Innovations thérapeutiques dans la prise en charge des kératopathies neurotrophiques

RÉSUMÉ : La kératopathie neurotrophique (KNT) est une maladie secondaire à une diminution ou à une abolition de la sensibilité cornéenne par atteinte centrale ou périphérique de la branche ophtalmique du nerf trijumeau (V1). La défaillance des fonctions sensitives et trophiques se manifeste cliniquement par une hypo- ou une anesthésie cornéenne, une raréfaction du clignement palpébral, une sécheresse oculaire, une atteinte épithéliale et des complications stromales. L'esthésiométrie cornéenne et l'imagerie confocale permettent de confirmer le diagnostic. Les étiologies sont nombreuses et concernent aussi bien les adultes que les enfants. La KNT peut aboutir à la perte anatomique et/ou fonctionnelle de l'œil atteint.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est d'obtenir idéalement la cicatrisation des lésions cornéennes, de maintenir la qualité de vie et si possible de sauvegarder la fonction visuelle. Les traitements médicaux ou chirurgicaux mis en œuvre sont à adapter à la sévérité et au mode évolutif de la maladie. De nouvelles options thérapeutiques visant à restaurer l'innervation sensitive de la cornée permettent d'envisager depuis peu un traitement curatif de la KNT.

C. HENRAT, T. BOURCIER
Service d'Ophtalmologie,
Nouvel Hôpital Civil,
Hôpitaux Universitaires de
STRASBOURG.

La cornée est le tissu périphérique le plus richement innervé de l'organisme humain. Sa densité d'innervation est 20 à 40 fois plus importante que celle de la pulpe dentaire et 300 à 600 fois plus que celle de la peau. L'innervation sensitive de la cornée provient pour 90 % de la branche ophtalmique homolatérale du nerf trijumeau (V1), par l'intermédiaire de 2 à 3 nerfs ciliaires longs et 6 nerfs ciliaires courts [1, 2].

Les terminaisons nerveuses libres sont des nocicepteurs, activés par des stimulations mécaniques, thermiques ou chimiques. Leur stimulation entraîne le relargage de nombreux neuropeptides (substance P, CGRP, NGF…) qui vont générer et moduler l'inflammation oculaire par la libération locale de cytokines [3]. Cela se manifeste cliniquement par un myosis, un effet Tyndall, une hyperhémie conjonctivale et une hyperesthésie. Les cellules cornéennes mais aussi celles de la glande lacrymale, des glandes de Meibomius et les cellules à mucus sont capables, par un mécanisme d'arc réflexe, de secréter "en retour" des facteurs neurotrophiques (NGF, EGF, BDNF, GDNF, Sema-7, CNTF) qui favorisent la survie et la croissance des terminaisons nerveuses cornéennes [4]. Il est désormais établi qu'une inflammation cornéenne modérée favorise la régénération nerveuse, tandis qu'une inflammation intense altère l'innervation cornéenne et aggrave les lésions tissulaires [1, 5].

L'innervation sensitive de la cornée joue donc un rôle essentiel dans le maintien de la trophicité et de l'homéostasie de la surface oculaire, l'inflammation neurogénique et la cicatrisation cornéenne. Elle est également impliquée dans la sécrétion lacrymale réflexe et basale ou le réflexe de clignement palpébral.

Glossaire

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : autorisation de mise sur le marché
BDNF : *brain derived neurotrophic factor*
CNTF : *ciliary neurotrophic factor*
CRGP : *calcitonin gene-related peptide*
DHA : *docosahexaenoic acid*
EGF : *epidermal growth factor*
GAP43 : *growth associated protein 43*
GDNF : *glial derived neurotrophic factor*
HSV : *herpes simplex virus*
IGF : *insulin-like growth factor*
KNT : kératopathie neurotrophique
KPS : kératite ponctuée superficielle
Lasik : *laser-assisted in situ keratomileusis*
MICORNE : *mini-invasive corneal neurotization*
MICV : microscopie confocale *in vivo*
NGF : *nerve growth factor*
NSO : nerf supraorbitaire
NST : nerf supratrochléaire
NT : *neurotrophin*
PEDF : *pigment epithelium-derived factor*
PKR : *photokeratectomy refractive*
PPR : panphotocoagulation rétinienne
RGTA : *regenerating agent*
Sema-7 : *semaphorin-7*
VEGF : *vascular endothelial growth factor*
VZV : *varicella zoster virus*

