

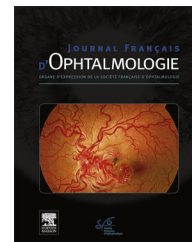


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Protonthérapie haute énergie des tumeurs extra-oculaires, kératite neurotrophique et conséquence fonctionnelle : une série de 3 cas

High energy proton therapy for extraocular tumors, neurotrophic keratitis and functional consequence: A series of 3 cases

F. Lebrun^{a,*}, P.-A. Marty^a, J.-C. Quintyn^a, J. Thariat,
H. Bailleul^b

^a Centre hospitalier universitaire de Caen-Normandie, avenue de la Côte-de-Nacre, 14033 Caen cedex 9, France

^b Hôpital privé de la Baie-d'Avranches, 50300 Avranches, France

^c Laboratoire de Physique Corpusculaire/IN2P3-CNRS UMR 6534-ARCHADE, Unicaen-Université de Normandie, Centre François-Baclesse, 14000 Caen, France.

Reçu le 16 octobre 2022 ; accepté le 4 février 2023

MOTS CLÉS

Cancer ;
Cornée ;
Kératite
neurotrophique ;
Protonthérapie ;
Ulcération cornéenne

Résumé

Introduction. – La protonthérapie haute énergie (PHE) est une forme de radiothérapie utilisant des protons pour des tumeurs extra-oculaires. Ses propriétés balistiques sont théoriquement avantageuses mais l'impact réel sur les tissus avoisinants optiques lors des irradiations cérébrales et ORL est peu documenté. Nous décrivons trois patients consécutifs ayant eu une atteinte cornéenne consécutive à cette irradiation.

Matériel/méthode. – La kératite neurotrophique (KN) post-protonthérapie était définie comme une hypo/anesthésie cornéenne responsable d'une altération de la trophicité cornéenne, et gradée selon la classification de Mackie, dans le cadre d'un protocole de suivi ophtalmologique prospectif pour tous les patients ayant des tumeurs extra-oculaires et traités par PHE.

Résultats. – Parmi 193 patients traités par PHE entre 2018 et 2021 pour tumeur extra-oculaire, trois patients ont présenté une kératite neurotrophique grave, soit 1,6 % des patients traités. Selon la classification de Mackie, les trois patients ont manifesté une KN de grade 3 moins d'un

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : florian1200@hotmail.fr (F. Lebrun).

<https://doi.org/10.1016/j.jfo.2023.02.023>

0181-5512/© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

t an après la fin de leur traitement par PHE. Ces trois derniers ont eu une greffe de membrane amniotique. Les trois patients ont été mis sous collyre de sérum autologue. Deux des trois patients ont dû être éviscérés. La dose à la cornée était supérieure à 50 Gray (Gy). *Relative biological effectiveness* (RBE) dans les trois cas.

Discussion. – Le diagnostic et l'origine étiologique de ces kératites neurotrophiques sont souvent difficiles à établir. Dans ces cas, l'imputabilité de la radiothérapie, ici par protonthérapie, dans l'apparition de kératites neurotrophiques était plausible à l'étude des dosimétries des patients, tous atteints de tumeurs antérieures de mauvais pronostic nécessitant de fortes doses tumoricides.

Conclusion. – De nouvelles études pour établir l'impact de la protonthérapie sur la sensibilité cornéenne seraient nécessaires. Cependant ce retour d'expérience et la prise en charge pluridisciplinaire des tumeurs peuvent permettre de limiter le risque d'observer certaines complications de la radiothérapie. Un diagnostic précoce permet une prise en charge adaptée et pourrait possiblement minimiser les complications oculaires anatomiques et fonctionnelles de la kératite neurotrophique.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Cancer;
Cornea;
Neurotrophic
keratitis;
Proton therapy;
Corneal ulceration

Summary

Introduction. – High energy proton therapy (HEP) is a form of radiation therapy using protons for extraocular tumors. Its ballistic properties are theoretically advantageous, but the real impact on the surrounding ocular tissues during cerebral and ENT irradiation is poorly documented. We describe three consecutive patients with corneal damage following such irradiation.

