

LES ULCÈRES DE CORNÉE ASSOCIÉS À LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

S. HICK (1), B. DUCHESNE (2), O. KAYE (3), C. MARÉCHAL-COURTOIS (2), A. GALAND (4)

RÉSUMÉ : Les manifestations oculaires de la polyarthrite rhumatoïde sont essentiellement la kératoconjunctivite sèche, les sclérites et les kératites. La survenue d'ulcérations cornéennes dans le décours de cette maladie est une complication rare, mais pouvant mener à la perforation oculaire. L'instabilité épithéliale et surtout les désordres immunologiques jouent un rôle prépondérant dans la pathogénie de ces fontes cornéennes. Ces lésions peuvent refléter la présence d'une vascularite systémique grave nécessitant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur. L'association de ce traitement immunosuppresseur et de mesures chirurgicales appropriées permet souvent de maintenir l'intégrité anatomique du globe, même si le pronostic visuel reste décevant.

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique, essentiellement féminine, qui touche avec prédilection la synoviale. Sa fréquence est estimée à 3 % de la population adulte. L'étiologie en est inconnue, mais les mécanismes immunopathologiques qui la sous-tendent sont de mieux en mieux déterminés. L'atteinte habituelle est une polyarthrite progressive, chronique, périphérique, symétrique, déformante, marquée par d'imprévisibles exacerbations. Des rémissions cliniques peuvent survenir, mais, souvent, la destruction progressive des articulations et les déformations associées entraînent une invalidité importante. L'American College of Rheumatology a proposé des critères de diagnostic de la PR, qui sont résumés dans le tableau I. Les manifestations extra-articulaires, autres que les ténosynovites, sont variées et observées habituellement au cours des PR sévères, anciennes, nodulaires, plus souvent masculines présentant des

TABLEAU I. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION, 1988).

1. Raideur matinale pendant au moins une heure avant l'amélioration maximale
2. Arthrite objectivée par un médecin portant sur trois articulations au moins
3. Arthrite des articulations interphalangiennes proximales, des métacarpo-phalangiennes ou des poignets
4. Arthrite symétrique
5. Nodules sous-cutanés
6. Présence de facteur rhumatoïde
7. Erosions radiologiques ou ostéopénie périarticulaire des mains et des poignets

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde nécessite la présence de 4 critères. Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis six semaines au moins.

(1) Résident spécialiste, (2) Chef de Clinique, (4) Professeur, Université de Liège, Service d'Ophtalmologie. (3) Chef de Clinique, Université de Liège, Service de Rhumatologie.

CORNEAL ULCERS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

SUMMARY : Keratoconjunctivitis sicca, scleritis and keratitis remain the major ocular manifestation, associated with rheumatoid arthritis. Corneal ulcers are a rare complication but can lead to perforation. Unstable epithelial barrier and immune disorders play a key role in the pathophysiology of such corneal melting. Moreover the association with systemic vasculitis reveals the need for an appropriate immunosuppressive treatment. New surgical approaches and early immunotherapy allow to maintain ocular integrity even if the visual prognosis is poor.

KEYWORDS : Rheumatoid arthritis - Keratitis - Corneal ulcer - Vasculitis - Immunosuppression

taux élevés de facteur rhumatoïde (tableau II). Certaines manifestations telles que la vascularite nécrosante, la fibrose pulmonaire, la péricardite avec tamponnade peuvent être graves et mettre en jeu le pronostic vital du patient (1).

TABLEAU II. LISTE DES PRINCIPALES MANIFESTATIONS EXTRA-ARTICULAIRES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.