Stade 1 – léger : atteinte épithéliale sans ulcère
• Hyperhémie conjonctivale modérée • Kératite ponctuée superficielle • Irrégularité et hyperplasie de l'épithélium, diminution du reflet cornéen • Diminution du temps de rupture du film lacrymal • Diminution de la hauteur du ménisque lacrymal • Ponctuations de la conjonctive palpébrale inférieure
Stade 2 – modéré : ulcère épithélial sans atteinte stromale
• Ulcère épithélial persistant à bords arrondis ou ovalaires (grand axe horizontal) situé dans le 1/3 cornéen moyen ou supérieur • Épithélium grisâtre, bords lisses et enroulés, faible adhérence épithéliale périlésionnelle • Réaction inflammatoire de la chambre antérieure, hypopion stérile • Plis de la membrane de Descemet
Stade 3 – sévère : atteinte stromale
• Fonte stromale entraînant amincissement, perforation cornéenne • Opacification • Néovascularisation • Kératinisation • Surinfection

Tableau I : Classification de la kératopathie neutrophique de Mackie [6] modifiée par Dua *et al.* [4].

Signes et symptômes

Au stade initial, les symptômes sont constitués par une sensation de corps étranger ou de sécheresse qui prédominent volontiers le matin et sont exacerbés par les facteurs environnementaux tels que la pollution, l'air conditionné, le travail sur ordinateur. Les stades avancés de la maladie peuvent comporter des douleurs oculaires liées à des complications infectieuses ou une perforation cornéenne. La baisse d'acuité visuelle est variable selon la localisation des lésions, en rapport avec une perte de transparence et une irrégularité cornéenne [1].

Sur le plan clinique, la KNT se présente systématiquement par une hypoesthésie, voire une anesthésie cornéenne. On retrouve également une diminution de la fréquence du clignement (fréquence normale 15 à 20/min), une sécheresse oculaire et des lésions cornéennes d'intensité variable. Une blépharite avec dysfonction des glandes de Meibomius y est fréquemment associée. La classification de Mackie [6], récemment modifiée par Dua [4], permet de classer les lésions de KNT en 3 stades de sévérités croissantes (***tableau I et fig. 1 à 3***). Le diagnostic de KNT doit également être évoqué devant tout retard de cicatrisation cornéenne postopératoire ou post-traumatique.

Si de nombreuses pathologies oculaires peuvent entraîner une KNT, il est nécessaire d'éliminer les diagnostics différentiels. Au stade 1, la présence d'une KPS persistante peut être en rapport avec une sécheresse oculaire sévère, une kératite d'exposition, une irritation iatrogène de la surface oculaire, une insuffisance débutante en cellules souches limbiques ou une infection (notamment amibienne). Aux stades 2 et 3, ulcères et fontes peuvent être de nature infectieuse, traumatique, toxique, allergique, immunitaire, dystrophique. Un grattage cornéen pour examen microbiologique est à réaliser au moindre doute quant à la possibilité d'une surinfection.

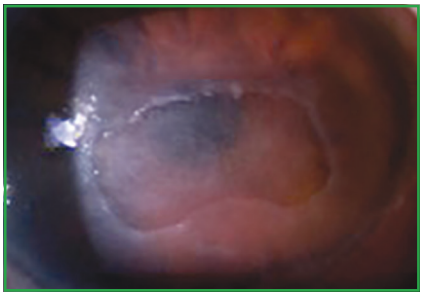

Fig. 2 : Kératopathie neurotrophique stade 2.