Materials/methods. – Post-proton therapy neurotrophic keratitis (NK) is defined as corneal hypo/anesthesia responsible for an alteration of corneal trophicity and graded according to the Mackie classification, in terms of a prospective ophthalmological follow-up protocol for all patients with extraocular tumors treated with HEP.

Results. – Among 193 patients treated with HEP between 2018 and 2021 for extraocular tumors, three patients developed severe neurotrophic keratitis, i.e. 1.6% of treated patients. According to the Mackie classification, the three patients showed grade 3 NK less than one year after the conclusion of their HEP. These three patients underwent amniotic membrane grafting. They were placed on autologous serum eye drops. Two of the three patients had to be eviscerated. The dose to the cornea was greater than 50 Gray (Gy). *Relative biological effectiveness* (RBE) in the three cases.

Discussion. – The diagnosis and etiological origin of neurotrophic keratitis are often difficult to establish. In these cases, the imputability of radiation therapy, proton therapy in our cases, in the development of neurotrophic keratitis was plausible based on the dosimetry of the patients, all of whom had anterior tumors with a poor prognosis requiring high tumoricidal doses.

Conclusion. – Further studies to establish the impact of proton therapy on corneal sensitivity are necessary. However, this feedback and the multidisciplinary management of tumors can help to limit the risk of some complications of radiation therapy. Early diagnosis allows for appropriate management and could possibly minimize the anatomical and functional ocular complications of neurotrophic keratitis.

© 2023 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La protonthérapie est une forme de radiothérapie née pendant les années 1950. Il existe plus de 100 centres de protonthérapie dans le monde, dont 3 en France à Orsay, Nice et Caen [1]. Comme pour toute radiothérapie, l'effet du rayonnement engendre la mort des cellules tumorales par dégradation de leur acide désoxyribonucléique (ADN), soit par lésion directe, soit par création de radi-

caux libres provoquant des ruptures de la chaîne d'ADN [2].

L'intérêt de la protonthérapie par rapport aux autres types de radiothérapie est d'utiliser les propriétés balistiques spécifiques des faisceaux de protons (sous-tendus par le pic de Bragg) pour déposer plus précisément la dose d'irradiation dans les tumeurs tout en protégeant les organes sensibles avoisinants [3]. Entre 1991 et 2018 en France, chez l'adulte, les localisations traitées par pro-

tonthérapie étaient de 78 % ophtalmologiques, 18 % cervico-faciales et 3 % cérébrales [1], soit 99 % des irradiations par protonthérapie étant situées à proximité du système oculaire.

La protonthérapie peut être à l'origine de différents effets secondaires sur la surface oculaire et ses annexes [4–8] :

- paupière : madarose, trichiasis, distichiasis, xérosis du bord libre, atrophie et dépigmentation cutanée, télangiectasies, ectropion/entropion, dysfonction des glandes de Meibomius par atrophie aboutissant à une réduction de la couche lipidique du film lacrymal induisant une sécheresse de type évaporative ;
- glande lacrymale : xérophtalmie induisant une sécheresse de type sécrétoire ;
- voie lacrymale : fibrose ou obstruction des points lacrymaux et canalicules aboutissant à un épiphora ;
- conjonctive : hyperhémie conjonctivale, chémosis, télangiectasies, sécheresse oculaire (par altération des cellules conjonctivales à gobelet responsables de la sécrétion de la phase muqueuse du film lacrymal et des glandes lacrymales accessoires de Wolfring et Krause responsables de la phase aqueuse), raccourcissement des fornix, ulcère voire nécrose conjonctivale, kératinisation, métaplasie conjonctivale ;
- cornée : kératites ponctuées, œdème de cornée, hypo/anesthésie cornéenne, ulcères cornéens, insuffisance limbique, kératinisation.

