doute.
- Réaliser une fenêtre thérapeutique de 48 h et une biopsie cornéenne si une étiologie infectieuse n'est pas formellement éliminée.
- Prise en charge médico-chirurgicale graduée.

### >>> La thérapie matricielle

Les agents de régénération (RGTA<sup>®</sup> pour *ReGenerating Agents*) sont des biopolymères conçus pour mimer les propriétés de protection des héparanes sulfates vis-à-vis des protéines matricielles et des facteurs de croissance. Ces RGTA<sup>®</sup> protègent différents facteurs de croissance et facteurs angiogéniques qui ont comme ligand l'héparine. Ainsi, le TGF- $\beta$  régule la synthèse du collagène et des glycosaminoglycanes et contribue à la formation de la matrice extracellulaire. Sa protection par le RGTA<sup>®</sup> démontrée *in vitro* ne peut que favoriser cette activité *in vivo* [8].

Ce traitement (Cacicol<sup>®</sup>, Laboratoires Théa) se présente sous la forme d'un collyre contenant un nano-polymère biodégradable qui, instillé sur la cornée, remplace des héparanes sulfates dégradés et résiste aux enzymes du remodelage car il n'est pas détruit par les héparanases. La fixation des RGTA<sup>®</sup> aux protéines matricielles permettrait aussi aux facteurs de croissance et aux cytokines d'agir sur le site lésé et de favoriser un retour à une organisation matricielle proche de l'état physiologique.

### 2. Apports de la contactologie

#### >>> Lentille pansement

Une lentille de contact thérapeutique permet d'éviter le frottement de la paupière

sur l'épithélium cornéen tout en permettant au patient de garder une vision binoculaire. Son influence sur la vitesse de cicatrisation est controversée. Pour certains auteurs, elle l'accélère, pour les autres, elle la ralentit mais de manière peu significative [9].

#### >>> Verres scléreaux

Les verres scléreaux bénéficient des évolutions des matériaux avec notamment une perméabilité à l'oxygène accrue. Ils permettent une prise en charge des cas les plus complexes lorsque les traitements médicaux ou chirurgicaux sont inefficaces, notamment en cas de facteur mécanique irritatif chronique (dystrichiasis, fibrose conjonctivale...). Ils permettent de diminuer l'inconfort oculaire lié à une kératite chronique dans le cas d'un syndrome sec sévère et d'améliorer l'acuité visuelle en corrigeant un astigmatisme irrégulier. Leur disponibilité est cependant limitée du fait des difficultés d'adaptation et peu de centres les utilisent, les indications de ces verres étant pourtant fréquentes dans le cas des atteintes chroniques de la surface oculaire [10].

### 3. Traitements chirurgicaux

La prise en charge chirurgicale est généralement réservée aux situations de menace ou de perforation patente. La prise en charge suivra une gradation avec successivement :

#### >>> La greffe de membrane amniotique

Utilisée en chirurgie ophtalmologique depuis le début des années 2000, la greffe de membrane amniotique a radicalement modifié le pronostic des ulcérations cornéennes sévères et résistantes au traitement médical [11]. Les greffes de membranes amniotiques sont indiquées dans les atteintes préperforatives de la surface oculaire tels que les syndromes de Stevens-Johnson ou les brûlures compliquées d'ischémie limbique étendue. La membrane amniotique est utilisée comme un pansement biologique suturé à la conjonctive (*overlay*) ou dans le fond de l'ulcère (*inlay*) cornéen en une ou plusieurs couches. La membrane amniotique est riche en facteurs de croissance ainsi qu'en inhibiteurs des protéases et apporte une matrice extracellulaire qui facilite la migration vers le centre des cellules des berges de l'ulcère. Les greffons amniotiques sont disponibles actuellement sous forme fraîche (distribuée par les banques de tissus) ou lyophilisée (Membrane Visio Amtrix<sup>®</sup>, laboratoires Horus).

#### >>> L'occlusion palpébrale

La tarsorrhaphie temporaire ou les injections de toxine botulique A dans le muscle releveur de la paupière supérieure peuvent permettre de stabiliser la surface oculaire en cas d'ulcère résistant aux traitements médicaux [12].