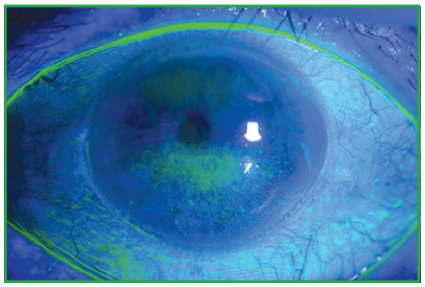

Fig. 1 : Kératopathie neurotrophique stade 1.

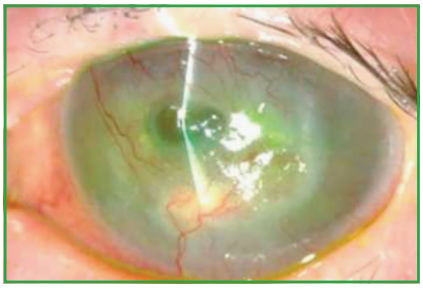

Fig. 3 : Kératopathie neurotrophique stade 3.

Le dossier – Cornée, surface oculaire et inflammation : nouvelles approches

Étiologies

Une lésion située sur le trajet du nerf trijumeau (du tronc cérébral aux nerfs ciliaires et terminaisons cornéennes) peut entraîner une KNT. Sa prévalence est estimée à 1/2 000. Les étiologies sont très nombreuses et sont synthétisées dans le ***tableau II***. Les principales pourvoyeuses de KNT sont les kératites métaherpétiques (6 % des herpès cornéens) et post-zostériennes (12,8 % des kératites à VZV). Les autres principales étiologies sont représentées par les causes iatrogènes (interventions neurochirurgicales et ophtalmologiques, conservateurs au chlorure de benzalkonium, traitements généraux, etc.) et la sécheresse oculaire primaire ou secondaire [1].

Neurologiques	• Tumeurs cérébrales (méningiomes, neurinomes, métastases, kystes) • Traumatismes cérébraux • Accidents vasculaires du tronc cérébral • Anévrysmes et malformations artérioveineuses • Interventions neurochirurgicales • Thermocoagulation du ganglion trijumeau • Radiothérapie cérébrale • Sclérose en plaques • Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire • Maladie d'Alzheimer • Maladie de Parkinson
Oculaires	• Infection cornéenne à HSV ou VZV • Séquelles de kératites infectieuses d'autres étiologies (bactériennes, amibiennes, fongiques) • Brûlures oculaires • Fractures faciales/orbitaires • Tumeurs orbitaires • Kératoconjonctivite sèche sévère, autres kératites immunitaires • Dystrophies de cornée (grillagées, granulaires, Fuchs) • Greffes de cornées transfixiantes ou lamellaires • Chirurgie réfractive (Lasik, PKR, incisions cornéennes) • *Cross-linking* cornéen • Laser rétinien extensif (PPR) • Vitrectomie par voie postérieure associée à une rétinopexie laser extensive • Collyres AINS, bêtabloquants • Conservateurs • Abus d'anesthésique topique • Cocaïne • *Pepper spray* (capsaïcine) • Bleu de méthylène (colorant cheveux) • Sulfure d'hydrogène, disulfure de carbone
Systémiques	• Diabète • Déficit en vitamine A • Déficit en vitamine B12 • Amylose • Lèpre • Sarcoïdose
Congénitales	• Dysautonomie familiale de Riley-Day • Syndrome de Goldenhar-Gorlin • Syndrome de Moebius • Hypoesthésie cornéenne congénitale familiale • Insensibilité congénitale à la douleur avec anhidrose

Tableau II : Principales étiologies des kératopathies neurotrophiques.