La kératite neurotrophique est définie par l'apparition d'une atteinte cornéenne avec hypo ou anesthésie cornéenne. Cette altération de l'innervation sensorielle entraîne une réduction du réflexe lacrymal, une diminution de la vitalité, du métabolisme et de la mitose des cellules épithéliales, engendrant une déficience de la réparation épithéliale, des œdèmes cornéens, une perte de microvillosités épithéliales et développement anormal de la lame basale cornéenne, démontré sur un modèle animal par Sigelman en 1954 [9]. Dua H.S. proposa en 2018 de définir la kératopathie neurotrophique comme « une maladie liée à des altérations des nerfs cornéens entraînant une altération de la fonction sensorielle et trophique avec pour conséquence une dégradation de l'épithélium cornéen, affectant la santé et l'intégrité du film lacrymal, de l'épithélium et du stroma » [10].

Une kératite neurotrophique peut être l'expression de maladies systémiques ou oculaires diverses résultant d'une atteinte du cinquième nerf crânien. Les causes les plus fréquentes de perte de sensibilité cornéenne sont la kératite herpétique, les brûlures cornéennes chimiques, l'utilisation à long terme de lentilles de contact, les chirurgies cornéennes (chirurgie réfractive), les chirurgies des névralgies du trijumeau [11], et les chirurgies de réduction des fractures maxillo-faciales [11,12]. Certaines maladies systémiques peuvent compromettre la fonction du trijumeau comme le diabète [11,13], la carence en vitamine A [11,14], la sclérose en plaques ou encore la lèpre [11]. L'utilisation à long terme de certains collyres (timolol, bétaxolol, sulfacétamide sodique, diclofénac) peut également entraîner une perte de la sensibilité cornéenne, tout comme l'abus d'anesthésiques topiques [11,15,16].

Malgré ses propriétés balistiques, la protonthérapie a certains effets secondaires de contiguïté à cette irradiation [17]. Si les effets de la protonthérapie oculaire sont bien documentés, ceux de la protonthérapie haute énergie (PHE) des tumeurs extra-oculaires sont peu décrits.

Nous rapportons l'apparition de kératites neurotrophiques post-protonthérapie, effet secondaire peu documenté.

Matériel et méthode

Les centres de soins de Caen (CHU et centre de lutte contre le cancer) ont collaboré dès l'initiation de la PHE a un protocole de suivi prospectif ophtalmologique chez les patients avant puis après la réalisation de la protonthérapie à 6 mois, 12 mois et 24 mois. Ce protocole vise à la détection précoce d'éventuels effets secondaires, permettant l'instauration, le cas échéant, d'un traitement spécialisé et l'optimisation de la planification de PHE pour les patients ultérieurs.

La kératite neurotrophique est définie par l'apparition d'une atteinte cornéenne associée à une hypo ou anesthésie cornéenne.

La kératite neurotrophique peut être classifiée en 3 stades selon Mackie [18] :

- stade 1 : hyperhémie conjonctivale, diminution de temps de rupture du film lacrymal ou *break-up time* (BUT), kératite ponctuée superficielle à la fluorescéine ;
- stade 2 : ulcération épithéliale persistante à bords arrondis ou ovalaires, kératite entourée d'une zone de fragilité épithéliale, œdème stromal, tyndall cellulaire et protéique en chambre antérieure, épaississement des bords de l'ulcère qui peuvent s'enrouler ;
- stade 3 : lyse stromale, perforation cornéenne.

La kératite ponctuée superficielle est également gradée selon la classification d'Oxford. Elle permet de quantifier la sévérité de l'atteinte de la surface oculaire en 6 stades, du grade 0 : 1 spot fluo-positif ou pas de prise de fluorescéine, puis la prise de fluorescéine est croissante du grade 1 jusqu'au grade 5 [19].

Résultats

Trois cas graves stade 3 de Mackie de kératites neurotrophiques post-protonthérapie ont été observés sur 193 patients traités par PHE entre 2018 et 2021 pour une tumeur extra-oculaire, soit 1,6 % des patients traités.

