

### Symposium de la Société Française d'Ophtalmologie

### Quand la cornée va de plus en plus mal...



**Compte rendu rédigé par le Dr Antoine Rousseau**

Ce numéro est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

# Quand la cornée va de plus en plus mal...

Compte rendu rédigé par le Dr Antoine Rousseau  
Service d'Ophtalmologie, CHU, LE KREMLIN-BICÊTRE

À l'occasion du congrès de la Société Française d'Ophtalmologie et du lancement par les Laboratoires Horus Pharma d'un nouveau substitut lacrymal (combinant acide hyaluronique, antioxydant et substituts lipidiques) et de traitements innovants des retards de cicatrisation épithéliaux et des ulcères cornéens (dispositif de production de collyre enrichi en facteurs de croissance et membranes amniotiques déshydratées par lyophilisation), s'est tenu un symposium qui réunissait un panel des plus grands experts français des pathologies cornéennes et de la sécheresse oculaire.

## Sécheresse oculaire, quel stress ?

D'après la communication du Pr Christophe Baudouin, CHNO des XV-XX, Institut de la Vision, Paris

On peut envisager la sécheresse oculaire comme résultant d'une combinaison de plusieurs stress qui mettent à mal l'homéostasie de la surface oculaire. Le stress concerne en premier lieu le film lacrymal. Les altérations de ce dernier, quand elles atteignent un certain seuil, vont se répercuter sur l'ensemble de la surface oculaire.

Les différents stress auxquels est exposée la surface oculaire vont la faire basculer dans un cercle vicieux dont le schéma permet de comprendre comment ces éléments extrinsèques et/ou intrinsèques constituent des moyens "d'entrer" dans ce cercle vicieux [1]. Ces entrées peuvent être aussi bien brutales (conjonctivite infectieuse, chirurgie oculaire...) que plus progressives (phénomènes allergiques, toxicité des collyres au long cours...). S'il est parfois rapide de "rentrer" dans ce cercle, il est toujours long et difficile d'en sortir...

### 1. Quels sont les différents stress auxquels la surface oculaire est exposée (fig. 1) ?

#### >>> Le stress mécanique

La relation entre le stress mécanique et l'inflammation peut se comprendre facilement en frottant sa peau : l'expérience est indolore la première fois, mais la peau finira par rougir et être sensible si le frottement est répété des centaines de fois, comme c'est le cas lors du clignement.

On l'appréhende ainsi aisément face à une kératoconjonctivite sèche sévère impliquant des frottements sur une cornée (et souvent une conjonctive) dont la surface a perdu son caractère lisse. Il en va bien sûr de même dans les cas où l'irritation mécanique provient d'une malposition palpébrale ou de cicatrices conjonctivales.

#### >>> Le stress osmotique

L'hyposécrétion lacrymale, comme l'hyperévaporation, s'accompagne d'une concentration des larmes objectivée par les mesures d'osmolarité lacrymale. Si les variations des mesures rendent difficile l'utilisation de cet examen en pratique courante, il n'en reste pas moins un concept essentiel de la sécheresse oculaire. En effet, l'hyperosmolarité entraîne une souffrance majeure des cellules de la surface oculaire. L'apoptose ou mort cellulaire, conséquence ultime de l'hyperosmolarité, va elle-même induire une cascade de réactions inflammatoires sur la surface oculaire [2].

#### >>> Le stress inflammatoire

L'inflammation est classiquement associée à la "rougeur", mais cet indice clinique n'est pas du tout fiable dans le cadre de la sécheresse oculaire où la participation

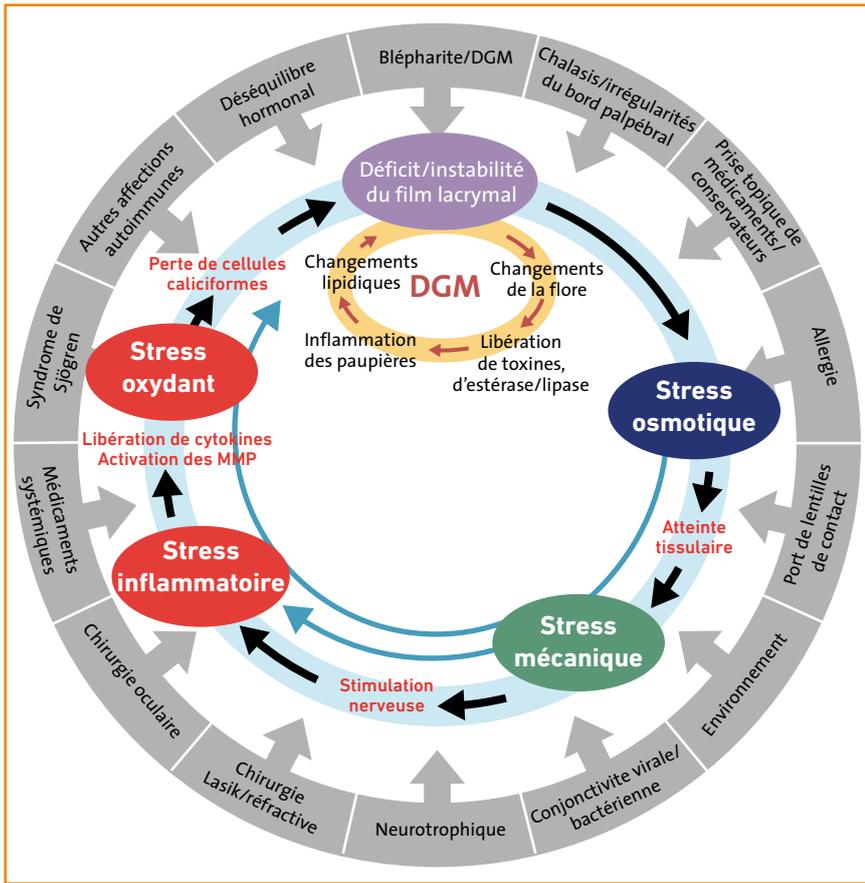


Fig. 1. Adaptée de Baudouin et al. *The Ocular Surface*, 2013.

de l'inflammation est quasi constante, alors que la rougeur oculaire reste finalement assez rare. Grâce aux technologies modernes d'imagerie de la surface oculaire, on comprend mieux la relation entre l'inflammation et les symptômes souvent très invalidants rapportés par les patients. En effet, chez certains d'entre eux, la microscopie confocale *in vivo* permet de visualiser de nombreuses cellules inflammatoires au contact de nerfs cornéens dont la morphologie est modifiée, confortant l'hypothèse de "synapses immunologiques" où les cellules inflammatoires deviennent un relai entre les fibres nerveuses altérées [3, 4].

Parallèlement, des études neurophysiologiques ont montré que, chez ces patients, les terminaisons nerveuses munies de récepteurs au froid, qui ne génèrent pas de stimuli douloureux à l'état normal, finissent par en générer,

notamment lorsqu'ils ne sont plus couverts par un film lacrymal normal [5, 6].

Ces nouveaux concepts physiopathologiques nous aident donc à comprendre les douleurs et les symptômes ressentis par les patients, notamment ceux dont l'examen clinique ophtalmologique est relativement pauvre, mais également leur souffrance face à l'incompréhension et au rejet par leur entourage (perçu par 80 % des patients) et leurs médecins (perçu par la moitié des patients).