Organes hématopoïétiques	Anémie presque constante Hyperplaquetose : 12-33 % Adénopathies : 30-70 % Splénomégalie : 6,5 %
Nodules rhumatoïdes sous-cutanés	10-20 %
Poumon	Pleurésie : 2-4 % (40 %)* Fibrose interstitielle diffuse : 1-2 % Nodules rhumatoïdes pulmonaires : 0,4 % Syndrome de Caplan-Collinet Bronchiolite
Cœur et vaisseaux	Péricardite : 2-10 % (40 %)* Lésions valvulaires spécifiques : 3 % Troubles de la conduction Vascularite : 1 % (25 %)*
Système nerveux	Névrite d'origine ischémique : 1 % Névrites sensitives distales Neuropathies par compression juxta-articulaire ou cervicale
Amylose secondaire	5 % (14-26 %)*

* Chiffres correspondant aux données autopsiques

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES

Les complications oculaires de la PR sont reprises dans le tableau III. Environ 25 % des patients développeront une atteinte oculaire (4), essentiellement : kérato-conjunctivite sèche (KCS), épisclérite, sclérite et kératite. Ces manifestations sont, en général, peu sévères. Cependant, un petit pourcentage de patients présentent une inflammation oculaire grave, souvent associée à une vascularite. En l'absence de traitement immunosuppresseur précocement instauré, ces patients développent habituellement des ulcérations cornéennes, des sclérites nécrosantes

TABLEAU III. LES COMPLICATIONS OCULAIRES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, PAR ORDRE DE FRÉQUENCE.

Kérato-conjonctivite sèche (25 %)
Sclérite (6 %)
Kératite périphérique et ulcère de cornée (2 %)
Episclérite
Lésions choroïdiennes et vascularite rétinienne (rare)

pouvant mener à la perforation et la destruction du globe.

Parfois asymptomatique et alors dépistée uniquement par l'évaluation quantitative du film lacrymal (test de Schirmer), la sécheresse lacrymale détermine chez 15 à 25 % des PR une kératoconjonctivite sèche (KCS). Celle-ci survient habituellement chez la femme (sex ratio 9/1), au cours de la 4^{ème} ou 5^{ème} décennie. La gravité et l'évolution de cette KCS est indépendante de celle de la PR. Elle s'inscrit souvent dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren. Le diagnostic est confirmé par la présence d'un infiltrat lymphoïde au niveau de la biopsie des glandes salivaires accessoires (1).

Les symptômes comprennent une sensation de cuisson oculo-palpébrale, de difficulté à ouvrir les paupières le matin, de corps étranger, une asthénopie de fixation, voire diminution de l'acuité visuelle, des crises de larmoiement et une accumulation de sécrétions conjonctivales épaisses encombrant les cul-de-sac. A l'examen, on note une rougeur conjonctivale variable, une conjonctivite papillaire, une kératite ponctuée superficielle (fig. 1) ou une kératite filamenteuse par accumulation de débris cellulaires et muqueux sur des altérations cornéennes épithéliales.

La nature conjonctive de la sclère la prédispose à participer aux processus inflammatoires des tissus d'origine mésoblastique. Après la KCS, la sclérite est la manifestation oculaire la plus fréquente, touchant jusqu'à 6 % des PR. Elle évolue surtout au cours de la 6^{ème} décennie et, en général, longtemps après le début de la

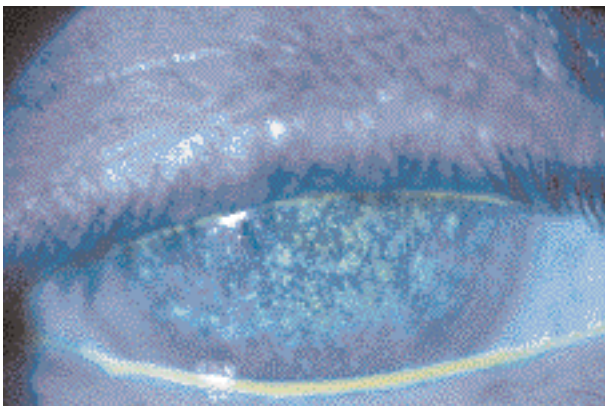


Fig. 1. Kératite ponctuée superficielle chez un patient présentant une sécheresse oculaire. Les lésions épithéliales sont mises en évidence par coloration à la fluorescéine.