Dans un premier temps, nous avons recueilli les données concernant la tumeur primitive, les différentes thérapies engagées et le protocole de protonthérapie mis en place pour nos trois patients (description carcinologique).

Dans un second temps, nous avons décrit l'examen clinique et paraclinique de l'atteinte cornéenne post-protonthérapie ; ainsi que les traitements engagés et le suivi de ces trois patients (description ophtalmologique).

Description carcinologique

Les caractéristiques des tumeurs traitées chez les trois patients ont été étudiées selon le sexe, la lésion primitive

Tableau 1 Description carcinologique des trois patients : sexe, lésion primitive, prise en charge chirurgicale, modalité de la protonthérapie.

Patient	Sexe	Cancer	Chirurgie	Protonthérapie		
				Nb de jours de traitement	Fractionnement	Dose totale
1	Masculin	Carcinome épidermoïde cutané palpébral supérieur droit avec envahissement osseux frontal	Exérèse tumorale avec marges saines en 2 temps emportant le toit de l'orbite, puis reconstruction par lambeau	52	33 fractions de 1,8 Gy	59,4 Gy
2	Féminin	Carcinome épidermoïde de la fosse nasale droite	(Radio-chimiothérapie exclusive)	63	40 fractions de 1,8 Gy	72 Gy
3	Masculin	Carcinome épidermoïde infiltrant de la fosse nasale gauche avec extension à la base du crâne et à la cavité orbitaire gauche	(Radio-chimiothérapie exclusive)	51	33 fractions de 2,18 Gy	70,01 Gy

Nb : nombre ; Gy : Gray.

et la thérapeutique médico-chirurgicale engagée d'un point de vue oncologique (Tableau 1).

Description ophtalmologique

Patient 1

Avant protonthérapie, l'examen ophtalmologique réalisé dans le cadre du protocole de suivi ophtalmologique d'un patient atteint d'un cancer cutané palpébral droit localement avancé opéré, montrait une acuité visuelle selon l'échelle de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS) à 72 œil droit et à 85 œil gauche. L'examen à la lampe à fente montrait une kératite ponctuée superficielle (KPS) centrale de l'œil droit, de grade Oxford II et une KPS inférieure œil gauche de grade Oxford I, une blépharite postérieure bilatérale, un ptosis prédominant sur l'œil droit, une malocclusion de l'œil droit. Les potentiels évoqués visuels (PEV) retrouvaient une altération diffuse bilatérale. Le champ visuel Métrovision Stat 30 mettait en évidence une atteinte du champ visuel supérieur prédominant sur l'œil droit en lien avec le ptosis. Les examens par tomographie par cohérence optique (OCT) étaient normaux. Le patient a été pris en charge par un traitement médicamenteux local avant la réalisation de la protonthérapie.

Il recevait 58,7 Gy.RBE sur l'œil droit et 17,0 Gy.RBE sur l'œil gauche.

Un mois après la fin de la protonthérapie, l'atteinte cornéenne s'aggravait avec l'apparition d'un ulcère cornéen droit et d'un amincissement cornéen associé à une anes-

thésie cornéenne droite (Fig. 1). Le diagnostic de kératite neurotrophique stade 2 de Mackie était posé au vu de la dégradation clinique et de la nouvelle symptomatologie. Un traitement local par larme artificielle et pommade vitamine A était instauré. Une tentative d'adaptation en lentille sclérale se soldait par un échec. Le patient évoluait un an plus tard vers une perforation cornéenne droite post-traumatique (stade 3 de Mackie) bouchée par l'épithélium et l'iris (Fig. 2) associée à une athalémie et à des décollements choroïdiens. Cette perforation nécessitait une greffe de membrane amniotique (GMA) cryoconservée *inlay* et *overlay* (Fig. 3). À la suite de la chute de la GMA *overlay*, une lentille thérapeutique était posée. Deux mois plus tard, il apparaissait une nouvelle perforation avec signe de Seidel en regard de la première GMA, une nouvelle GMA cryoconservée *inlay* et *overlay* était effectuée. L'acuité visuelle était réduite à une perception lumineuse à l'œil droit. Un traitement local par sérum autologue était mis en place. Des synéchies irido-cornéennes s'étaient également formées et engendraient une hypertonie oculaire résistante aux traitements hypotonisants médicamenteux, ayant motivé le recours à la réalisation d'un cyclo-affaiblissement au laser diode.