### >>> Le stress oxydant

Largement impliqué dans le processus de vieillissement, le stress oxydant est en réalité un acteur ubiquitaire et sournois des pathologies de la surface oculaire. Il résulte en grande partie des effets des espèces réactives de l'oxygène, mais pas uniquement. En effet, nous sommes exposés en permanence à d'innombrables phénomènes oxydants physiques ou chimiques, qui peuvent rompre l'équilibre "antioxydants/oxydants" (fig. 2).

Un des stimuli omniprésents est la lumière bleue artificielle. En effet, si

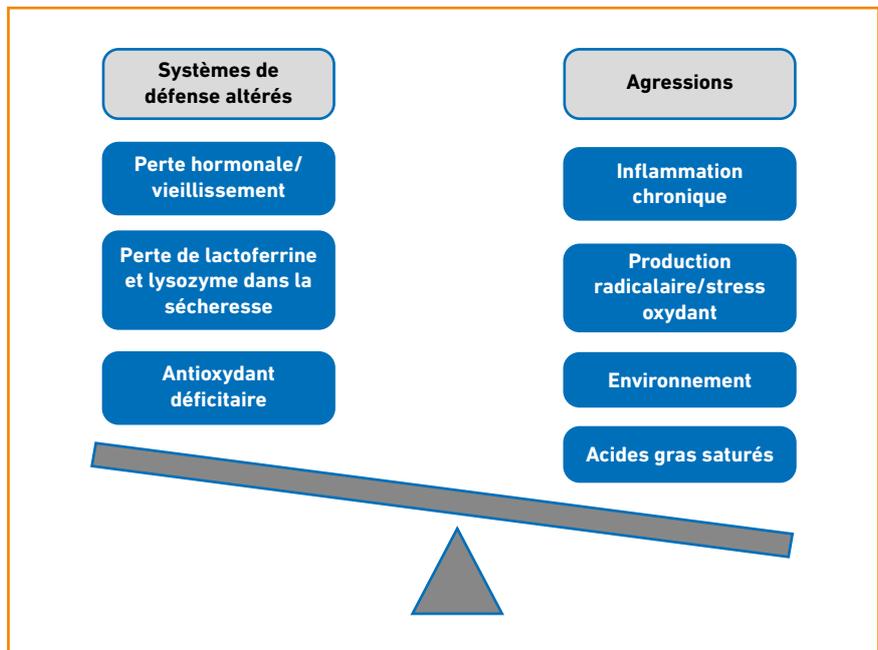


Fig. 2 : L'équilibre précaire entre altération des systèmes de défense et agressions de la surface oculaire.

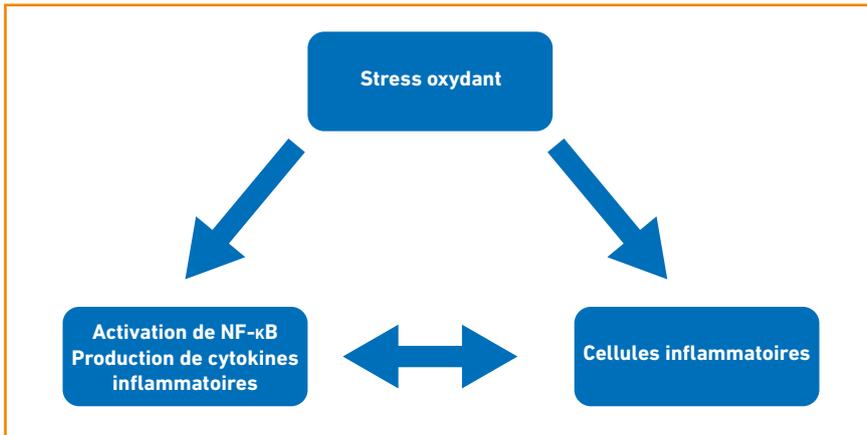


Fig. 3 : Les interactions entre stress oxydant, cellules et médiateurs de l'inflammation.

la lumière naturelle est composée en partie de longueurs d'onde bleue, les lumières émises par les LED ont un pic dans le bleu qui prédomine largement sur les autres couleurs. Si la toxicité de la lumière bleue sur la rétine est connue depuis bien longtemps, la compréhension de l'impact de ces longueurs d'onde sur la surface oculaire

est beaucoup plus récente [7]. Ces longueurs d'onde ont une haute énergie et diffractent dans les milieux non homogènes (où l'énergie est donc plus absorbée), comme c'est le cas du film lacrymal et de l'épithélium des patients souffrant d'œil sec. Ces données pourraient expliquer la gêne ressentie lors du travail ou des activités sur écran.

L'autre grand pourvoyeur de stress oxydant n'est autre que la pollution. On pense bien sûr à la pollution extérieure, très médiatisée, surtout dans les grandes villes, mais il ne faut pas oublier la pollution intérieure, générée dans les milieux fermés (tels que les tours de bureau) où l'air climatisé et filtré peut être saturé en substances donneuses de formol (comme le formaldéhyde) très nocives pour l'organisme et en particulier pour la surface oculaire. À l'intérieur, la fumée de cigarette est évidemment à l'origine d'un stress oxydant significatif.

Le stress oxydant va à son tour activer des médiateurs et des cellules de l'inflammation dont les interactions vont se pérenniser (fig. 3).

## 2. Comment lutter contre le stress oxydant ?

Nous disposons jusque-là d'antioxydants par voie générale, tels que les omega-3, les vitamine C et E, le curcuma,