maladie bien qu'elle puisse exceptionnellement être inaugurale. La survenue d'une sclérite est souvent un signe de gravité de la PR et impose une réévaluation du traitement médical. Toutes les formes de sclérite antérieure, qu'elles soient diffuse, nodulaire, nécrosante avec inflammation ou sans (*scléromalacia perforans*) et, plus rarement, des sclérites postérieures ont été décrites dans la PR (3).

La PR peut provoquer des lésions cornéennes sévères, associées ou non à une sclérite. Ces lésions cornéennes vont se manifester sous la forme d'une kératite sclérosante, d'une kératite stromale aiguë, d'un amincissement limbique, d'une kératite ulcérate périphérique (KUP) ou d'une fonte cornéenne aiguë (3). L'ulcération cornéenne stérile est une manifestation bien connue de la PR. Deux types d'ulcère surviennent chez ces patients, ceux survenant en cornée centrale, paracentrale ou périphérique dans des yeux calmes et ceux localisés en périphérie cornéenne et souvent associés à une sclérite inflammatoire (5). Les ulcérations non inflammatoires sont souvent associées à un syndrome de Sjögren, tandis que l'atteinte nécrosante, avec infiltration stromale se développant sous un épithélium intact et progressant vers l'ulcération, n'est pas nécessairement associée à une KCS (5, 6). Cette classification de l'ulcération rhumatoïde ne reflète cependant pas exactement la pathogénie complexe de ces fontes cornéennes et il existe un chevauchement certain entre les deux groupes (6).

L'instabilité épithéliale dans la KCS et l'inflammation systémique sont des facteurs potentiels qui vont initier le processus d'amincissement et de perforation cornéenne dans la PR. Dans les ulcères centraux et paracentraux, survenant en l'absence de phénomène inflammatoire, l'insuffisance lacrymale et l'atteinte épithéliale ont été incriminées. Les microérosions épithéliales permettraient l'entrée dans le stroma cornéen de médiateurs inflammatoires amenés, par les larmes, qui initieraient la kératolyse (5). Cependant, une sécheresse oculaire seule n'a jamais été responsable du développement d'une KUP. Excepté les rares cas de fontes cornéennes associées à des perturbations épithéliales sévères, ces ulcérations surviennent souvent dans le cadre d'une vascularite généralisée et sont presque toujours accompagnées de phénomènes d'occlusion capillaire (7).

La cornée périphérique présente des caractéristiques morphologiques et immunologiques qui la prédisposent à ces réactions inflammatoires. Contrairement à la cornée centrale avasculaire, le limbe et la cornée périphérique reçoivent une

bonne partie de leur apport nutritif des arcades capillaires qui s'étendent approximativement 0,5 mm en cornée claire. L'atteinte inflammatoire de ce réseau provoque un recrutement de cellules inflammatoires et une nécrose cornéenne périphérique (8). La matrice extracellulaire de la cornée comprend des séries organisées de lamelles de collagène entourées d'un réseau de glycosaminoglycans. Entre ces lamelles de collagène, on retrouve des fibroblastes (kératocytes) et, occasionnellement, des macrophages, lymphocytes et polynucléaires. Les fibroblastes cornéens sont responsables du turnover de la matrice extracellulaire et l'un des principaux mécanismes gouvernant le rythme de ce turnover est l'équilibre local entre les collagénases et leurs inhibiteurs tissulaires. La source de ces enzymes est à la fois les fibroblastes locaux et les cellules mononucléées envahissantes (9). Dans la KUP, un déséquilibre local entre le taux d'une collagénase spécifique (MMP-1) et son inhibiteur tissulaire (TIMP-1) a été décrit et ce déséquilibre serait responsable de la fonte cornéenne rapide (6). Les événements initiant et entretenant la KUP sont incertains. Des autoanticorps circulants, dirigés contre des protéines cornéennes exposées après lésion épithéliale, ont été incriminés. Il semblerait actuellement que ces autoanticorps apparaissent uniquement lors de la résolution de la lésion, mettant en doute cette hypothèse (10). Plus récemment, la découverte que la KUP est associée, d'une part, à une expression aberrante des antigènes HLA de classe 2 par les cellules épithéliales et les kératocytes dans la zone de l'ulcère et, d'autre part, à une vascularite de la conjonctive adjacente, a conduit à l'hypothèse d'une réponse immunitaire aberrante, à médiation cellulaire, en réponse à une lésion épithéliale (5, 6, 7, 9). Ceci pourrait expliquer la récurrence de la KUP, puisqu'elle a, dès lors, la possibilité d'être réactivée par une lésion cornéenne, quel que soit le mécanisme, y compris la chirurgie intraoculaire (9, 11).