Patient 2

Avant protonthérapie, l'examen ophtalmologique d'une patiente atteinte d'un cancer sinonasal localement avancé était sans particularité, avec une acuité visuelle EDTRS à 72 œil droit et à 77 œil gauche. L'examen à la lampe à

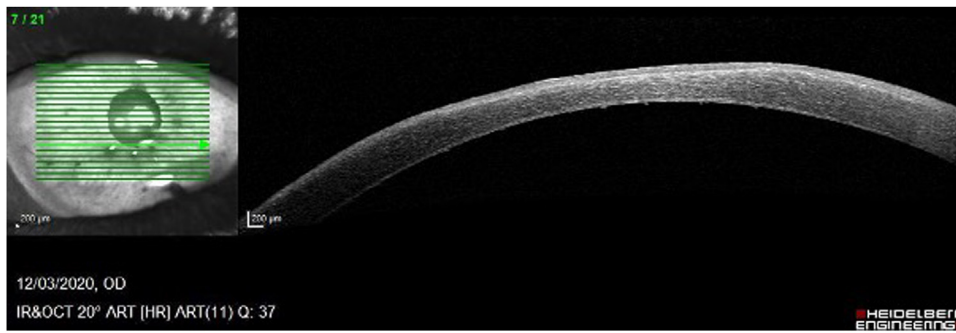


Figure 1. OCT de segment antérieur du patient 1 : amincissement cornéen.

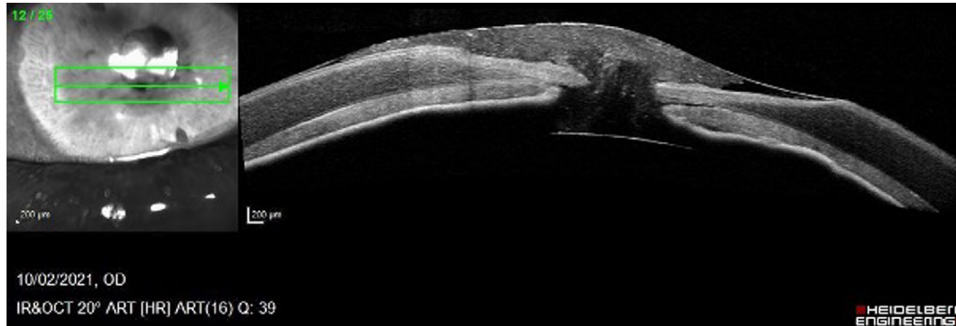


Figure 2. OCT de segment antérieur du patient 1 : perforation cornéenne bouchée par une prolifération épithéliale, iris au contact de la cornée, athalamie.

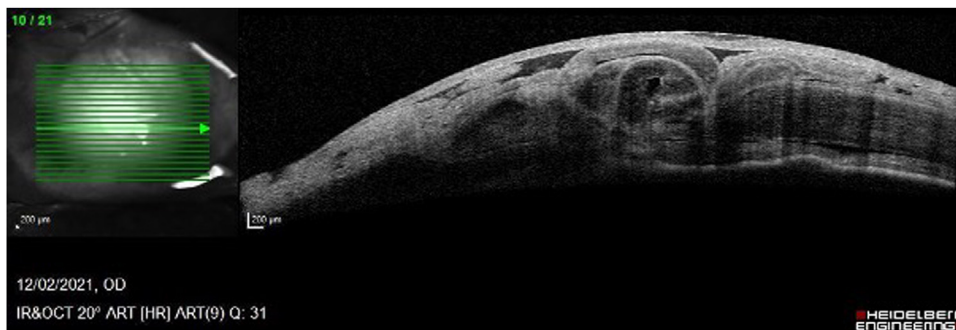


Figure 3. OCT de segment antérieur du patient 1 : greffe de membrane amniotique *inlay* et *overlay*.

fente était sans particularité. Le reste des examens étaient normaux.