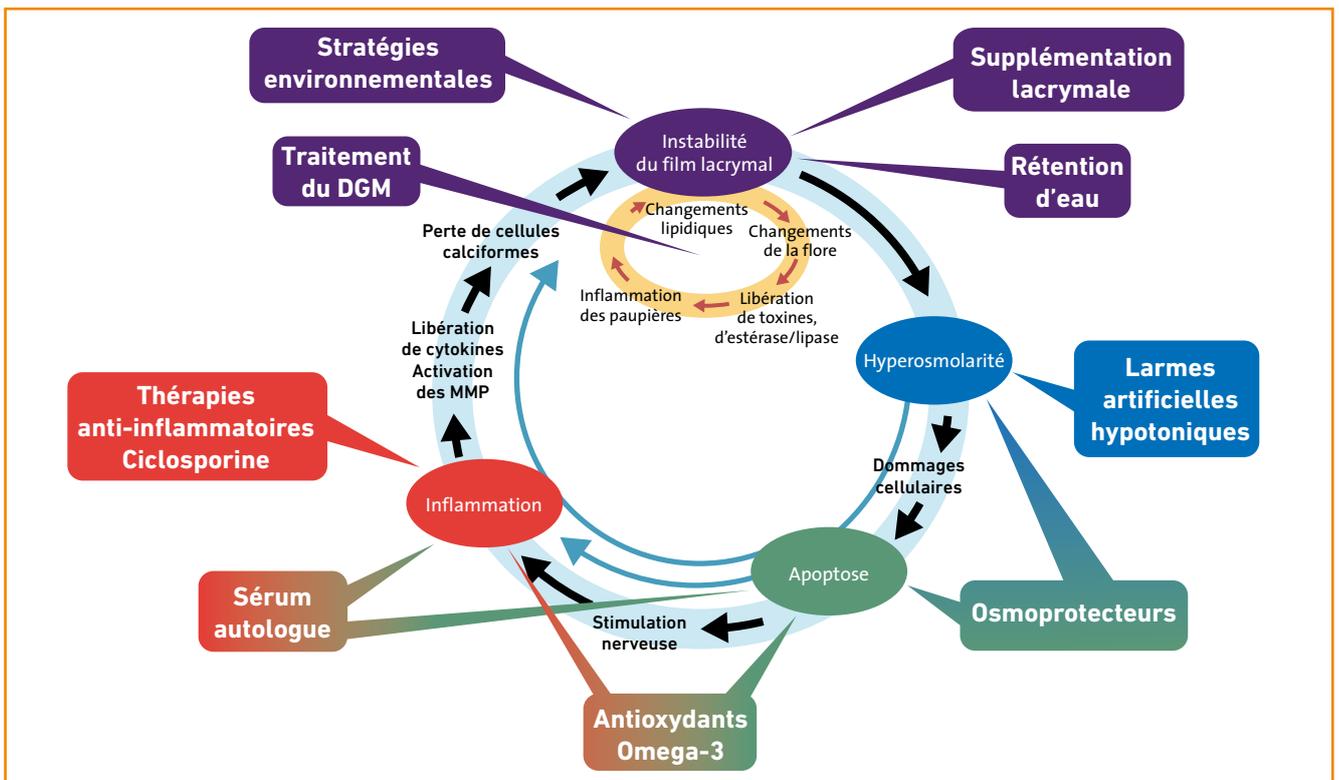


Fig. 4 : Différentes thérapeutiques agissant sur différents points du cercle vicieux.

la taurine ou encore l'acide alpha-lipoïque. Ces composés sont naturellement présents dans l'alimentation ; un "enrichissement", sous la forme d'un régime ou de compléments alimentaires, est nécessaire pour obtenir des résultats cliniques. C'est le cas dans la sécheresse oculaire où des études contrôlées ont montré le bénéfice de tels compléments sur les signes et les symptômes.

En ce qui concerne les traitements topiques, les solutions contre le stress antioxydant étaient limitées jusqu'à présent aux anti-inflammatoires, au collyre à la vitamine C (peu accessible en pratique) et à la vitamine B12. Nous disposons désormais d'un collyre sans conservateur développé par les Laboratoires Horus Pharma, contenant de l'acide alpha-

lipoïque (antioxydant) en plus de l'acide hyaluronique et d'un composé lipidique favorisant la stabilité du film lacrymal ainsi que la cicatrisation et l'hydratation de la surface oculaire.

Pour conclure, nous ne sommes finalement plus si démunis que cela pour lutter contre la sécheresse oculaire. Les nombreuses thérapeutiques à notre disposition nous permettent d'agir à différents niveaux pour sortir les patients du cercle vicieux de cette pathologie (**fig. 4**).

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BAUDOUIN C *et al.* Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf*, 2013;11:246-258.
2. BRON AJ *et al.* TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*, 2017;15:438-510.
3. AL AQABA MA *et al.* Corneal nerves in health and disease. *Prog Retin Eye Res*, 2019 [Epub ahead of print].
4. LIANG H *et al.* *In vivo* confocal microscopy evaluation of ocular and cutaneous alterations in patients with rosacea. *Br J Ophthalmol*, 2017;101:268-274.
5. BELMONTE C *et al.* TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf*, 2017; 15:404-437.
6. NICOLLE P *et al.* Proinflammatory markers, chemokines and enkephalin in patients suffering from dry eye disease. *Int J Mol Sci*, 2018; 19: 1221.
7. MAREK V *et al.* Blue light phototoxicity toward human corneal and conjunctival epithelial cells in basal and hyperosmolar conditions. *Free Radic Biol Med*, 2018;126:27-40.

## Les kératites épithéliales chroniques

D'après la communication du Pr Marc Muraine, CHU, Rouen

La présence d'un ulcère épithélial chronique constitue une véritable urgence diagnostique et thérapeutique : elle expose à court terme au risque d'infection et à plus long terme au risque d'opacification, de néovascularisation, voire de perforation cornéenne [1]. C'est pourquoi il est essentiel d'effectuer au plus vite le diagnostic étiologique ou au moins du mécanisme physiopathologique en jeu, pour mettre en place un traitement adapté.

### 1. Démarche diagnostique devant un ulcère cornéen chronique (**fig. 5**)

On peut s'aider d'un schéma diagnostique allant de la périphérie (les paupières) vers le centre (la cornée) :

#### >>> Examen des paupières

L'examen du bord libre permet de détecter des facteurs favorisant une instabilité du film lacrymal, voire une inflammation de la surface oculaire, telle qu'une blépharite ou une dysfonction meibo-

mienne. Les examens de la statique et de la dynamique palpébrales sont également essentiels. On recherchera en particulier une malocclusion, qui peut être liée à un clignement abortif, une lagophthalmie ou encore un ectropion.

#### >>> Examen du film lacrymal

On cherchera des arguments pour un syndrome sec (Schirmer effondré, abolition du ménisque lacrymal), qui peut être en cause dans l'ulcération.

#### >>> Examen de la conjonctive

Il permet dans certains cas de faire un diagnostic étiologique de l'ulcère. À titre d'exemple, l'association d'un ulcère supérieur à des papilles géantes sur la conjonctive tarsale signe une kératoconjunctivite vernale.

#### >>> Examen du limbe

Normalement, l'épithélium se renouvelle à partir des cellules souches

#### Attention aux faux ulcères...

Les "faux ulcères" sont des dépressions à la surface de la cornée, mais qui restent recouvertes par l'épithélium. La fluorescéine peut s'y accumuler comme dans une "piscine", d'où l'appellation d'effet *pooling*. Dans un vrai ulcère, l'absence d'épithélium permet à la fluorescéine d'infiltrer le stroma cornéen, puis de passer dans l'humeur aqueuse, provoquant ainsi un Tyndall fluorescent dans la chambre antérieure.

limbiques. En présence d'un ulcère, l'épithélium est sensé se refermer tout seul, à condition que les cellules souches soient fonctionnelles, qu'il y ait un support stromal, une sensibilité cornéenne et un film lacrymal qui apporte les facteurs de croissance et la lubrification nécessaires.