La présentation clinique de la KUP est variable; les patients décrivent une sensation de corps étranger avec douleur, larmolement et diminution de l'acuité visuelle. A l'inspection, il peut y avoir une injection limbique localisée et le reste de l'œil peut paraître calme. Le biomicroscope révèle un ulcère à la périphérie de la cornée, entouré d'un infiltrat inflammatoire et d'une injection conjonctivale adjacente. Ces caractéristiques ne sont pas spécifiques et se retrouvent dans d'autres vascularites qu'elles soient primitives (périartérite noueuse, maladie de Wegener) ou secondaires à d'autres connectivites (maladie

de Sjögren primitive, lupus érythémateux disséminé) (8, 9).

Le développement d'une KUP ou d'une sclérite nécrosante chez un patient atteint de PR est souvent associé à la présence d'une vascularite diffuse et représente donc un facteur de très mauvais pronostic (4).

TRAITEMENT

Le traitement de la KCS fait appel aux larmes artificielles, à l'obturation réversible (bouchons méatiques) ou irréversible (cautérisation) des points lacrymaux, voire à la tarsorrhaphie partielle lorsque l'atteinte cornéenne est sévère. Les collyres et onguents antibiotiques trouvent leur indication en présence d'une surinfection conjonctivo-palpébrale. Les corticoïdes locaux, utiles pour lutter contre l'inflammation, doivent être prescrits sous stricte surveillance ophtalmologique et en l'absence de tout risque de perforation cornéenne. Certains auteurs proposent un collyre à la cyclosporine A, qui, outre son pouvoir immunosuppresseur, régulariserait la sécrétion lacrymale en favorisant le fonctionnement des récepteurs lacrymaux à la prolactine (2).

La prise en charge médicale de l'inflammation oculaire destructive fait appel aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticoïdes et immunosuppresseurs. Les corticoïdes systémiques représentent le traitement le plus souvent appliqué dans la prise en charge d'une KUP en phase aiguë. Cependant, utilisés seuls, ils sont souvent incapables de contrôler la maladie ou d'influencer le taux de mortalité lié à celle-ci (4, 9). De plus en plus, un traitement immunosuppresseur est proposé en association aux corticoïdes dans le traitement de ces inflammations oculaires graves. Actuellement, il n'y a pas de consensus établissant l'agent le plus efficace. Le cyclophosphamide, le méthotrexate, l'azathioprine et la cyclosporine ont tous prouvé leur efficacité (9). Dans un groupe de 16 patients PR atteints de KUP et sclérite nécrosante, résistant au traitement conventionnel par AINS et corticoïdes, l'association traitement immunosuppresseur et chirurgie préserva l'intégrité du globe dans 92 % des cas (4). Selon cette étude, il serait raisonnable d'utiliser le méthotrexate comme drogue initiale chez la plupart des patients, réservant des agents potentiellement plus toxiques, comme le cyclophosphamide, pour les échecs thérapeutiques, l'intolérance au traitement initial et les maladies rapidement progressives. L'azathioprine et la cyclosporine seraient des agents de second choix. Ceux-ci ont cependant été utilisés avec succès dans certains cas (9, 12). Associés au

traitement immunomodulateur, les agents lubrifiants doivent être appliqués pour favoriser au maximum la réépithélialisation (8).