Elle recevait 51,2 Gy_RBE sur l'œil droit et 32,3 Gy_RBE sur l'œil gauche.

Deux semaines après la fin de la protonthérapie, la patiente était prise en charge pour une ulcération cornéenne quasi-totale, une inflammation de la chambre antérieure, des synéchies irido-cristalliniennes, une sclérite nodulaire inféro-nasale de l'œil droit. L'atteinte oculaire était initialement étiquetée kérato-uvéite herpétique compliquée d'une sclérite. La patiente était traitée par valaciclovir per os 1000mg matin midi et soir, associée à de multiples injections sous-conjonctivales de dexaméthasone 4mg décalées de 48 heures, ainsi que par un traitement médicamenteux local. Par la suite, deux GMA cryoconservées *overlay* et *inlay* étaient réalisées devant l'absence de cicatrisation cornéenne mais se soldaient par un échec par non-intégration.

Le prélèvement cornéen à *Herpes simplex virus* (HSV) négatif et l'absence de réponse au traitement anti-herpétique avaient remis en question le diagnostic initial. Le diagnostic finalement retenu était celui de kératite neurotrophique post-protonthérapie stade 2 de Mackie. L'ulcération cornéenne associée à une insuffisance limbique, à une conjonctivalisation cornéenne limbique et à une hypertension oculaire sur séclusion pupillaire, nécessitaient une intervention chirurgicale associant iridectomie périphérique, synéchyolyse et GMA cryoconservée *inlay*, avec introduction de sérum autologue en collyre. La patiente évoluait finalement vers une perforation cornéenne (stade 3 de Mackie) avec incarceration irienne, prise en charge chirurgicalement par kératoplastie transfixiante bouchon associée à une GMA cryoconservée *overlay* et une injection intravitréenne d'antibiotique. Devant l'absence d'amélioration clinique et les douleurs de la patiente, il était convenu de la réalisation d'une éviscération oculaire droite. Il n'existait

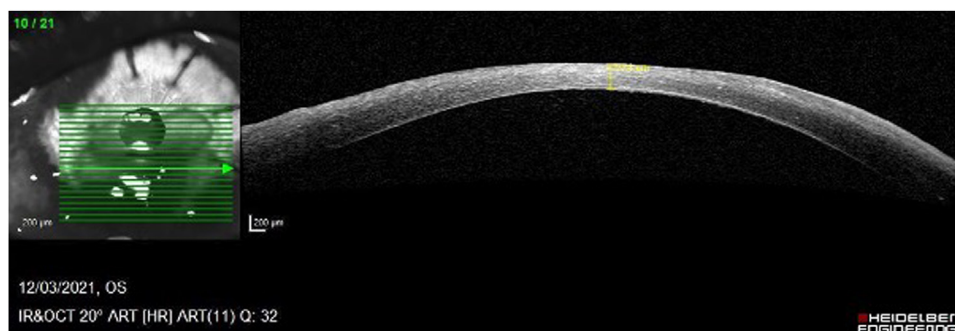


Figure 4. OCT de segment antérieur du patient 3 : amincissement cornéen, épaisseur cornéenne mesurée à 274 micromètres.

pas d'atteinte de l'œil gauche avec une acuité visuelle ETDRS à 71, un examen clinique sans particularité et des examens paracliniques normaux.

