Le dossier – Surface oculaire et médecine interne

Quand les ulcères de cornée reflètent l'activité des maladies systémiques

RÉSUMÉ : La kératite ulcérante périphérique (KUP) est une affection inflammatoire de la cornée périphérique caractérisée par un défect épithélial et une fonte du stroma périlimbique (ulcère de cornée), qui résulte d'une interaction entre l'immunité de l'hôte et la cornée périphérique. La KUP peut avoir des causes locales ou systémiques, infectieuses ou non infectieuses.
L'établissement d'un diagnostic étiologique nécessite un bilan clinique et paraclinique minutieux réalisé conjointement avec un médecin interniste. La prise en charge chirurgicale est indiquée au cas par cas selon la sévérité de l'atteinte. Il en va de même pour l'utilisation d'agents immunosuppresseurs ciblés.

D. GUINDOLET
Hôpital Fondation Rothschild, PARIS.

La kératite ulcérante périphérique (KUP) est une pathologie inflammatoire destructrice de la cornée périphérique, caractérisée dans sa forme active par un défect épithélial, un amincissement du stroma cornéen débutant au niveau de la périphérie de la cornée et une infiltration de cellules inflammatoires [1]. Elle peut être uni- ou bilatérale et se compliquer dans les cas les plus sévères de perforation cornéenne et de perte du globe oculaire. La KUP peut être la manifestation d'une maladie auto-immune touchant d'autres organes (poumon, rein…), pouvant être mortelle en l'absence de traitement.

La prise en charge doit se faire en collaboration avec des médecins internistes, que ce soit pour le bilan diagnostique ou pour la prise en charge thérapeutique, qui fait généralement appel à des traitements immunosuppresseurs. Nous proposons dans cet article de passer en revue les bases nécessaires à la prise en charge des patients atteints de KUP (***tableau I***).

Présentation clinique

Les patients consultent pour une rougeur oculaire, des douleurs, une photophobie et une baisse de vision. À la phase aiguë, on recherche un défect épithélial, en précisant sa localisation et son extension, et en vérifiant s'il est associé à un amincissement du stroma (ulcère de cornée) et à une infiltration du stroma, sans intervalle libre avec le limbe. À la phase séquellaire, une opacification du stroma résiduel et une néovascularisation peuvent être observées.

Il faut préciser :
– la latéralité : uni- ou bilatérale ;
– la présence d'un défect épithélial ;
– l'extension et la profondeur de l'amincissement stromal, documentées par OCT de cornée ;
– si une sclérite est associée, en faveur d'un pseudo-Mooren ;
– si une inflammation de chambre antérieure est associée ;
– la sensibilité cornéenne, évoquant une kératite herpétique ;
– la présence de sécrétions, en faveur d'une infection.

La recherche à l'interrogatoire et à l'examen clinique de signes extra-ophtalmologiques est essentielle, notamment au niveau digestif, cutané, respiratoire, neurologique, cardiovasculaire, ORL, musculaire ou articulaire. Certains signes cliniques spécifiques sont observés dans

Préciser le tableau clinique • Uni- bilatéral, défect épithélial, sclérite associée, extension et profondeur de la fonte stromale, risque de perforation • Signes extra-ophtalmologiques
Étiologies • Infectieuse (herpès, bactérienne, fongique…) • Locale (rosacée) • Auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite…)
Bilan étiologique • Collaboration avec médecin interniste • ± prélèvements locaux • Bilans biologique et radiologique orientés : – diagnostique (ANCA, FR, anti-CCP…) – préthérapeutique
Traitement adapté • Corticothérapie locale et générale • Immunosuppression systémique : – adaptée à la pathologie de fond – corticothérapie courte – biothérapie/antimétabolite • ± chirurgie : – recul conjonctival – chirurgie tectonique : greffe de membrane amniotique, greffe cornéosclérale
Réhabilitation visuelle • Lentilles sclérales • Greffe de cornée

Tableau I : Points clés de la prise en charge.