Le développement d'une KUP et SN succède à une intervention de cataracte dans 30 % des cas. Une attention particulière doit être portée à ces patients en postopératoire, pendant environ un an, et un contrôle préopératoire du taux de facteur rhumatoïde (FR) et des complexes immuns circulants (CIC) est probablement plus prudent. Les patients présentant des taux élevés de FR et de CIC ont un risque important de vascularite rhumatoïde nécrosante et sont candidats à un traitement immunosuppresseur avant la chirurgie de la cataracte (4).

Dans le cas des ulcérations cornéennes paracentrales, caractérisées par l'absence d'inflammation oculaire à la présentation, le traitement optimal n'est pas encore établi. La cyclosporine a été appliquée localement. L'arrêt de la kératolyse et la réépithélialisation qui s'ensuivit a conduit certains auteurs à l'utiliser comme traitement adjuvant pour ces types d'ulcères (5).

L'approche chirurgicale est une composante importante dans la prise en charge de la KUP associée à la PR. Il est cependant important de souligner que les techniques sont palliatives, temporaires et inefficaces dans la prévention des récurrences. Plus encore, la chirurgie seule ne peut influencer le processus immunologique sous-jacent, ni le risque de développer une vascularite systémique grave (8).

La résection conjonctivale peut interrompre temporairement les processus immunologiques locaux qui mènent à l'ulcération cornéenne (13). De plus, les prélèvements conjonctivaux et scléraux examinés peuvent démontrer la présence d'une microangiopathie, ce qui confirme la nécessité d'un traitement immunosuppresseur.

Les colles tissulaires préviendraient l'évolution de la fonte cornéenne et ont été utilisées avec succès dans les menaces de perforations. Divers auteurs ont observé la cicatrisation d'ulcères chez les patients placés sous immunosuppresseurs grâce à l'application de colle tissulaire et d'une lentille pansement (4, 8). Dans notre service, nous utilisons une colle biologique au fibrinogène au niveau du site de perforation recouvert ensuite d'un fragment de membrane amniotique et d'une lentille thérapeutique (14) (fig. 2). L'utilisation de la colle permet non seulement de colmater la brèche, mais aussi elle retarderait et faciliterait la chirurgie cornéenne (4, 6).

Les recouvrements conjonctivaux, les greffes bouchons et les greffes de cornée peuvent être nécessaires pour préserver l'intégrité du globe