Patient 3

Avant protonthérapie, le patient présentait un envahissement orbitaire gauche d'une tumeur des fosses nasales engendrant un syndrome de compression orbitaire avec une cécité et une ophtalmoplégie de l'œil gauche. L'examen ophtalmologique montrait une acuité visuelle EDTRS à 87 œil droit. L'examen à la lampe à fente du segment antérieur est sans particularité œil gauche, le fond d'œil montrait un œdème papillaire gauche. Le champ visuel de l'œil droit retrouvait une atteinte supéro-nasale, celui de l'œil gauche était non réalisable.

Il recevait 68,7 Gy_RBE sur l'œil droit et de l'ordre de 60 Gy_RBE sur l'œil gauche.

Trois semaines après la fin de la protonthérapie, le patient présentait une ulcération cornéenne gauche prise en charge de manière locale par pommade vitamine A, agents mouillants, antiseptique et valaciclovir per os. Une première GMA cryoconservée *overlay* était effectuée face au retard de cicatrisation. Les prélèvements cornéens effectués étant revenus négatifs à HSV, un diagnostic de kératite neurotrophique était posé. Une seconde GMA cryoconservée *overlay* et *inlay* était effectuée face à la majoration de l'ulcération cornéenne. La mise en place d'une lentille sclérale était refusée par le patient. Devant l'absence de cicatrisation et l'amincissement cornéen (Fig. 4), le patient était mis sous sérum autologue. En l'absence d'amélioration, une autogreffe de limbe associée à une GMA cryoconservée *overlay* (Fig. 5) était réalisée, permettant une cicatrisation initiale.

Quatre mois plus tard, apparaissait une descémétocèle pré-perforante (stade 3 de Mackie) (Fig. 6), ayant motivé la réalisation d'une GMA cryoconservée *overlay* et *inlay* à deux reprises sans franc succès. Devant l'absence d'amélioration clinique, le risque infectieux pour le patient et l'acuité visuelle (perception lumineuse négative) de l'œil gauche, il était décidé avec le patient de recourir à une éviscération oculaire gauche.

Le Tableau 2 résume l'acuité visuelle initiale, l'atteinte cornéenne selon la classification de Mackie, les méthodes de prise en charge instaurées ainsi que l'acuité visuelle finale des trois patients.

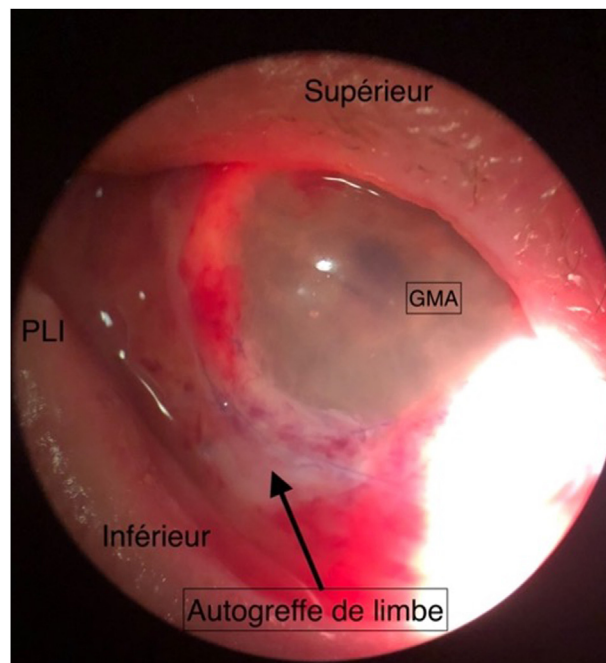


Figure 5. Photo en lampe à fente œil gauche du patient 3 : autogreffe limbique en postopératoire précoce et greffe de membrane amniotique *overlay* en place. PLI : point lacrymal inférieur

Discussion

Le diagnostic de kératite neurotrophique n'est pas toujours aisé, et une errance diagnostique a souvent lieu avec la nécessité d'éliminer une atteinte herpétique en premier lieu [11], comme pour les patients 2 et 3.