#### >>> Examen de l'ulcère

● **La sensibilité cornéenne** est un paramètre essentiel. L'examen se fait

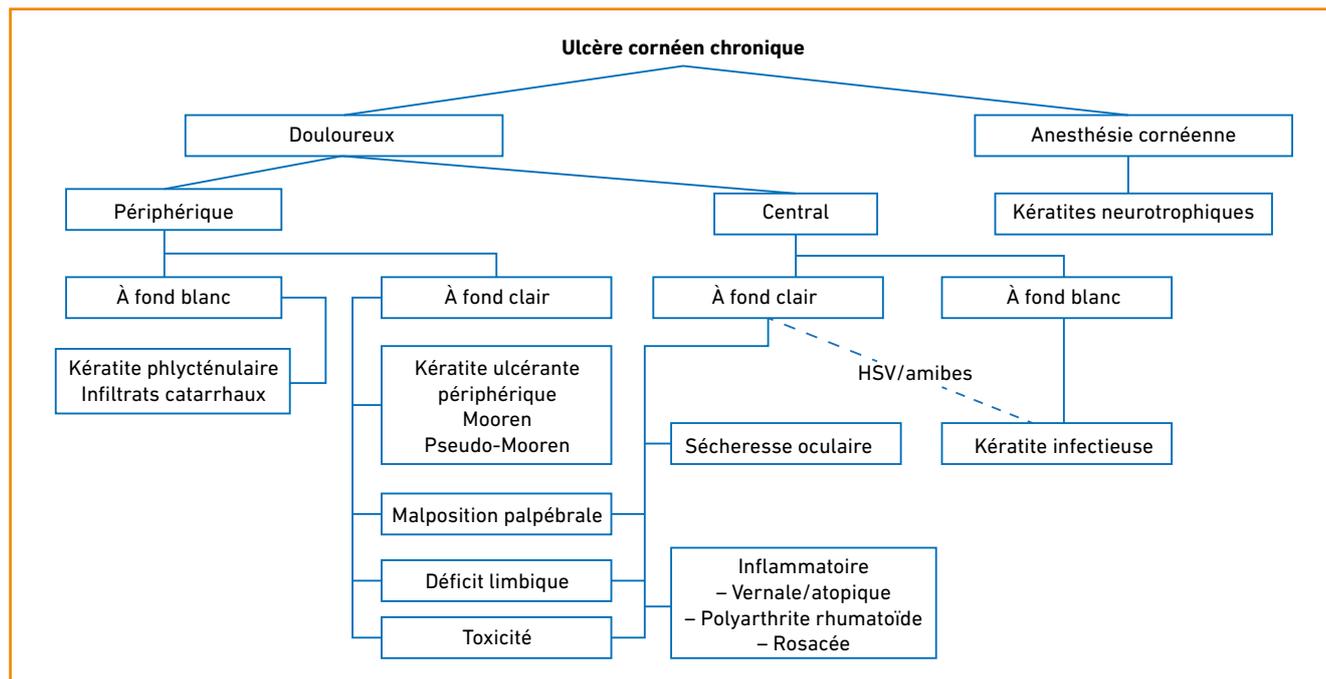


Fig. 5 : Grands cadres diagnostiques des ulcères cornéens chroniques.

très aisément à l’aide d’une éponge de ouate de cellulose, en touchant l’ulcère à la lampe à fente, avant toute instillation de collyre anesthésique. Une anesthésie signe le diagnostic de kératite neurotrophique, dont les principales étiologies et la classification figurent dans l’encadré I.

● **La localisation de l’ulcère est primordiale.** Les ulcères périphériques n’ont pas les mêmes étiologies que les ulcères

centraux, et nous séparerons d’ailleurs ces deux cadres.

● **La forme de l’ulcère** peut donner un indice : classiquement, les ulcères neurotrophiques sont plus larges que hauts, tandis que les ulcères infectieux sont souvent plus hauts que larges.

● **Les berges de l’ulcère** renseignent à la fois sur l’ancienneté et la capacité à cicatrifier de l’ulcère.

● **Le fond de l’ulcère** peut être clair et sans “sécrétions” : on évoque alors plutôt une cause inflammatoire, une malposition palpébrale ou une toxicité. À l’opposé, s’il est blanc, il faut éliminer une cause infectieuse et faire des prélèvements.

## 2. Étiologies des ulcères centraux

Parmi les ulcères centraux, on distingue les ulcères douloureux des kératites

Principales étiologies des kératites neurotrophiques selon Mackie	Classification des ulcères neurotrophiques selon Mackie
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Infections</b> : virus de la varicelle et du zona, herpes simplex virus, lèpre</li> <li>- <b>Atteinte de la V<sup>e</sup> paire crânienne</b> : post-chirurgicale, tumorale, congénitale, vasculaire</li> <li>- <b>Brûlures chimiques</b></li> <li>- <b>Iatrogène</b> : collyre aux AINS, abus d’anesthésiques locaux, traitements antiglaucomeaux au long cours</li> <li>- <b>Postopératoire ophtalmologique</b> : par section des nerfs cornéens (greffe de cornée, LASIK) ou destruction des nerfs ciliaires lors d’une photocoagulation rétinienne</li> <li>- <b>Neuropathie systémique</b> : diabète</li> <li>- <b>Pathologies inflammatoires chroniques de la surface oculaire</b></li> <li>- <b>Déficit en vitamine A</b></li> </ul>	<p><b>Stade 1 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperhémie conjonctivale</li> <li>- Diminution du temps de rupture du film lacrymal</li> <li>- Kératite ponctuée superficielle à la fluorescéine</li> </ul> <p><b>Stade 2 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ulcération épithéliale persistante à bords arrondis ou ovalaires</li> <li>- Kératite entourée d’une zone de fragilité épithéliale</li> <li>- Œdème stromal, Tyndall cellulaire et protéique en chambre antérieure</li> <li>- Épaississement des bords de l’ulcère qui peuvent s’enrouler</li> </ul> <p><b>Stade 3 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lyse stromale, perforation possible</li> </ul>

Encadré I : Principales étiologies et classification des ulcères neurotrophiques selon Mackie [2].

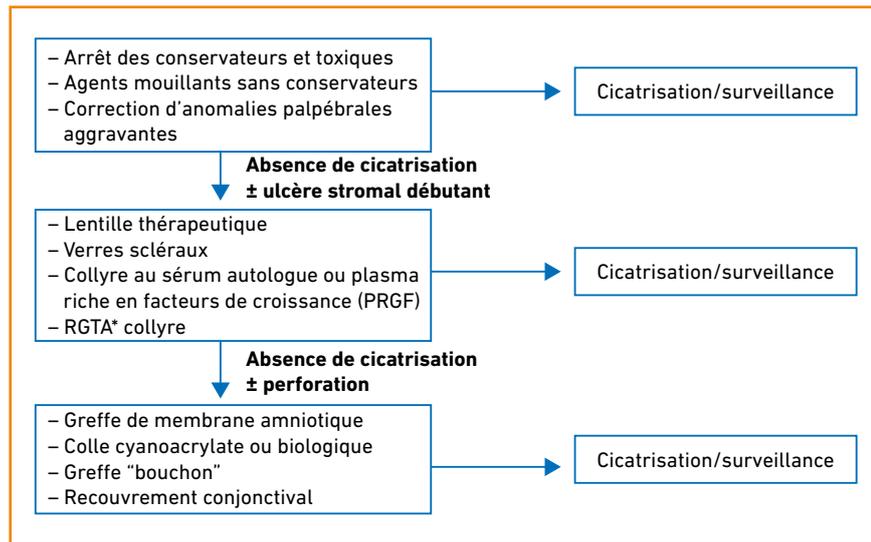


Fig. 6 : Stratégie thérapeutique des ulcères neurotrophiques.

neurotrophiques. Parmi les ulcères douloureux, les ulcères à fond clair peuvent être secondaires à une malposition palpébrale, à un déficit limbique ou plus rarement à une toxicité de traitement. Les kératites infectieuses (bactériennes et fongiques) ont le plus souvent un fond blanc, à l'exception des ulcères herpétiques ou amibiens dont le fond est volontiers clair.

