

PATHOLOGIE IMMUNITAIRE CORNEENNE

I. GHORBEL, B. KAMOUN, K. DABECHE, S. BEN AMOR, J. FEKI.

Service d'ophtalmologie CHU Habib Bourguiba.

Les pathologies immunitaires de la cornée ont en commun l'inflammation chronique d'origine immunitaire. Il s'agit de pathologies non infectieuses, mais parfois déclenchées par des agents infectieux.

Le diagnostic étiologique est souvent long et parfois difficile à affirmer. Il repose sur les caractéristiques cliniques de la kératite, sur l'atteinte palpébrale, conjonctivale et cutanée et sur les résultats des explorations biologiques.

L'avis d'un interniste ou d'un dermatologue est souvent utile pour préciser certains diagnostics étiologiques, prescrire et surveiller un éventuel traitement immunosuppresseur.

La pathologie immunitaire cornéenne comporte les pathologies auto-immunes et les réactions liées à une greffe.

Les pathologies auto-immunes renferment le syndrome de Gougerot-Sjögren, l'ulcère de Mooren, les kératites ulcéranes périphériques secondaires à une vascularite (KUP), la pemphigoïde oculaire cicatricielle, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell.

Le Syndrome de Gougerot-Sjögren :

Les glandes lacrymales sont le siège d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire B et T, une expression des antigènes HLA-DR par les cellules épithéliales et une régression ou une disparition des acini sécrétoires.

Au niveau de la surface oculaire, on retrouve une atteinte épithéliale avec une diminution de la sécrétion des mucines. Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est suspecté comme facteur déclenchant chez des sujets génétiquement prédisposés.

C'est une pathologie assez fréquente avec une prévalence à 0,4 % et une prédominance féminine très nette (95 %). Elle survient habituellement chez la femme après la ménopause. Les signes fonctionnels de sécheresse oculaire sont souvent divers et intenses. Les critères diagnostiques comportent quatre éléments :

- la kératoconjonctivite
- la xérostomie
- la présence d'infiltrats lymphocytaires focaux à la biopsie de glande salivaire accessoire

- la présence d'autoanticorps (antinucléaires, anti-SS-A ou SS-B, facteur rhumatoïde).

Le syndrome de Gougerot-Sjögren peut être primitif ou secondaire à une polyarthrite rhumatoïde, un lupus érythémateux disséminé, à une sclérodémie, à un polymyosite, à une périartérite noueuse, à une connectivite mixte, à un rhumatisme psoriasique, à une maladie de Behçet, à une maladie de Horton, à une myasthénie...

L'Ulcère de Mooren :

Il s'agit d'une réaction auto-immune dirigée contre l'épithélium et le stroma cornéens. Des anticorps dirigés contre des antigènes stromaux et épithéliaux ont été retrouvés dans le sérum de certains patients, ainsi que des complexes immuns circulants.

Plusieurs facteurs déclenchants ont été décrits comme les helminthiases, l'hépatite C chronique active, les traumatismes, la chirurgie de la cataracte, la kératoplastie, l'épikératoplastie, les brûlures cornéennes chimiques, les kératites herpétiques et zostériennes. Ces facteurs pourraient modifier certains antigènes cornéens normaux et ainsi déclencher la réaction auto-immune. Il existe une prédisposition chez les sujets porteurs des antigènes HLA-DR17 et HLA-DQ2.

Les Kératites ulcéranes périphériques secondaires à une vascularite :

Leur physiopathologie fait intervenir des dépôts de complexes immuns, formés à partir d'auto-antigènes ou d'antigènes microbiens, dans les vaisseaux scléaux et limbiques. Les biopsies conjonctivales faites au cours de maladies lupiques compliquées de kératite immunitaire montrent la présence de lymphocytes T4, de cellules NK et de cellules de Langerhans dans l'épithélium avec augmentation de l'expression HLA-DR épithéliale.

Les Kératites ulcéranes périphériques secondaires à une vascularite et l'ulcère de Mooren présentent le même tableau clinique.

L'ulcère peut être unilatéral, bilatéral simultané ou bilatéral décalé dans le temps. Il apparaît plus fréquemment chez les sujets de sexe masculin. Il survient souvent après un facteur déclenchant (traumatisme, chirurgie de la cataracte, greffe de cornée, infection). Il est plus souvent nasal ou

temporal que supérieur ou inférieur, d'abord marginal en regard d'un bourrelet conjonctival limbique, puis annulaire, très creusant, mais la perforation est assez rare. La sclère n'est pas ulcérée. Il est accompagné d'infiltrats blanchâtres périphériques et caractérisé par un bec abrupt (en promontoire) surplombant le bord central de l'ulcère. Une néovascularisation cornéenne d'origine limbique recouvre progressivement la zone ulcérée en formant une taie blanchâtre amincie et néovascularisée.