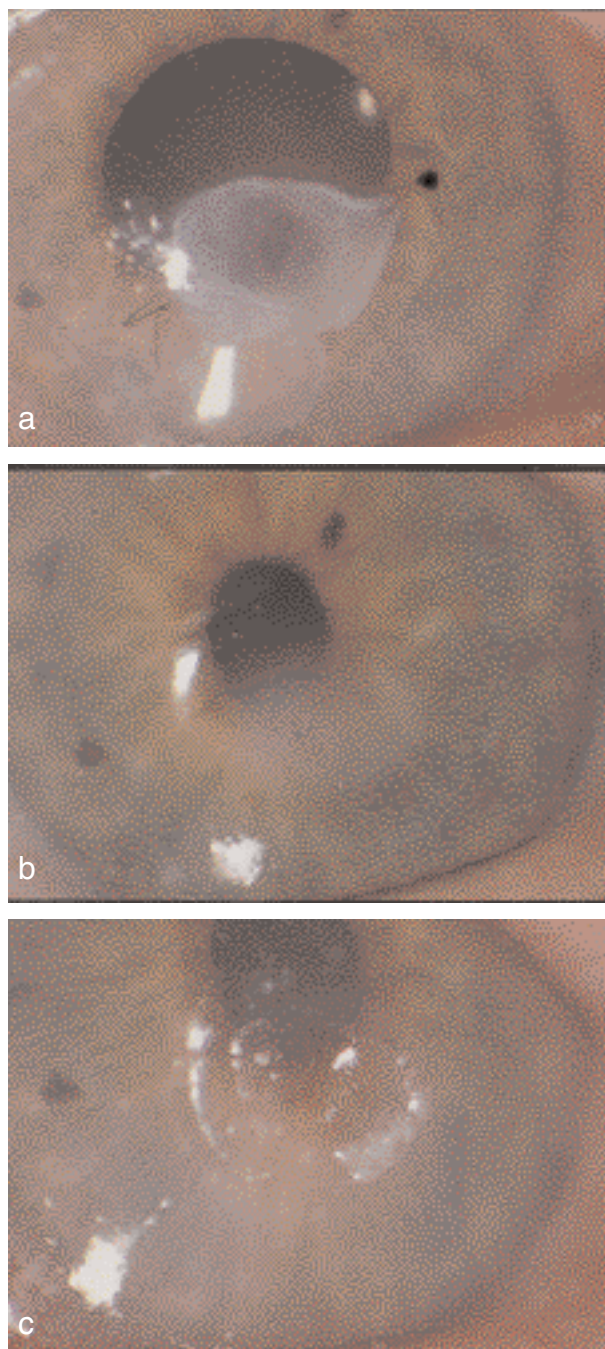


Fig. 2. (a) Ulcère de cornée chez un patient présentant une PR. (b) Traitement chirurgical : application de colle tissulaire et recouvrement par un fragment de membrane amniotique. (c) Aspect postopératoire, cornée cicatrisée.

(3). La greffe lamellaire ou pénétrante est ainsi indiquée dans les ulcérations cornéennes pour prévenir la perforation lorsque l'ulcère est trop large pour l'application de la colle tissulaire ou qu'une réhabilitation visuelle est attendue. Ces greffes de cornée sont cependant de mauvais pronostic en raison de la probabilité d'une destruction tissulaire récidivante dans le greffon par la maladie initiale, le syndrome sec et l'hypo-esthésie cornéenne (4, 8). Il semble évident qu'une

meilleure survie du greffon peut être obtenue dans les perforations si des mesures temporaires ont pu être prises pour permettre le traitement de la pathologie de surface et la mise en place d'un traitement immunosuppresseur. Les échecs précoces sont dus, le plus souvent, à une ulcération récurrente envahissant la jonction greffon-hôte. Ceci suggère qu'une prise en charge du processus évolutif en période post-opératoire est essentielle. L'immunosuppression semble être le moyen le plus efficace. L'infection de la surface oculaire influencerait le pronostic à plus long terme, après six mois. Les patients présentant un environnement cornéen inadéquat ont un risque de développer des infections microbiennes. De plus, un épithélium instable pourra déclencher l'activation de collagénases latentes et favoriser le développement d'une fonte stromale. Dès lors, l'occlusion des points lacrymaux et les larmes artificielles sont une aide indispensable chez ces patients (6). Cependant, bien que le traitement immunosuppresseur associé à la chirurgie semble préserver l'intégrité de l'œil dans la majorité des cas, le pronostic visuel reste, encore aujourd'hui, très décourageant (4, 9).

CONCLUSIONS

Les ulcères de cornée sont des complications rares, mais potentiellement graves de la PR. Leur pathogénie est complexe et, excepté dans les cas d'atteinte épithéliale sévère associée à un syndrome de Sjögren, repose sur le développement d'une réaction immunitaire, associée, au niveau de la jonction cornéo-sclérale, à un processus inflammatoire avec infiltration mononucléée de la cornée à partir du limbe. Le déséquilibre entre le taux de collagénase et de leur inhibiteur tissulaire mènerait à la destruction du tissu cornéen.