### 3. Ulcères neurotrophiques : étiologies et prise en charge

#### >>> Étiologies et classification (encadré I)

#### >>> Prise en charge

La prise en charge des ulcères centraux neurotrophiques se fait selon une stratégie étape par étape, adaptée à la sévérité et à l'évolution de l'ulcère (fig. 6). Dans tous les cas, des réévaluations rapprochées sont indispensables.

Le premier temps de la prise en charge repose sur l'éviction de tous les toxiques qui peuvent empêcher la cicatrisation épithéliale, en particulier les collyres conservés, les antibiotiques épithéliotoxiques (aminosides, fluoroquinolones) et les collyres anti-inflammatoires. On y

associe une prescription de substituts lacrymaux et, si possible, une correction de toutes les anomalies palpébrales aggravant la situation. Si cela ne suffit pas, on pourra éventuellement débrider

les bords de l'ulcère et recourir à l'utilisation d'une lentille thérapeutique, de verres scléreaux, de collyre au sérum autologue, de collyre RGTA\* (thérapie matricielle) [3] ou de collyre au plasma riche en facteurs de croissance (lysats plaquettaires). Enfin, si l'ulcère persiste, voire en cas de perforation, on pourra opter pour une greffe de membrane amniotique, une réparation avec de la colle de cyanoacrylate et, en dernier recours ou si la perforation est de grande taille, une greffe bouchon.

### 4. Ulcères périphériques : étiologies et prise en charge

#### >>> Étiologies

Les ulcères cornéens périphériques sont le plus souvent d'origine inflammatoire. On distingue les ulcères périphériques à fond blanc, principalement représentés par les infiltrats catarrhaux et les kératites phlycténulaires, des infiltrats

Principales étiologies des ulcères cornéens périphériques	Bilan complémentaire devant un ulcère cornéen périphérique
<p><b>Causes locales non infectieuses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Idiopathique ou ulcère de Mooren</li> <li>● Rosacée oculaire</li> <li>● Kératite d'exposition</li> </ul> <p><b>Causes locales infectieuses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Bactérienne</li> <li>● Virale (HSV ou VZV)</li> <li>● Parasitaire (<i>Acanthamoeba</i>)</li> <li>● Fongique</li> </ul> <p><b>Causes générales non infectieuses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Connectivites/vascularites :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– polyarthrite rhumatoïde</li> <li>– granulomatose de Wegener et vascularites à ANCA</li> <li>– périartérite noueuse</li> </ul> </li> <li>● Autres maladies auto-immunes :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– maladies inflammatoires chroniques de l'intestin</li> <li>– sarcoïdose</li> <li>– syndrome de Gougerot-Sjögren</li> <li>– leucémie</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Causes générales infectieuses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Tuberculose</li> <li>● Syphilis</li> <li>● Zona</li> <li>● Hépatite C</li> <li>● Helminthiase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● NFS, VS, CRP</li> <li>● Urée et créatinine plasmatique</li> <li>● Bilan hépatique</li> <li>● Sérologie hépatite C</li> <li>● Sérologies syphilis et de Lyme</li> <li>● Électrophorèse des protéines sériques</li> <li>● Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)</li> <li>● Anticorps antinucléaires (AAN)</li> <li>● Facteur rhumatoïde</li> <li>● Anticorps peptides citrullinés (ou anti-CCP)</li> <li>● Examen parasitologique des selles</li> <li>● Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)</li> <li>● Intradermoréaction à la tuberculine et/ou test de détection de la production d'interféron <math>\gamma</math></li> <li>● Radiographie pulmonaire</li> </ul>

Encadré II : Principales étiologies et bilan des ulcères chroniques périphériques.

\* Agent biodégradable de la régénération tissulaire.

périphériques à fond clair. Parmi ces derniers, les kératites ulcérales périphériques doivent faire rechercher une maladie systémique, retrouvée dans 50 % des cas (**encadré II**). En l'absence d'étiologie, on parle d'ulcère de Mooren. Les ulcères périphériques à fond clair peuvent également témoigner d'une malocclusion palpébrale, d'une toxicité ou d'une insuffisance limbique.

### >>> Prise en charge

Elle dépend complètement de l'étiologie suspectée. À titre d'exemple, les kératites ulcérales périphériques survenant dans le cadre de maladies de système doivent faire l'objet d'une prise en

charge conjointe avec un interniste et requièrent souvent un traitement systémique en plus du traitement topique par corticoïdes voire ciclosporine.

Les infiltrats catarrhaux nécessitent, quant à eux, une prise en charge du dysfonctionnement meibomien et de la blépharite, avec un traitement combinant soins des paupières, anti-inflammatoires, antibiotiques locaux (azithromycine) ou systémiques (doxycycline).

Au total, la prise en charge des ulcères cornéens chroniques est souvent délicate. La démarche diagnostique doit inclure une anamnèse précise et un examen clinique systématique. Après avoir

exclu une cause infectieuse, le traitement doit être adapté aux mécanismes physiopathologiques en cause et réévalué de façon rapprochée.

### BIBLIOGRAPHIE

1. GUEUDRY J, MURAIN M. Ulcères cornéens chroniques. In: *Surface oculaire*. Rapport de la Société française d'Ophtalmologie, 2015.
2. MACKIE I. Neuroparalytic keratitis. In: FRAUNFELDER F, ROY FH, MEYER SM. Eds. *Current ocular therapy*. WB Saunders: Philadelphia, 1995.
3. AIFA A *et al.* Topical treatment with a new matrix therapy agent (RGTA) for the treatment of corneal neurotrophic ulcers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:8181-8185.

## Ces cornées qui ne cicatrisent pas : actualités thérapeutiques

D'après la communication du Pr Éric Gabison, Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild/Hôpital Bichat, Paris

### 1. Identifier précocement le retard de cicatrisation épithélial

En pratique, on parle de retard de cicatrisation épithélial quand l'épithélium cornéen n'est pas fermé après 7 jours. Un défaut épithélial persistant est défini par un retard de cicatrisation de 14 jours. Le retard de cicatrisation épithélial a deux types de conséquences, dont le risque est d'autant plus important que le retard de cicatrisation aura été prolongé :

- l'évolution vers un amincissement/ fonte stromale ;
- une cicatrisation accompagnée de fibrose, donc d'opacification cornéenne, et ce d'autant plus que la cicatrisation est longue.

### 2. Retour aux basiques : quelques notions de physiopathologie des ulcères de cornée

La cicatrisation épithéliale est un processus dont l'organisation est très précise, mais également très fragile. De manière schématique, les cellules épithéliales migrent sur la membrane basale à la manière "d'alpinistes", dont les piolets

seraient la matrice extracellulaire (MEC), composée de constituants tels que la fibrine, la fibronectine ou la laminine. Les cellules épithéliales synthétisent elles-mêmes la MEC, y adhèrent de façon transitoire pour migrer dessus tout en dégradant simultanément cet "échafaudage" à l'aide de protéases (métalloprotéinases, dont les inducteurs sont des antigènes du stroma) afin de poursuivre leur migration [1].