Idiopathique ou ulcère de Mooren
Maladie systémique (dans 50 % des cas) • Polyarthrite rhumatoïde • Granulomatose avec polyangéite (ex. Wegener) • Lupus érythémateux disséminé • Périartérite noueuse • Polychondrite atrophiante • Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin • Autres (sclérodermie, maladie de Horton, maladie de Behçet, maladie de Gougerot-Sjögren, leucémie, sarcoïdose…)
Maladie infectieuse • Parasitose digestive • Tuberculose • Syphilis • Hépatite C • Maladie de Lyme
Maladie dermatologique • Rosacée • Pemphigoïde cicatricielle • Syndrome de Stevens-Johnson
Kératite infectieuse • Herpétique (HSV, VZV) • Bactérienne (gonocoque…) • Fongique
Cause toxique/traumatisante

Tableau II : Principales causes de KUP.

les maladies auto-immunes, ce qui aide à identifier la cause exacte de la KUP. Ainsi, nous pouvons citer : la présence d'arthrite, d'un phénomène de Raynaud ou de nodules sous-cutanés dans les bras et les jambes en faveur d'une polyarthrite rhumatoïde (PR), des infections récurrentes des sinus, des épistaxis et des hémoptysies en faveur d'une granulomatose avec polyangéite (GPA), une déformation du nez et des oreilles en faveur d'une polychondrite atrophiante, une éruption faciale, une alopécie et l'hypo-/hyperpigmentation du cuir chevelu et du visage en faveur d'un lupus, etc.

Étiologies

La liste rapportée des pathologies associées à la KUP est longue (***tableau II***) mais certaines causes sont plus fréquentes. La KUP peut être classée selon les catégories suivantes :
– infectieuse ou non infectieuse ;
– associée à une maladie oculaire ou systémique ;
– d'origine idiopathique.

L'ulcère de Mooren est une cause fréquente de KUP (un tiers des cas [2]). Il peut être uni- ou bilatéral. Il n'y a pas de sclérite associée et il est d'origine idiopathique. L'ulcère de Mooren commence à la périphérie et progresse de manière circonférentielle et centripète. Les bords de l'ulcère sont saillants, formant "un promontoire". Trois types cliniques d'ulcère de Mooren sont décrits [3] : l'ulcère de Mooren unilatéral et progressif du sujet âgé, l'ulcère de Mooren bilatéral du sujet jeune, forme creusante et rapidement progressive, et le troisième type d'ulcère de Mooren est une gouttière cornéenne bilatérale indolente observée chez des patients d'âge moyen avec une inflammation moindre. L'ulcère de Mooren est un diagnostic d'exclusion, posé après avoir écarté une auto-immunité ou une infection.

La KUP peut révéler une maladie systémique potentiellement mortelle, son

Le dossier – Surface oculaire et médecine interne

identification par l'ophtalmologiste est primordiale à la fois pour le pronostic visuel mais aussi afin d'améliorer la prise en charge générale du patient et pour que les traitements adaptés soient mis en place. Les vascularites ou connectivites d'origine auto-immune, telles que la polyarthrite rhumatoïde, la granulomatose avec polyangéite (anciennement granulomatose de Wegener) et le lupus érythémateux disséminé (LED), sont des pathologies systémiques associées dans plus de la moitié des cas de KUP. Une sclérite est alors fréquemment associée et on parle de pseudo-Mooren [4].

Enfin, des causes locales telles que les infections (kératite herpétique, bactérienne ou fongique) ou une rosacée oculaire sévère peuvent également être impliquées.

La recherche étiologique est basée sur l'analyse du terrain du patient, l'examen clinique ophtalmologique et général, et sur une prescription orientée d'examens paracliniques.

Quelques éléments de physiopathologie

La cornée périphérique est une zone de transition entre la cornée, la conjonctive et la sclère. Les arcades vasculaires et lymphatiques périlimbiques exposent la cornée périphérique aux cellules immunitaires (immunité cellulaire) et aux médiateurs de l'inflammation (immunité humorale) [5, 6]. Des complexes immuns peuvent se déposer dans le stroma de la cornée périphérique [7], entraînant l'infiltration de cellules inflammatoires et la libération d'enzymes détruisant le stroma [8, 9].

Investigations

Un interrogatoire et un examen clinique minutieux peuvent permettre d'identifier rapidement une cause. La prescription est généralement orientée selon les constatations cliniques. Les résultats de ces investigations doivent être corrélés avec les symptômes et les signes cliniques. Les éléments donnés ci-dessous ne sont donc pas exhaustifs.

Les examens de base comprennent un hémogramme avec vitesse de sédimentation des érythrocytes, la protéine C-réactive, la glycémie à jeun et une bandelette urinaire (recherche d'une hématurie et d'une protéinurie). Les examens immunologiques tels que les titres d'anticorps cytoplasmiques antineutrophiles (c-ANCA, p-ANCA), les anticorps antinucléaires, le facteur rhumatoïde, les anticorps anti-CCP, l'enzyme de conversion de l'angiotensine orientent vers un diagnostic de GPA, de LED, de sarcoïdose et de PR. Un scanner thoracique peut être utile pour orienter vers un diagnostic de tuberculose, de sarcoïdose, de GPA, etc.