La biopsie conjonctivale faite au niveau de la conjonctive bordant l'ulcère montre un épithélium et une membrane basale épithéliale sont intacts. Le stroma est souvent oedémateux avec des dilatations vasculaires et un infiltrat inflammatoire cellulaire. Le stroma limbique est nécrotique avec une réaction fibroblastique et un infiltrat inflammatoire, les fibrilles de collagène sont désorganisées et lysées, les vaisseaux limbiques sont pathologiques (occlusions vasculaires, néovascularisation).

Au niveau de la cornée ulcérée, l'épithélium et la membrane de Bowman sont détruits. Les fibrilles de collagène sont nécrosées. L'infiltrat inflammatoire stromal s'accompagne de cellules nécrotiques et d'une réaction fibroblastique.

L'évolution spontanée de la maladie se fait souvent vers l'opacification complète de la cornée, et parfois vers la perforation qui met en jeu le pronostic anatomique de l'oeil.

Kératites ulcérantes périphériques (KUP) :

Les vascularites peuvent donner des ulcères cliniquement proches du Mooren comme dans la polyarthrite rhumatoïde, la périartérite noueuse, la maladie de Wegener, mais aussi le lupus érythémateux disséminé, la polychondrite atrophiante, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la maladie de Churg et Strauss, la maladie de Crohn, la maladie de Behçet et la sarcoïdose.

Le bilan d'une KUP est orienté en fonction du tableau clinique. Il peut comporter, à la base, les examens suivants : NFS, VS, électrophorèse des protéines, urée, créatininémie, sérologie VHC, TPHA, VDRL, IDR à la tuberculine, radiographie de thorax, facteur rhumatoïde, anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA), recherche de complexes immuns circulants, dosage du complément, examen parasitologique des selles, voire typage HLA.

Il faut faire un examen général surtout du visage et des mains du patient.

La polyarthrite rhumatoïde peut donner de nombreuses atteintes inflammatoires oculaires: syndrome de Gougerot-Sjögren, les sclérites et épisclérites++...Les atteintes cornéennes ne sont pas exceptionnelles. La cornée périphérique est volontiers atteinte et ce d'autant qu'il existe une sclérite de voisinage, sous forme de kératite sclérosante (infiltrats stromaux, néovaisseaux, opacités cristallines, dépôts lipidiques), de kératite interstitielle aiguë, d'un amincissement stromal périphérique sans ulcération épithéliale, d'une kératolyse (fonte stromale conduisant très rapidement à la perforation), d'un pseudo-ulcère de Mooren ou de dellen secondaires à une épisclérite nodulaire.

La Pemphigoïde oculaire cicatricielle :

Elle est due à des dépôts d'Ig et de complément sur la membrane basale de l'épiderme et des épithéliums conjonctival et de la muqueuse orale (Hypersensibilité de type II). Des auto-anticorps circulants sont retrouvés dans moins de 50 % cas. Les dépôts immuns entraînent l'activation du complément avec production d'anaphylatoxines et de réaction immunitaire cellulaire. Les antigènes HLA-B12, HLA-DQw7 et HLA-DR4 sont associés à un risque accru de développer la maladie.

La Pemphigoïde oculaire cicatricielle débute habituellement vers l'âge de 70 ans avec une prédominance féminine (2/1). L'évolution est chronique et progressive, parfois entrecoupée d'épisodes aigus. L'atteinte oculaire est bilatérale, mais peut être asymétrique. L'atteinte cutanée (lésions vésiculobulleuses, plaques érythémateuses) est inconstante. L'atteinte des muqueuses est beaucoup plus fréquente: gingivite desquamative ou des lésions vésiculobulleuses avec un risque de fibrose et de sténoses.

L'atteinte oculaire se manifeste par une conjonctivite chronique souvent compliquée de blépharoconjonctivite bactérienne, des ulcères cornéens et conjonctivaux, une néovascularisation et une opacification cornéennes.

Les symblépharons débutent au niveau du cul-de-sac inférieur, puis l'évolution se fait vers la fibrose de toute la surface conjonctivale, limitant les mouvements du globe (ankyloblépharon) et entraînant une lagophthalmie, un entropion et un dystrichiasis. Une sécheresse oculaire par déficit aqueux et excès d'évaporation est associée, ainsi qu'une insuffisance limbique source de néovascularisation et d'opacification de la cornée. À terme, toute la surface oculaire est kératinisée, blanche et terne (Xérosis).