D'autres acteurs sont essentiels : les facteurs de croissance tels que le TGF (*transforming growth factor*) ou l'EGF (*epithelium growth factor*) régulent la prolifération et la migration des cellules. Les nerfs cornéens, notamment *via* d'autres facteurs de croissance, sont également essentiels, de même que l'intégrité de la membrane basale cornéenne et de la MEC du stroma sous-jacent.

### 3. Les solutions thérapeutiques

#### >>> Limiter l'inflammation et la iatrogénie

Selon les pathologies et le contexte, l'inflammation peut nécessiter un traite-

ment topique (corticoïdes, ciclosporine) ou systémique. La iatrogénie correspond aux effets délétères de certains collyres ou composants sur la cicatrisation épithéliale. Les composés les plus souvent responsables sont les conservateurs, les aminosides, les collyres fortifiés, les antiviraux topiques et les collyres aux anti-inflammatoires stéroïdiens.

#### >>> Favoriser la cicatrisation épithéliale

Cela commence par un geste thérapeutique simple : le débridement des berges de l'ulcère. En effet, l'épithélium cicatrise sous la forme d'une monocouche. Or, les berges d'un ulcère chronique sont souvent le siège d'une hyperplasie épithéliale avec une stratification prématurée qui bloque la migration épithéliale et donc la fermeture de l'ulcère.

Malheureusement, cela ne suffit pas toujours... On peut alors recourir aux collyres dérivés des produits du sang. Il s'agit principalement des collyres au sérum autologue, au sang de cordon ombilical et des lysats plaquettaires. Ces préparations ont la particularité d'être

très riches en facteurs de croissance indispensables à la multiplication et à la migration cellulaire (EGF, NGF...). Les lysats plaquettaires, aussi connus sous le nom de “plasma riche en facteurs de croissance (PRGF)”, ont la particularité de diminuer la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes, un phénomène qui participe à l’opacification cornéenne [2, 3].

Jusqu’à présent, l’utilisation des collyres dérivés du sang était limitée par les contraintes réglementaires mais aussi logistiques : la production centralisée dans quelques grands centres impose des déplacements importants aux patients, qui doivent venir chercher leurs collyres toutes les 2 semaines à l’hôpital. La technologie ENDORET® est une solution. En effet, elle comporte, d’une part, un équipement (qui peut être installé dans des structures de soins plus simples) pour élaborer un collyre au PGRF à partir du sang du patient et, d’autre part, un système de conditionnement qui permet au patient de repartir avec 3 mois de collyres.

Le collyre au facteur de croissance des nerfs (NGF, pour *Neurotrophic Growth Factor*) peut être utile dans les ulcères neurotrophiques, mais son usage est

encore réservé au milieu hospitalier [4]. Les thérapies matricielles, telles que le collyre RGTA, constituent une autre approche. Ces analogues de certains composants de la matrice extracellulaire favorisent également la cicatrisation épithéliale [5]. Pour les ulcères récalcitrants, en cas de fonte stromale consécutive, voire de perforation, le recours à une greffe de membrane amniotique peut être nécessaire. Celle-ci peut être utilisée comme une lentillepansement suturée à la conjonctive (on parle alors d’*overlay*) ou suturée dans l’ulcère de manière à être recouverte par l’épithélium cornéen (*inlay*). À l’instar du sérum autologue ou des lysats plaquettaires, la logistique n’est pas simple et il n’est pas toujours possible de disposer d’une membrane amniotique dans le contexte de l’urgence (elle doit être livrée au bloc par une banque de tissus). Les membranes amniotiques déshydratées par lyophilisation (Visio Amrix®) règlent ce problème puisqu’elles permettent de disposer d’un stock au bloc opératoire. Les patchs s’hydratent au contact des larmes, se suturent facilement et seraient aussi efficaces que les membranes amniotiques classiques. De nouvelles membranes dites “spongieuses” seront très prochainement disponibles (Visio Amrix® avec couche spongieuse).

### >>> Limiter la fonte stromale

On peut recourir pour cela aux inhibiteurs de métalloprotéinases tels que la doxycycline. Ces médicaments agissent en chélatant les cations indispensables au bon fonctionnement de ces enzymes protéolytiques.

### BIBLIOGRAPHIE

1. GABISON E *et al.* Direct epithelial-stromal interaction in corneal wound healing: role of EMMPRIN/CD147 in MMPs induction and beyond. *Prog Retin Eye Res*, 2009;28:19-33.
2. ALIO JL *et al.* Use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology*, 2007;114:1286-1293.
3. ANITUA E *et al.* Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) stimulates proliferation and migration of primary keratocytes and conjunctival fibroblasts and inhibits and reverts TGF-beta1-Induced myodifferentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:6066-6073.
4. BONINI S *et al.* Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*, 2018;125:1332-1343.
5. AIFA A *et al.* Topical treatment with a new matrix therapy agent (RGTA) for the treatment of corneal neurotrophic ulcers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:8181-8185.

## Progression dans la prise en charge des sécheresses oculaires

D’après la communication du Pr Marc Labetoulle, CHU, Le Kremlin-Bicêtre

**A** travers 3 cas cliniques, nous analyserons 3 situations de sécheresse oculaire de gravité croissante qui nous permettront de mieux comprendre comment adapter la prise en charge diagnostique et thérapeutique à chaque patient.

### 1. Cas n° 1 : Un œil sec “du quotidien...”

Il s’agit d’une patiente âgée de 62 ans, adressée en consultation spécialisée par son ophtalmologiste généraliste pour

une sécheresse oculaire rebelle aux traitements entrepris (plusieurs classes de collyres mouillants, essayées successivement). Les antécédents médicaux et les prises médicamenteuses sont repris dans l’**encadré III**.

L’évaluation des symptômes oculaires retrouve des picotements, parfois des brûlures, des yeux gênants et collants, avec un maximum de signes dans la matinée, des démangeaisons concomitantes aux périodes de rhume des foins et des

périodes d’exacerbation des symptômes d’œil sec. Le score OSDI® (*Ocular Surface Disease Index*) relève 7 points pour 9 réponses, avec un score à 19,4/100, une valeur somme toute modérée (on estime que les symptômes sont sévères au-dessus de 33 [1]). Il n’y a pas de symptômes systémiques potentiellement associés à la sécheresse oculaire, notamment pas de xérostomie ni de douleurs articulaires qui pourraient évoquer un syndrome de Sjögren. L’acuité visuelle corrigée est mesurée à 10/10 P2 aux deux yeux.

- Ménopausée depuis 12 ans (sans traitement hormonal substitutif)
- Hyperparathyroïdie (sans traitement, seulement un suivi)
- Perte capillaire (complément alimentaire : L-cystéine, vitamine E, cuivre)
- Arthrose des genoux (sulfate de chondroïtine, 400 mg 2 ×/jour)
- Troubles de l'estomac (oméprazole, 20 mg)
- Migraines récurrentes (acide salicylique, en cas de besoin)
- Poliomyélite alors qu'elle était âgée de 5 ans
- Vessie hyperactive (oxybutynine, 5 mg 2 ×/jour)
- Allergie (rhume des foins) aux thuyas et aux moules

Encadré III : Cas n° 1. Antécédents médicaux et prises médicamenteuses.