Des sérologies à la recherche d'une syphilis (TPHA-VDRL), d'une hépatite B ou C et du VIH sont généralement réalisées. La réalisation de tests à la recherche d'une tuberculose dépend de la prévalence locale et de la présence de signes évocateurs. La recherche d'une infection parasitaire digestive sera réalisée selon le contexte. Si une kératite infectieuse est suspectée, un prélèvement cornéen peut être effectué pour rechercher une infection bactérienne, virale, fongique ou amibienne.

Prise en charge

Les objectifs du traitement d'une KUP sont de favoriser la cicatrisation épithéliale et de stopper la lyse stromale en traitant l'inflammation et la pathologie causale. Une chirurgie à visée tectonique est entreprise en cas de perforation imminente ou avérée et doit être réalisée en association au traitement anti-inflammatoire. Le patient doit être pris en charge conjointement avec un médecin interniste pour réaliser le bilan étiologique et le traitement de la pathologie de fond.

Les corticoïdes locaux (dexaméthasone) sont utilisés afin de réduire l'inflammation locale. Cependant, leur utilisation devra être adaptée en cas de retard de cicatrisation ou de fonte stromale avancée. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne sont pas recommandés en raison du risque de retard de cicatrisation. La ciclosporine ou le tacrolimus peuvent être utilisés pour des formes corticodépendantes localement.

La doxycycline par voie orale peut aider à limiter la lyse stromale lors de la phase active de la KUP. Enfin, le sérum autologue peut être utile pour traiter une kératite neurotrophique associée.

Le type d'immunosuppresseur utilisé par voie systémique dépend de la pathologie de fond, de la sévérité de l'atteinte et des comorbidités du patient. Un traitement approprié de la pathologie de fond peut influencer le pronostic vital et la survie du patient. Parmi les immunosuppresseurs classiquement utilisés figurent les antimétabolites (méthotrexate, mycophénolate mofétil, azathioprine) et les biothérapies bloquant des cytokines (anti-TNF, anti-IL1, anti-IL6) ou ciblant directement les cellules inflammatoires (anti-CD20, anti-CTLA4). La ciclosporine et le cyclophosphamide sont désormais rarement utilisés en raison de leurs effets secondaires et de l'existence d'alternatives moins toxiques. Le délai d'action des immunosuppresseurs est variable. Une corticothérapie systémique est généralement associée et réduite progressivement pour permettre une action anti-inflammatoire rapide. Cependant, une corticothérapie systémique au long cours est à proscrire en raison de ses effets indésirables.

La prise en charge chirurgicale s'envisage en association à un traitement médical bien conduit impliquant un recours aux immunosuppresseurs pour contrôler l'inflammation sous-jacente [10].