D'autres dermatoses bulleuses auto-immunes peuvent donner une kératoconjonctivite fibrosante telles que la pemphigoïde bulleuse, l'épidermolyse bulleuse acquise, la dermatose à IgA linéaire, la dermatite herpétiforme, le pemphigus. L'atteinte conjonctivale et cornéenne dans ces maladies est beaucoup plus rare que dans la maladie de Lortat-Jacob.

L'immunofluorescence indirecte recherche les anticorps dirigés contre les antigènes conjonctivaux.

Le Western blot et l'immunomicroscopie électronique indirecte affirment le diagnostic.

Pour la biopsie conjonctivale, l'histologie classique manque de spécificité. Elle montre une kératinisation de l'EP, une perte des cellules caliciformes, un infiltrat inflammatoire et une fibrose conjonctivale. L'immunomarquage (IFD) montre des dépôts de CI à la membrane de l'épithélium. Dans le pemphigus, l'IFD montre des dépôts situés dans les jonctions intercellulaires avec un aspect en résille.

Le Syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell :

Les antigènes HLA-B12 et HLA-Bw44 entraînent un risque accru de développer ces pathologies.

Les deux syndromes peuvent être iatrogènes, induits par des sulfamides, mais aussi par des antiépileptiques, le tropicamide, les pénicillines et les salicylés...

Ils peuvent être déclenchés également par une infection bactérienne ou virale, notamment herpétique ou à mycoplasme.

Le mécanisme est principalement une réaction immunitaire cellulaire. Des complexes immuns se déposent au niveau de la paroi des microvaisseaux de la conjonctive.

Il s'agit de deux syndromes très rares (environ 1 cas/ million / an). La présentation clinique est suraiguë. L'atteinte oculaire est bilatérale.

Après la phase aiguë, les lésions sont cicatricielles et n'ont habituellement pas tendance à évoluer sur un mode inflammatoire.

L'atteinte cutanée est inférieure à 20 % de la surface corporelle. Au-delà de 20 %, il s'agit d'un syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique).

Une atteinte muqueuse, voire viscérale est associée, ainsi que des signes généraux (fièvre).

L'atteinte oculaire est présente dans 80 % des cas à la phase aiguë à type de conjonctivite qui peut être banale, purulente ou pseudomembraneuse, d'ulcères de cornée ou d'une uvéite antérieure.

Les séquelles oculaires seront présentes dans un tiers des cas après la phase aiguë. Il s'agit de symblépharons, entropions, trichiasis, insuffisance limbique source d'ulcères cornéens chroniques, d'opacification et de néovascularisation cornéennes et enfin d'une kératinisation de la surface oculaire. Une sécheresse oculaire par déficit aqueux et excès d'évaporation est associée aux autres signes.

La biopsie conjonctivale montre une kératinisation de l'épithélium, une perte des cellules caliciformes, un infiltrat inflammatoire et une fibrose conjonctivale.

La Réaction du greffon contre l'hôte : Graft versus host (GVH)

Elle survient chez les patients ayant reçu une greffe de moelle. Les lymphocytes du donneur apportés par l'allogreffe de moelle réagissent contre des antigènes HLA ou contre des antigènes mineurs d'histocompatibilité du receveur. Cette réaction est aiguë si elle survient dans moins de 100 jours, et chronique si elle survient au-delà de ce délai.

L'atteinte oculaire s'associe à une atteinte cutanée, hépatique et intestinale.

Dans la GVH aiguë, l'atteinte oculaire est classée en quatre stades de gravité croissante :

- Stade 1: hyperhémie conjonctivale.
- Stade 2: hyperhémie conjonctivale avec un chémosis et des hémorragies conjonctivales.
- Stade 3: conjonctivite pseudomembraneuse.
- Stade 4: conjonctivite pseudomembraneuse et desquamation de l'épithélium cornéen.

Dans la GVH chronique, il existe la même atteinte oculaire et une fibrose conjonctivale avec des symblépharons, une kératinisation de la surface oculaire et un pannus cornéen donnant un tableau clinique de pemphigoïde oculaire. Par ailleurs, la GVH donne un syndrome sec oculaire proche du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Traitement :

Le Syndrome de Gougerot-Sjögren :

Le traitement local repose sur les substituts des larmes sans conservateurs, les bouchons lacrymaux et la ciclosporine en collyre.

L'utilisation des corticoïdes par voie orale, voire des immunosuppresseurs est à envisager en collaboration avec un interniste.

L'Ulcer de Mooren :

Le traitement médical repose sur la corticothérapie locale intensive (dexaméthasone 1 goutte/h) et la corticothérapie générale per os (prednisone 1 mg/kg/j) ou en IV (flashs de Solu-Médrol®).