**>>> À ce stade, quelles sont les informations les plus pertinentes sur l'œil sec ?**

Ces éléments d'interrogatoire donnent des informations précieuses sur les facteurs de risque et les comorbidités oculaires pouvant aggraver la sécheresse. Dans les antécédents, on retient la ménopause (facteur de risque bien connu de sécheresse oculaire), la prise d'oxybutynine, un anticholinergique qui diminue la sécrétion lacrymale [2], et le rhume des foins, qui peut être associé à une conjunctivite allergique, cofacteur de sécheresse oculaire dans ce contexte. Quant à la prédominance matinale des signes, elle peut évoquer un phénomène allergique ou bien un dysfonctionnement meibomien associé.

**>>> Et l'examen clinique ?**

Il commence par l'inspection, qui se fait avant l'examen à la lampe à fente. Il permet dans ce cas de détecter des anomalies cutanées (fig. 7)...

À la lampe à fente, on commence sans fluorescéine pour évaluer l'hyperhémie conjonctivale, quasi absente dans ce cas, puis avec, et on mesure le temps de rupture du film lacrymal (*break-up time*) après avoir laissé la fluorescéine 20 à 30 secondes pour qu'elle soit bien étalée. Chez cette patiente, il est sensiblement normal, à 10 secondes. Enfin, on cote la coloration conjunctivo-cornéenne à l'aide du score d'Oxford (fig. 8) à 1-2/5 [3].

On poursuit en examinant le bord libre des paupières qui retrouve une discrète irrégularité de la ligne de Marx (jonction cutanéomuqueuse) et une blépharite modérée, puis les conjonctives tarsales, siège d'une conjunctivite papillaire. L'examen clinique se termine par le test de Schirmer sans anesthésie, avec des valeurs de 10 et 9 mm à 5 minutes.

On réalise ensuite une mesure de l'osmolarité lacrymale au Tearlab, qui retrouve 315 mOsm/mL à droite et 325 mOsm/mL à gauche, des valeurs un peu supérieures à la normale, mais surtout avec une asymétrie > 8 mOsm/mL entre les 2 yeux.

**>>> Synthèse et prise en charge**

Il s'agit donc d'un cas de sécheresse oculaire modérée (faible score OSDI®, mais pendant une période aiguë, Oxford peu augmenté, légère diminution de la sécrétion lacrymale) associée à une blépharite antérieure, entrant vraisemblablement dans le cadre d'une pathologie dermatologique (dermatite atopique ? dermite séborrhéique ?) et avec de possibles exacerbations liées à une composante allergique...

Le traitement va comprendre plusieurs volets :

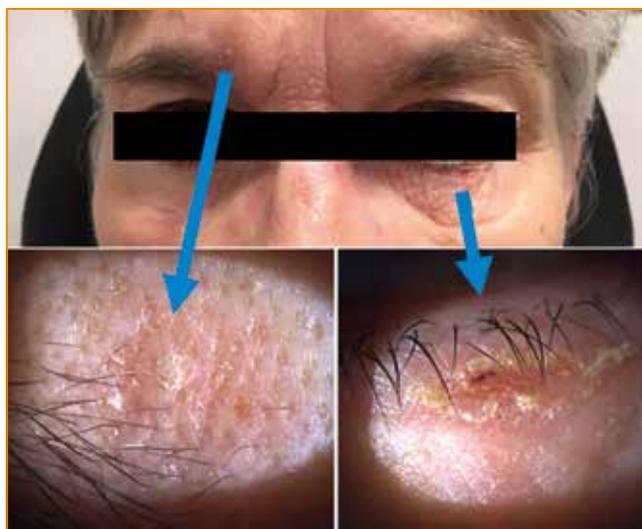


Fig. 7 : Inspection de la patiente : on constate des lésions érythémato-squameuses et croûteuses des paupières et au-dessus des sourcils.

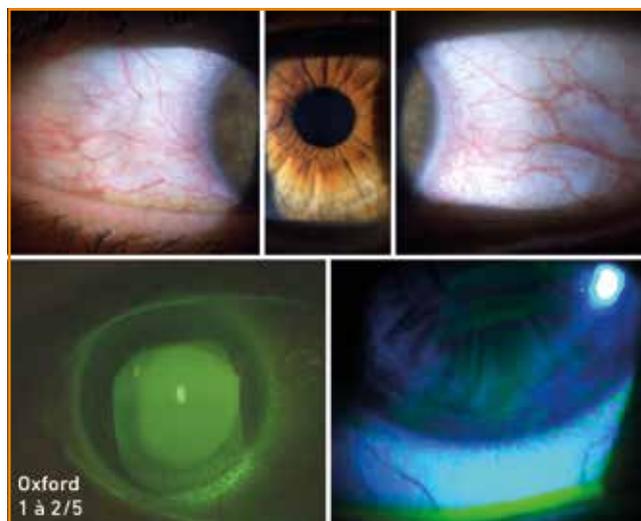


Fig. 8 : En haut, examen sans fluorescéine : minime hyperhémie conjonctivale. En bas, cotation de la coloration conjunctivo-cornéenne.

- Hygiène des paupières suivie par une solution de borate pour le lavage des yeux.

- Collyres hydratants 4 fois par jour sans conservateur avec plusieurs options possibles :

- povidone, carbomère, HP Guar ;
- hyaluronates, émulsion cationique ;
- substituts lipidiques, osmoprotecteurs.

- Antihistaminiques topiques d'emblée, 2 fois par jour.

On adressera par ailleurs la patiente à un dermatologue pour faire le point sur l'atteinte cutanée. Enfin, on prévoit un contrôle 3 à 6 mois plus tard pour évaluer le plus objectivement possible (OSDI®, Oxford) l'efficacité des traitements mis en place.

## 2. Cas n° 2 : un cas plus complexe...

Il s'agit d'un patient de 51 ans avec un antécédent de carcinome du sinus

maxillaire traité par chirurgie extensive et radiothérapie ayant laissé une lagophthalmie séquellaire et par conséquent, une kératite d'exposition. Il existe une hypoesthésie cornéenne (Cochet-Bonnet à 2,5 cm [normale à 6 cm]).

### >>> Première étape...

Devant l'association d'une kératite neurotrophique et d'une kératite d'exposition, on décide d'équiper le patient avec une lentille sclérale (**fig. 9**), ce qui permet une amélioration spectaculaire des symptômes.

L'acuité visuelle reste toutefois limitée par une cataracte dense. On majore le traitement par différentes classes de substituts lacrymaux sans conservateur.

### >>> Cela ne s'arrête pas là !

Malgré ces précautions et l'absence de prescription de collyre aux AINS en

postopératoire, la surface oculaire de ce patient n'a pas toléré le traumatisme chirurgical (lumière, désinfection [4]) : un large ulcère épithélial est présent en postopératoire. La reprise de la lentille sclérale, moyennant une instillation de corticoïdes postopératoires le matin et le soir, avant et après la pose de la lentille, permettra une cicatrisation de l'ulcère et une récupération visuelle à la hauteur du potentiel visuel de l'œil du patient (**fig. 10**).