Examens complémentaires

Le diagnostic de KNT est posé devant une diminution ou une abolition de la sensibilité cornéenne. Cette dernière est testée par l'esthésiométrie cornéenne, réalisée à l'aide d'un esthésiomètre de Cochet-Bonnet (***fig. 4***) ou, à défaut, d'une compresse ou d'une éponge stérile.

L'évaluation objective de l'innervation cornéenne est rendue possible depuis quelques années grâce à la microscopie confocale *in vivo* qui fournit des coupes coronales des cellules et des nerfs cornéens. L'imagerie par MCIV permet de visualiser les nerfs cornéens (plexus sous-basal et troncs stromaux) et ainsi d'évaluer leur densité, leur longueur, leurs ramifications, leur tortuosité, leur épaisseur et leur réflectivité [7]. L'altération du plexus nerveux sous-basal est la caractéristique principale de la KNT. La MCIV peut également être utile pour évaluer *in vivo* les effets des traitements de régénération nerveuse cornéenne et la récupération de l'innervation cornéenne après chirurgie cornéenne.

La tomographie en cohérence optique du segment antérieur, bien que de résolution insuffisante pour étudier les nerfs cornéens, trouve son utilité dans le suivi des ulcères stromaux et permet d'évaluer, en quantifiant le volume de la perte de substance, le risque d'évolution vers une perforation cornéenne.

Traitements

La prise en charge thérapeutique de la KNT constitue un véritable challenge. En l'absence de traitement, la KNT peut évoluer vers la perte anatomique et/ou fonctionnelle de l'œil atteint.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est d'obtenir la cicatrisation des lésions cornéennes, tout en maintenant la qualité de vie et la qualité de vision du patient. Les traitements médicaux ou chirurgicaux mis en œuvre sont à adapter à la sévérité, à l'étiologie et à l'ancienneté

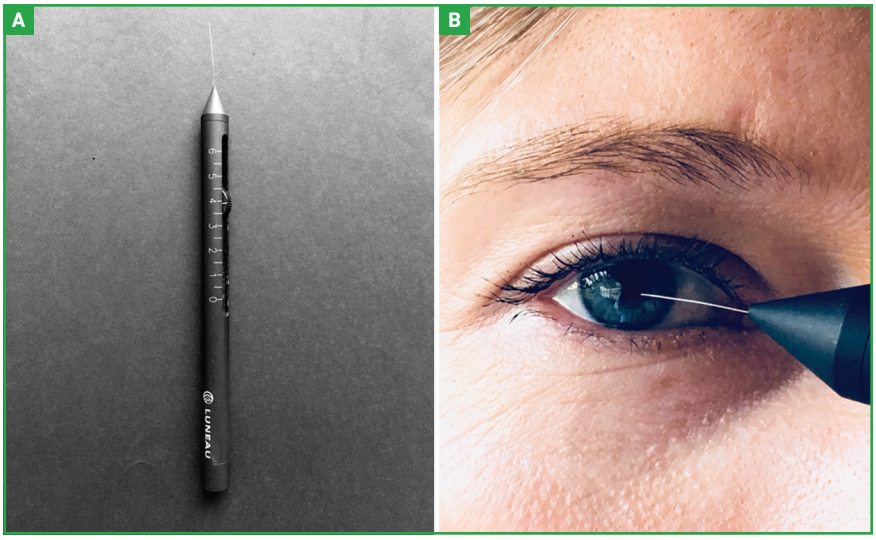

Fig. 4 : Esthésiomètre de Cochet-Bonnet. Il permet d'apprécier de façon quantitative la sensibilité cornéenne. Le dispositif est composé d'un fil de nylon de 12 centièmes de millimètre de diamètre, dont la longueur peut être réglée entre 5 et 60 mm (**A**). La sensibilité de la cornée est testée en approchant latéralement l'œil et en appliquant l'extrémité du fil sur la cornée (**B**). Le fil est d'abord réglé à sa longueur maximale de 60 mm (sensibilité normale). Si aucune sensation n'est perçue par le patient, la longueur du fils est alors réduite de façon à augmenter la pression appliquée sur la cornée. Le même processus est répété jusqu'à obtention d'une sensation. Différentes zones de la cornée peuvent être testées.