#### >>> En cas de menace ou de perforation cornéenne

Les colles tissulaires (cyanoacrylate) sont parfois utilisées en urgence pour les perforations imminentes ou réelles de moins de 1 mm de diamètre. Au-delà, une greffe de cornée thérapeutique transfixiante ou lamellaire s'avère nécessaire.

### ■ Conclusion

Les troubles de la cicatrisation oculaire sont multifactoriels. Les stratégies thérapeutiques viseront donc les différents

## I Revues générales

mécanismes par l'association de différentes thérapeutiques. Dans toutes les situations, les substituts lacrymaux visqueux sont à mettre en œuvre et sont souvent utiles dans ces indications. Les collyres avec conservateurs seront évités. L'utilisation d'agents trophiques comme la vitamine A en pommade ou de collyres peut améliorer le confort du patient. Une prise orale de tétracycline ou d'azithromycine pourrait retarder la fonte stromale et favoriser la cicatrisation épithéliale.

Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, il devient alors légitime de proposer un traitement pro-cicatrisant par collyre de sérum autologue en cure courte de 2 à 4 mois. Une greffe de membrane amniotique est indiquée en cas d'ulcère creusant et de menace de perforation cornéenne.

### BIBLIOGRAPHIE

1. ZHANG Y, LU XY, HU RJ *et al.* Evaluation of artificial tears on cornea epithelium healing. *Int J Ophthalmol*, 2018;11:1096-1101.
2. PETROUTSOS G, GUIMARAES R, GIRAUD JP *et al.* Effect of acetylcysteine (Mucomyst) on epithelial wound healing. *Ophthalmic Res*, 1982;14:241-248.
3. GABISON EE, CHASTANG P, MENASHI S *et al.* Late corneal perforation after photorefractive keratectomy associated with topical diclofenac: involvement of matrix metalloproteinases. *Ophthalmology*, 2003;110:1626-1631.
4. KOON KC, HEO H, IM SK *et al.* Comparison of Autologous Serum and Umbilical Cord Serum Eye Drops for Dry Eye Syndrome. *Am J Ophthalmol*, 2007;144:86-92.
5. LAMBIASE A, SACCHETTI M, BONINI S. Nerve growth factor therapy for corneal disease. *Curr Opin Ophthalmol*, 2012;23:296-302.
6. BONINI S, LAMBIASE A, RAMA P *et al.* REPARO Study Group Phase I. Trial of Recombinant Human Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmology*, 2018.
7. BONINI S, LAMBIASE A, RAMA P *et al.* REPARO Study Group. Phase 2 Randomized, Double-Masked, Vehicle-Controlled Trial of Recombinant Human Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmology*, 2018;125:1332-1343.
8. KHAMMARI-CHEBBI CK, KICHENIN K, AMAR N *et al.* Pilot study of a new matrix therapy agent (RGTA OTR4120) in treatment-resistant corneal ulcers and corneal dystrophy. *J Fr Ophthalmol*, 2008;31:465-471.
9. TOMÁS-JUAN J, MURUETA-GOYENA LARRAÑAGA A, HANNEKEN L. Corneal Regeneration After Photorefractive Keratectomy: A Review. *J Optom*, 2015;8:149-169.
10. CIRALSKY JB, CHAPMAN KO, ROSENBLATT MI *et al.* Treatment of Refractory Persistent Corneal Epithelial Defects: A Standardized Approach Using Continuous Wear PROSE Therapy. *Ocul Immunol Inflamm*, 2015;23:219-224.
11. MOHAN S, BUDHIRAJA I, SAXENA A *et al.* Role of multilayered amniotic membrane transplantation for the treatment of resistant corneal ulcers in North India. *Int Ophthalmol*, 2014;34:485-491.
12. SADIQ SA, DHARMASENA A. Superior rectus underaction following botulinum toxin injection to induce protective upper eye lid ptosis--a comparative study of two techniques. *Strabismus*, 2014;22:111-114.

L'auteur a déclaré exercer des fonctions de consultant pour les laboratoires Allergan, Théa, Dompé et Horus.