## 3. Cas n° 3 : les pièges sont parfois difficiles à éviter

Le dernier patient est un homme d'origine asiatique âgé de 75 ans, adressé pour une chirurgie de la cataracte. L'interrogatoire est très difficile en raison de la barrière de langage, cela d'autant plus que le patient n'est pas accompagné lors de la consultation...

La présence d'un ectropion associé à des anomalies de la surface oculaire nous incite à réaliser une correction chirurgicale de l'ectropion dans un premier temps, associée à la mise en place d'un traitement mouillant. Trois mois après, la paupière correctement repositionnée et la surface nettement améliorée, on programme la phacoémulsification.

### >>> La mauvaise surprise en postopératoire

Alors qu'il ne présente à J1 qu'une kératite ponctuée superficielle mineure, le patient revient pour l'examen à 6 jours avec un large ulcère épithélial (**fig. 11**). On décide alors d'arrêter les collyres aux AINS et les antibiotiques, afin de diminuer les facteurs iatrogènes toxiques favorisant cet ulcère [5].

Le contrôle une semaine après retrouve une évolution défavorable. L'accompagnant, présent à cette visite à notre demande, nous confie un ancien compte rendu de consultation en rhumatologie indiquant que le patient souffre d'un syndrome de Goujerot-Sjögren... On prescrit alors un collyre au sérum

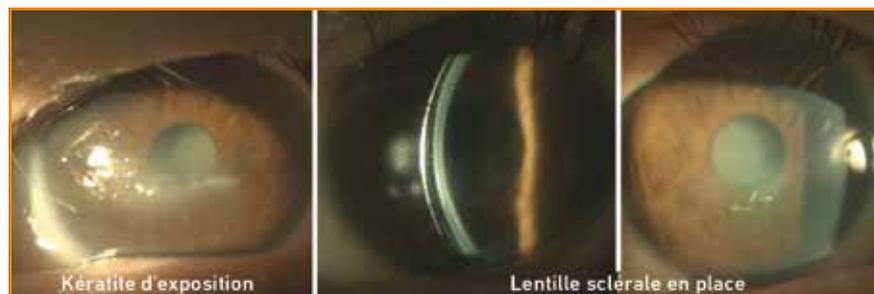


Fig. 9 : Traitement de la kératite d'exposition/neurotrophique avec une lentille sclérale.

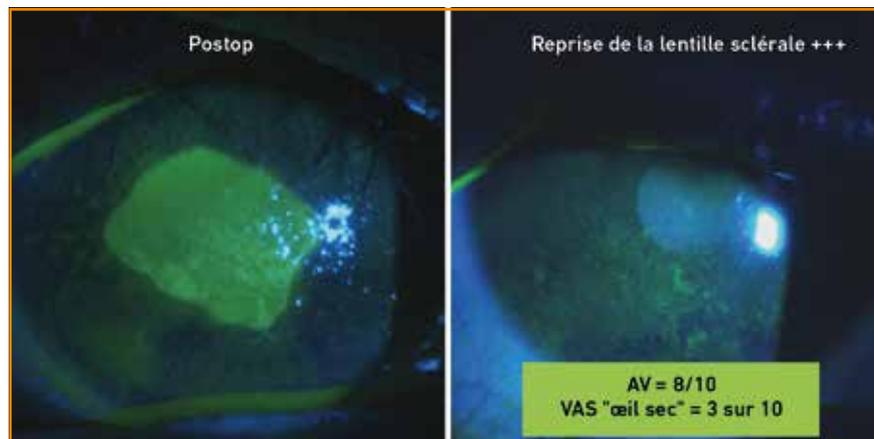
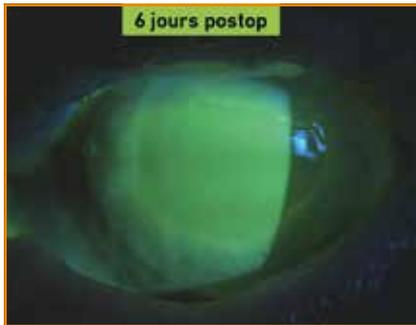


Fig. 10 : Ulcère épithélial postopératoire et cicatrisation avec la reprise de la lentille sclérale permettant une récupération visuelle et une amélioration des symptômes avec une échelle visuelle analogique à 3/10.

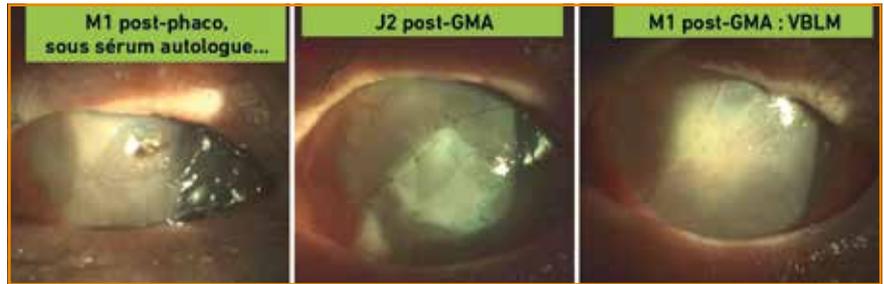


**Fig. 11 :** Examen du patient au contrôle 6 jours après la phacoémulsification. On constate un large ulcère épithélial.

autologue et on organise en urgence une consultation en rhumatologie.

### >>> Quand ça ne veut pas...

Le patient reçoit le collyre au sérum autologue 2 semaines après, le délai réglementaire actuel pour contrôler les potentielles contaminations bactériennes conformément au test de stérilité de la pharmacopée européenne. Au contrôle une semaine après l'introduction de ce traitement, on constate une kératolyse aseptique centrale compliquée d'une perforation. Une greffe de membrane amniotique (GMA) en *inlay* est réalisée en urgence, permettant de réparer la perforation.



**Fig. 12 :** Aggravation sous sérum autologue d'une kératolyse centrale aseptique avec perforation cornéenne traitée par GMA en *inlay*.

Malheureusement, cette GMA se compliquera d'une opacification centrale avec une néovascularisation grevant le pronostic visuel (**fig. 12**). La greffe de cornée, de très mauvais pronostic sur ce terrain (risque très élevé de rejet et de kératolyse du greffon), ne pourra pas être envisagée pour ce patient.

#### 4. Conclusion

À travers ces 3 cas cliniques, on perçoit toute l'importance d'un interrogatoire minutieux et d'un examen clinique standardisé pour prendre en charge les patients souffrant de sécheresse oculaire. En effet, ces pathologies fréquentes ont souvent un impact majeur sur la qualité de vie des patients, et plus rarement sur la fonction visuelle.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BAUDOIN C *et al.* Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol*, 2014; 98:1168-1176.
2. GOMES JAP *et al.* TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf*, 2017;15:511-538.
3. LABETOULLE M *et al.* From pathogenic considerations to a simplified decision-making schema in dry eye disease. *J Fr Ophtalmol*, 2013;36:543-547.
4. SUTU C *et al.* Mechanisms and management of dry eye in cataract surgery patients. *Curr Opin Ophthalmol*, 2016;27:24-30.
5. GUIDERA A *et al.* Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology*, 2001;108:936-944.