de la KNT. Au stade 1, l'objectif est de prévenir la survenue d'un ulcère épithélial et de favoriser la cicatrisation des érosions épithéliales. Au stade 2, il s'agit d'éviter la fonte stromale et de stimuler la réépithélialisation du stroma dénudé. Au stade 3, le but du traitement est de prévenir la perforation cornéenne et de promouvoir la cicatrisation stromale. Une prise en charge rapide voire urgente est nécessaire aux stades 2 et 3, un suivi rapproché est à effectuer à tous les stades.

1. Traitements médicaux

Les traitements à utiliser en première intention devant une KNT sont symptomatiques. En première ligne de la prise en charge de la KNT, il convient d'arrêter de manière systématique tous les collyres épithéliotoxiques (AINS, bêtabloquants, conservateurs), quel que soit le stade de la KNT. Les antibiotiques et antiviraux ne sont à utiliser qu'en cas d'infection ou de surinfection prouvées. Les médicaments systémiques pourvoyeurs de sécheresse oculaire sont, dans la mesure du possible, à éviter. De même, le sevrage tabagique est conseillé.

Une substitution lacrymale, sans conservateurs, est à prescrire à tous les stades. En cas de blépharite associée, des soins d'hygiène des paupières et des antibiotiques locaux (azithromycine) ou systémiques (macrolides, cyclines) sont prescrits. Des bouchons méatiques peuvent être implantés lorsque l'inflammation de surface oculaire est traitée. Les lunettes à chambres humides et masques nocturnes peuvent améliorer le confort du patient. L'occlusion nocturne par pansement et/ou sparadrap est nécessaire en cas de lagophtalmie [1].

Les collyres à base de sérum autologue (20 %, 50 %), de sérum de cordon ombilical et de plasma enrichi en plaquettes peuvent être utilisés selon leur disponibilité aux stades 1, 2 et 3. Le Cacicol (RGTA) est un biopolymère (poly-carboxyméthylglucose sulfate) qui mime l'héparane sulfate et stimule la régénération de la matrice extracellulaire. Ses effets procicatrisants, anti-inflammatoires, antiprotéolytiques ont été démontrés dans de nombreux travaux expérimentaux et études cliniques [8, 9]. Il est indiqué lorsque la KNT est résistante aux traitements de première intention. Dans les stades 2 et 3, des inhibiteurs des métalloprotéinases de la matrice extracellulaire sont à utiliser par voie générale (tétracyclines macrolides, vitamine C) ou topique (acétylcystéine).

Au stade 2, une lentille souple thérapeutique peut être utilisée, avec grande prudence et sur une période la plus brève possible. En effet, la KNT constitue un facteur de risque de complications infectieuses et la perte de la sensibilité cornéenne diminue les signes d'alarme d'une infection débutante. En revanche, la KNT constitue une excellente indication des lentilles sclérales à tous les stades de la maladie [10].

Dans l'objectif de pouvoir proposer un traitement curatif de la KNT, plusieurs molécules et facteurs de croissance ont été développés et utilisés avec des succès variables depuis une trentaine d'années (EGF, NGF, substance P et IGF-1, sémaphorines, NT-3, NT-4, GAP43, PEDF + DHA) [11, 12]. Ils sont destinés à promouvoir la régénération nerveuse et cornéenne. Le NGF recombinant humain (cénégermine 20 µg/mL) bénéfice d'une AMM européenne depuis 2017 pour les KNT de l'adulte de stades 2 (modérées) et 3 (sévères) pour lesquelles les mesures initiales conventionnelles, notamment l'éviction des produits toxiques et la lubrification, ont été insuffisantes. Le NGF stimule la croissance nerveuse ainsi que la prolifération, la migration et la différenciation des cellules épithéliales.