Les immunosuppresseurs peuvent être utilisés dans les formes graves avec l'aide d'un interniste : la ciclosporine A, par voie orale ou topique,

le cyclophosphamide en bolus intraveineux mensuels de 800 mg/m² (soit 1 g chez l'adulte) ou per os à la dose de 3 mg/kg/j, méthotrexate, azathioprine per os. L'IFN-2b est utilisé en cas d'infection chronique par le VHC.

Le traitement chirurgical repose sur la résection conjonctivale débordant la zone de l'ulcère et s'étendant sur 3-5 mm vers l'arrière, mettant la sclère à nu, avec débridement de l'ulcère. Elle permet une étude histologique et immunohistochimique ainsi qu'un effet thérapeutique. L'application de colle cyanoacrylique protège le fond de l'ulcère de l'action des protéases.

Elle est réalisée après résection conjonctivale et débridement de l'ulcère, avec mise en place d'une lentille thérapeutique.

Une kératoplastie lamellaire périphérique, voire une kératoplastie transfixiante peut être parfois nécessaire avec des chances de succès relativement bonnes.

Les traitements sont utilisés selon une progression thérapeutique en fonction de la gravité de la pathologie et de la réponse au traitement: corticothérapie, puis résection conjonctivale, puis immunosuppresseurs.

En utilisant cette progression thérapeutique, la corticothérapie locale seule permet de cicatrifier 1/3 des ulcères. La résection conjonctivale associée à la corticothérapie augmente le taux de cicatrisation à un peu plus de 50 %. Enfin, le traitement immunosuppresseur amène ce taux de cicatrisation à 65 %.

L'application de colle cyanoacrylique et les kératoplasties sont utilisées en cas de perforation ou de nécrose stromale sévère.

Les Ulcères cornéens de la polyarthrite rhumatoïde et des vascularites

Ils requièrent une corticothérapie et un traitement immunosuppresseur, traitement prescrit en collaboration avec un interniste. La ciclosporine en collyre peut être utile.

La Pempfigoïde oculaire cicatricielle

La sécheresse oculaire est traitée par des substituts des larmes. Les surinfections bactériennes sont traitées par des collyres et des pommades antibiotiques. La chirurgie n'est envisageable qu'après contrôle de l'inflammation et du processus fibrosant : les autogreffes de muqueuse buccale peuvent être utilisées pour reconstruire les culs-de-sac conjonctivaux et traiter un entropion-trichiasis. Les allogreffes de limbe et les greffes de membrane amniotique peuvent, dans certains cas, permettre de restaurer une fonction limbique et donc de « Préparer le lit » d'une kératoplastie.

Néanmoins, le taux d'échecs de ces greffes est important, notamment par récurrence de la pempfigoïde.

Les kératoprothèses peuvent donner des résultats intéressants à court terme mais avec un risque élevé d'échec à moyen et long terme. Le traitement immunosuppresseur peut faire appel à la dapsone dans les cas peu sévères ou au cyclophosphamide.

Le Syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell

Au stade aigu de la maladie, la sécheresse oculaire est traitée par des substituts des larmes. Les surinfections bactériennes sont traitées par des collyres et des pommades antibiotiques. Les cycloplégiques sont utilisés en cas d'uvéite antérieure associée. Les collyres corticoïdes doivent être utilisés avec prudence sous surveillance attentive en raison du risque majoré de surinfection. La ciclosporine en collyre peut être utilisée. Une greffe lamellaire ou une greffe-bouchon peuvent être nécessaires en cas de perforation imminente ou avérée. Des anneaux de symblépharon peuvent être utilisés à la phase aiguë de la maladie. La vitamine A en pommade ou en collyre peut avoir un effet bénéfique sur la différenciation de l'épithélium de la surface oculaire.

Au stade de séquelle sévère, une reconstruction de la surface oculaire par allogreffe de limbe puis kératoplastie peut être tentée. Le trichiasis et l'entropion cicatriciel peuvent être améliorés chirurgicalement.

Réaction du greffon contre l'hôte

Le traitement est avant tout un traitement immunosuppresseur systémique qui est du ressort des hématologues. La sécheresse oculaire doit être traitée comme un syndrome de Gougerot-Sjögren. Les collyres corticoïdes ont un effet limité sur la conjonctivite pseudomembraneuse. La ciclosporine en collyre peut être utile.

Conclusion

La pathologie immunitaire cornéenne est très diverse. Il s'agit de multiples tableaux cliniques, souvent graves.

Dans la plupart des cas, l'accalmie n'est obtenue qu'au prix d'une fibrose où le recours au traitement chirurgical est souvent indispensable.