Le dossier – Surface oculaire et médecine interne

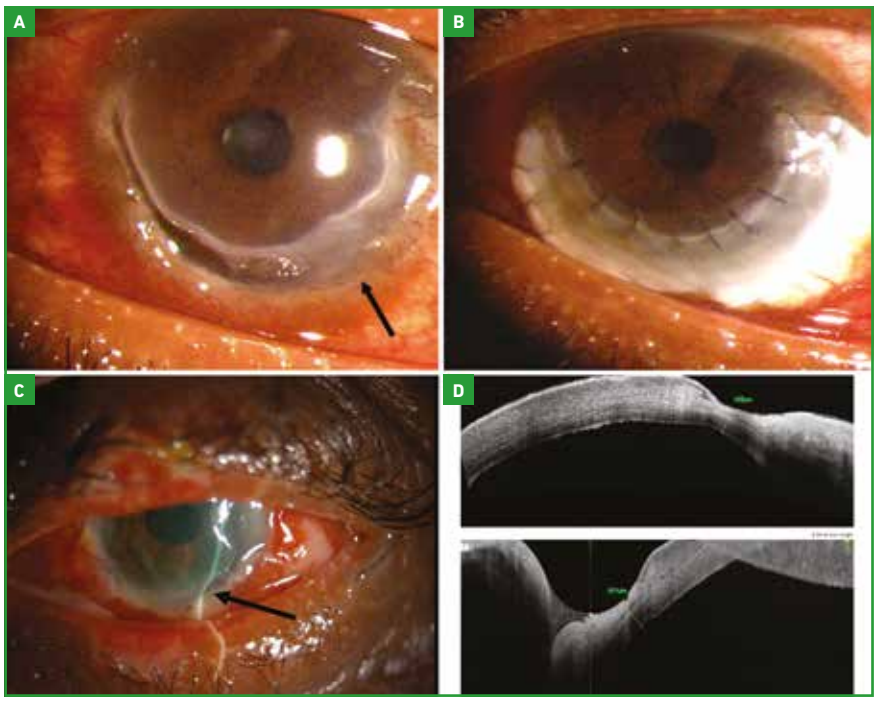

Fig. 1 : Kératite ulcérante périphérique creusante à la phase aiguë avant (**A**) et après greffe cornéosclérale (**B**) à visée tectonique (images du Pr Éric Gabison). Kératite ulcérante périphérique d'origine herpétique observée à la lampe à fente (**C**) et en OCT de cornée (**D**).

Selon le contexte, on peut proposer :
– un recul conjonctival si la fonte cornéenne est sévère et n'est pas endiguée par l'utilisation des immunosuppresseurs ;
– la greffe de membrane amniotique en *overlay* pour traiter un retard de cicatrisation et/ou en *inlay* à visée tectonique en cas de fonte cornéenne importante ou pour la gestion d'une perforation de petite taille ;
– une kératoplastie lamellaire antérieure ou de pleine épaisseur, en forme de croissant, en cas d'amincissement stromal majeur et étendu ou d'une perforation. Une greffe cornéosclérale est généralement entreprise pour le traitement des amincissements ou perforations périphériques.

Pour la réhabilitation visuelle des patients à la phase séquellaire, les lentilles de contact et notamment les lentilles à appui scléral peuvent être intéressantes. Une greffe cornéosclérale pourra également être entreprise, au cas par cas (***fig. 1***).

Complications

Sur le plan local, une surinfection, un glaucome, une cataracte et une perforation de la cornée surviennent dans environ 35-40 % des cas. La perforation cornéenne est associée à une mauvaise récupération visuelle, avec 65 % des patients ayant une acuité visuelle à compter les doigts ou pire [11]. Sur le plan général, une KUP non traitée est associée à une mortalité toutes causes confondues significativement plus élevée à court terme [11]. Des effets secondaires des immunosuppresseurs peuvent également survenir (infections opportunistes, cancer…).

Conclusion

La prise en charge des KUP est complexe et relève d'une prise en charge multidisciplinaire spécialisée. La recherche de l'étiologie sous-jacente est primordiale pour mettre en place le traitement médical nécessaire et permettre une prise en charge chirurgicale adaptée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gupta Y, Kishore A, Kumari P *et al.* Peripheral ulcerative keratitis. *Surv Ophthalmol*, 2021;66:977-998.
2. Sharma N, Sinha G, Shekhar H *et al.* Demographic profile, clinical features and outcome of peripheral ulcerative keratitis: a prospective study. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:1503-1508.
3. Watson PG. Management of Mooren's ulceration. *Eye*, 1997;11:349-356.
4. Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS *et al.* Ocular characteristics and disease associations in scleritis-associated peripheral keratopathy. *Arch Ophthalmol*, 2002;120:15-19.
5. Messmer EM, Foster CS. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Surv Ophthalmol*, 1999;43:379-396.
6. Dana MR, Qian Y, Hamrah P. Twenty-five-year panorama of corneal immunology: emerging concepts in the immunopathogenesis of microbial keratitis, peripheral ulcerative keratitis, and corneal transplant rejection. *Cornea*, 2000;19:625-643.
7. Mondino BJ. Inflammatory diseases of the peripheral cornea. *Ophthalmology*, 1988;95:463-472.
8. Gabison EE, Huet E, Baudouin C *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.
9. Riley GP, Harrall RL, Watson PG *et al.* Collagenase (MMP-1) and TIMP-1 in destructive corneal disease associated with rheumatoid arthritis. *Eye*, 1995;9:703-718.
10. Guindolet D, Reynaud C, Clavel G *et al.* Management of severe and refractory Mooren's ulcers with rituximab. *Br J Ophthalmol*, 2017;101:418-422.
11. Timlin HM, Hall HN, Foot B *et al.* Corneal perforation from peripheral ulcerative keratopathy in patients with rheumatoid arthritis: epidemiological findings of the British Ophthalmological Surveillance Unit. *Br J Ophthalmol*, 2018;102:1298-1302.

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