Les études cliniques prospectives multicentriques randomisées en double aveugle menées aux États-Unis et en Europe ont montré l'efficacité et la tolérance du collyre. La posologie est de 6 gouttes par jour pendant 8 semaines. Le taux de cicatrisation complète après 8 semaines de traitement était de 69,6 à

74 % (groupes contrôles 29 à 43 %), avec persistance de la guérison à 80 % à un an [13, 14]. Il s'agit à ce jour du seul traitement de la KNT validé avec un niveau de preuve A en *evidence-based medicine*. Des investigations complémentaires apparaissent cependant nécessaires afin de savoir si le traitement permet le retour d'une sensibilité cornéenne.

D'autres molécules font actuellement l'objet de recherches et développements : thymosine bêta-4, coenzyme Q10, substance P, anti-sémaphorine, anti-neuropiline 1, tavilermide, oligonucléotide anti-Cx43 [4].

2. Traitements chirurgicaux

En cas de non-réponse aux traitements médicaux, le recours aux gestes ou interventions chirurgicales est fréquent. Au stade 2, le débridement et la mise à plat des bords d'un ulcère épithélial peuvent favoriser la cicatrisation [3]. Une tarsorraphie est nécessaire en cas de paralysie faciale associée. Alternativement, l'insertion intra-palpébrale de poids ou l'injection de toxine botulique A dans le muscle releveur de la paupière supérieure peuvent être réalisées. Les autres malpositions palpébrales (ectropion, entropion) sont à corriger.

Une greffe de membrane amniotique peut être suturée en *inlay* ou en *overlay* ou en multicouches. Grâce à ses propriétés biologiques (apport de facteurs de croissance, propriétés anti-inflammatoires, antifibrose, antiangiogéniques) et mécaniques, la membrane amniotique constitue une solution efficace dans le traitement des ulcères épithéliaux persistants et des fontes stromales. Elle peut être fraîche, cryoconservée ou congelée. Le recouvrement conjonctival partiel ou total en est une alternative possible, mais au prix d'un résultat esthétique pauvre et d'une condamnation de la fonction visuelle.

En présence d'une perforation cornéenne de petite taille (inférieure à 2 mm), la colle synthétique (cyanoacrylate) ou biologique (fibrine) peut être utilisée seule ou conjointement à une greffe de membrane amniotique. Au-delà de 2 mm, une greffe de cornée thérapeutique perforante ou lamellaire s'avère nécessaire mais expose au risque de récurrence des troubles neurotrophiques sur le greffon. De par le risque important de défaillance de la cicatrisation cornéenne, le taux d'échec d'une greffe de cornée réalisée à titre optique est majeur dans la KNT, de sorte que celle-ci est contre-indiquée en l'absence de perforation.