La survenue d'une KUP chez un patient PR impose un bilan régulier à la recherche d'une vascularite. Ces processus inflammatoires sévères doivent recevoir un traitement immunosuppresseur rapide. Des mesures chirurgicales sont parfois nécessaires. L'utilisation des colles tissulaires et les greffes de cornée permettent de préserver l'intégrité du globe et parfois de restituer une certaine acuité visuelle.

Il faut être conscient que ces ulcérations cornéennes peuvent se manifester par des symptômes non spécifiques et qu'à l'examen clinique simple, les signes sont insuffisants pour faire un diagnostic. Un bilan ophtalmologique régulier est dès lors souhaitable pour agir au plus tôt sur toute atteinte de la surface oculaire, mais également pour dépister les effets secondaires liés à la

corticothérapie. Cependant, en présence de douleur oculaire, baisse d'acuité visuelle, injection conjonctivale localisée et larmolement soudain dans un œil préalablement sec, le patient doit être référé d'urgence à un ophtalmologue.

La collaboration entre médecins traitants, rhumatologues et ophtalmologues est indispensable si l'on veut éviter la perte visuelle et le taux de mortalité élevé associé aux complications systémiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sany J.— Polyarthrite rhumatoïde : anatomie pathologique, évolution, diagnostic et traitement. *Rev Prat*, 1993, **43**, 2569-2579.
2. Weber M, Pasquali JL.— Pathologie de l'appareil locomoteur, in Flament J, Storck D, Ed, *Œil et pathologie générale*. Société française d'Ophtalmologie, Masson, Paris, 1997, 519-536.
3. Goldberg MA, Pham CT, Lubniewski AJ.— Corneal disease in rheumatoid arthritis, in Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ Ed. *Cornea*. Vol 2. Mosby, St Louis, 1997, 1359-1375.
4. Messmer EM, Foster CS.— Destructive corneal and scleral disease associated with rheumatoid arthritis. *Cornea*, 1995, **14**, 408-417.
5. Kervick GN, Pflugfelder SC, Haimovici R, et al.— Paracentral rheumatoid corneal ulceration. *Ophthalmology*, 1992, **99**, 80-87.
6. Bernauer W, Ficker LA, Watson PG, et al.— The management of corneal perforations associated with rheumatoid arthritis. *Ophthalmology*, 1995, **102**, 1325-1337.
7. 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.
8. Messmer EM, Foster CS.— Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Surg Ophthalmol*, 1999, **43**, 379-396.
9. Squirrell DM, Winfield J, Amos RS.— Peripheral ulcerative keratitis "corneal melt" and rheumatoid arthritis : a case series. *Rheumatology*, 1999, **38**, 1245-1248.
10. John SL, Morgan K, Tullo AB, et al.— Corneal autoimmunity in patients with peripheral ulcerative keratitis in association with rheumatoid arthritis and Wegener's granulomatosis. *Eye*, 1992, **6**, 630-636.
11. Diaz-Valle D, Benitez del Castillo JM, Castillo A, et al.— Immunologic and clinical evaluation of postsurgical necrotizing sclerocorneal ulceration. *Cornea*, 1998, **17**, 371-375.
12. McCarthy JM, Dubord PJ, Chalmers A et al.— Cyclosporine A for the treatment of necrotizing scleritis and corneal melting in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1992, **19**, 1358-1361.
13. Feder RS, Krachmer JH.— Conjunctival resection for treatment of the rheumatoid corneal ulceration. *Ophthalmology*, 1984, **91**, 111-115.
14. Duchesne B, Hassan T, Galand A.— Use of human fibrin glue and amniotic membrane transplant in corneal perforation. *Cornea*, 2001, **20**, 230-232.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr S. Hick, Service d'Ophtalmologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.