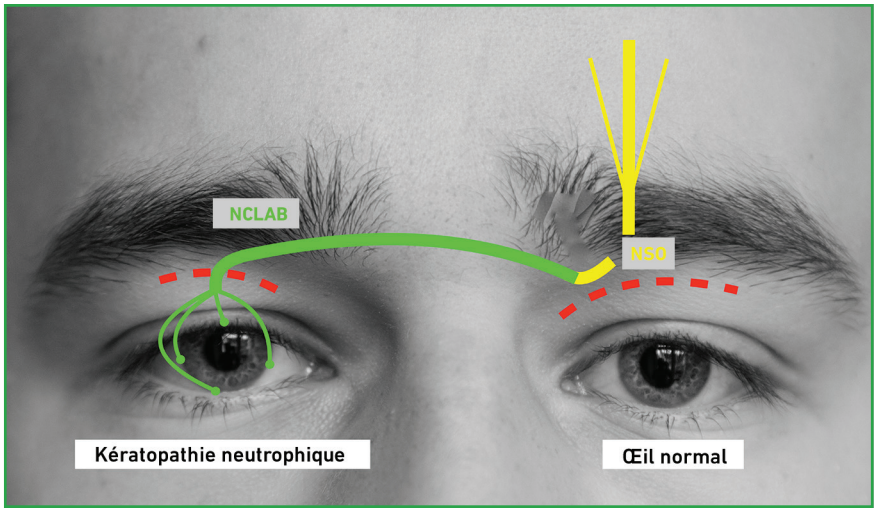

Fig. 5 : Schématisation de la procédure MICORNE. Après avoir prélevé le nerf cutané latéral de l'avant-bras (**vert**) et sectionné le nerf supraorbitaire controlatéral (**jaune**, côté sain), une anastomose termino-terminale est réalisée entre les 2 nerfs. La partie distale du nerf cutané latéral de l'avant-bras et ses branches sont ensuite tunnélisées par un trajet sous-cutané et sous-conjonctival pour atteindre le nerf atteint de kératopathie neurotrophique et être suturées au limbe. Les incisions sont représentées par les **pointillés rouges**.

Des techniques de reconstruction sensitive de la cornée par neurotisation mini-invasive sont actuellement en cours d'évaluation. La neurotisation consiste à transférer un nerf sain ou un greffon nerveux à un tissu ou organe dénervé afin d'en rétablir la fonction motrice ou sensitive. Dans le cadre de la KNT, le nerf utilisé comme support de l'innervation cornéenne est le nerf supraorbitaire et/ou supratrochléaire, nerfs sensitifs issus de la branche frontale du V1. En cas de greffe nerveuse, le greffon sensitif peut être prélevé au niveau de la jambe (nerf sural) [15], en rétroauriculaire (nerf grand auriculaire) [16] ou de l'avant-bras (nerf cutané latéral de l'avant-bras) [17]. Dans le cas d'un greffon sensitif provenant de l'avant-bras (procédure MICORNE), la partie proximale de ce dernier est suturée au nerf surpraorbitaire et/ou supratrochléaire par une anastomose termino-terminale. La partie distale et ses 4 branches sont quant à elles suturées au limbe dans les 4 quadrants (***fig. 5***) [17].

Les résultats préliminaires semblent prometteurs mais ces techniques supposent une équipe chirurgicale entraînée et pluridisciplinaire. Parmi les autres approches innovantes, la neurostimulation magnétique oculaire est actuellement à l'étude [18].

Un algorithme d'aide à la prise en charge thérapeutique est proposé dans la ***figure 6*** [1].

Conclusion

La KNT constitue un véritable défi tant diagnostique que thérapeutique. La

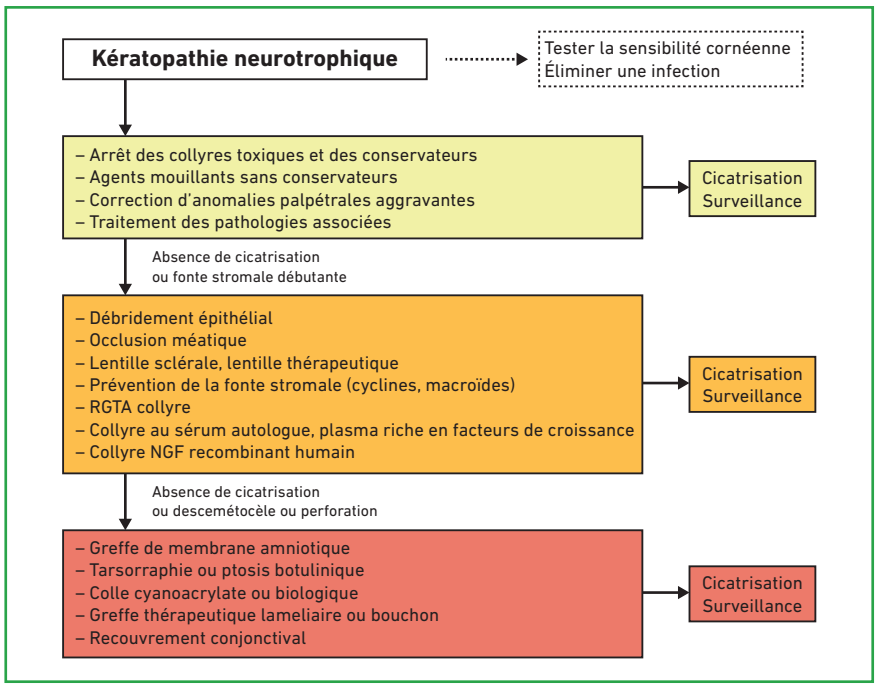

Fig. 6 : Algorithme de la prise en charge thérapeutique de la kératopathie neurotrophique.

mise en évidence d'une hypoesthésie ou d'une anesthésie cornéenne est essentielle au diagnostic de la maladie. De nouvelles options thérapeutiques (NGF, neurotisations) visant à restaurer l'innervation sensitive de la cornée permettent d'envisager depuis peu un traitement curatif, ouvrant ainsi la voie à une possible réhabilitation visuelle des patients atteints de KNT.

BIBLIOGRAPHIE

1. Henrat C, Bouheraoua N, Gueudry J *et al.* Kératopathie neurotrophique. EMC - *Ophtalmologie*, 2019;16:1-11.
2. Rozsa AJ, Beuerman RW. Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit. *Pain*, 1982;14:105-120.
3. Mastropasqua L, Massaro-Giordano G, Nubile M *et al.* Understanding the pathogenesis of neurotrophic keratitis: the role of corneal nerves. *J Cell Physiol*, 2017;232:717-724.
4. Dua HS, Said DG, Messmer EM *et al.* Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res*, 2018;66:107-131.
5. Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. *Surv Ophthalmol*, 2014;59:263-285.
6. Mackie IA. Neuroparalytic keratitis. In: Fraunfelder FT, ed. *Current Ocular Therapy*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company, 2000:369-371.
7. Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In vivo confocal microscopy of corneal nerves in health and disease. *Ocul Surf*, 2017;15:15-47.
8. Aifa A, Gueudry J, Portmann 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.
9. Guerra M, Marques S, Gil JQ *et al.* Neurotrophic keratopathy: therapeutic approach using a novel matrix regenerating agent. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017;33:662-669.
10. Schornack MM, Pyle J, Patel SV. Scleral lenses in the management of ocular surface disease. *Ophthalmology*, 2014;121:1398-1405.
11. Yanai R, Nishida T, Chikama T *et al.* Potential new modes of treatment of neurotrophic keratopathy. *Cornea*, 2015;34:S121-S127.
12. He J, Cortina MS, Kakazu A *et al.* The PEDF neuroprotective domain plus dha induces corneal nerve regeneration after experimental surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:3505-3513.
13. Bonini S, Lambiase A, Rama P *et al.* Phase I trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*, 2018;125:1468-1471.
14. Bonini S, Lambiase A, Rama P *et al.* Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*, 2018;125:1332-1343.
15. Elbaz U, Bains R, Zuker RM *et al.* Restoration of corneal sensation with regional nerve transfers and nerve grafts: a new approach to a difficult problem. *JAMA ophthalmology*, 2014;132:1289-1295.
16. Benkhatar H, Levy O, Goemaere I *et al.* Corneal neurotization with a great auricular nerve graft: effective reinnervation demonstrated by in vivo confocal microscopy. *Cornea*, 2018;37:647-650.
17. Bourcier T, Henrat C, Heitz A *et al.* Lateral antebrachial cutaneous nerve as autologous graft for mini-invasive corneal neurotization (MICORNE). *Cornea*, 2019;38:1029-1032.
18. Solomon A, Carmeli T, Lak L *et al.* The effects of ocular magnetic neurostimulation on the corneal epithelium and subjective scores in dry eye patients. European Cornea Conference, Postdam (Germany), 2018.

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