Du fait de l'altération de la sensibilité cornéenne, la surface cornéenne perd sa trophicité et est à l'origine d'une kératite neurotrophique. Cependant d'autres facteurs intriqués rentrent en compte dans la physiopathologie de cette atteinte cornéenne chez nos trois patients. Une sécheresse oculaire préexistante ou post-radique par atteinte des différents effecteurs (glande de Meibomius, glande lacrymale, cellules conjonctivales à gobelet, glandes lacrymales accessoires de Wolfring et Krause) des trois couches du film lacrymal peut s'installer et engendrer différentes lésions conjonctivo-cornéennes. De plus, l'apparition d'une insuffisance limbique post-radique par atteinte des cellules souches épithéliales, comme il en était le cas chez

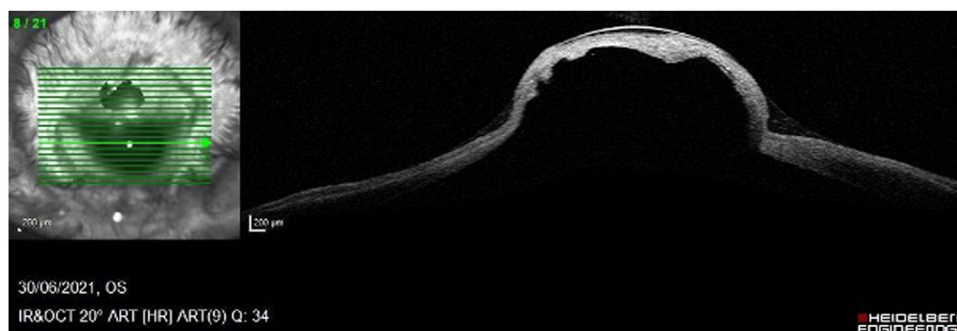


Figure 6. OCT de segment antérieur du patient 3 : descemétocèle pré-perforante.

Tableau 2 Description ophtalmologique des trois patients : sexe, l’acuité visuelle initiale, atteinte cornéenne selon la classification de Mackie, thérapeutiques engagées, acuité visuelle finale.

Patient	Sexe	Acuité visuelle initiale (EDTRS)		Stade de kératite neurotrophique selon Mackie	Thérapeutiques engagées	Acuité visuelle finale (EDTRS)	
		Œil droit	Œil gauche			Œil droit	Œil gauche
1	Masculin	72	85	Stade 3 œil droit	Larme artificielle Pommade vitamine A GMA Lentille thérapeutique	PL+	85
2	Féminin	72	77	Stade 3 œil droit	Sérum autologue Larme artificielle Pommade vitamine A GMA Sérum autologue Kératoplastie transfixiante bouchon	/	71
3	Masculin	87	PL-	Stade 3 œil gauche	Éviscération Larme artificielle Pommade vitamine A GMA Sérum autologue Autogreffe de limbe Éviscération	90	/

PL : perception lumineuse ; CLD : compte les doigts.

les patients 2 et 3, empêche la régénération des cellules épithéliales et donc la cicatrisation cornéenne. Différents effets secondaires post-protonthérapie et pathologies pré-existantes au niveau de la surface oculaire peuvent être intriqués, comme nos trois cas ont pu le démontrer. Il est nécessaire de prendre en charge toutes les composantes favorisant les atteintes oculaires post-radiques avant et après irradiation, notion illustrée dans cet article par le traitement avant irradiation d’une sécheresse oculaire pré-existante pour le patient 1 ou la réalisation d’une autogreffe limbique sur insuffisance limbique post-radique chez le patient 3.

Les étiologies de la kératite neurotrophique sont nombreuses [11], une cause radique est un diagnostic d’élimination et nécessite un interrogatoire et un examen minutieux. Cette étude de cas permet de mettre en exergue

une similitude de plusieurs cas dans un même contexte, ouvrant ainsi vers la nécessité d’études ultérieures sur ce sujet et d’une sensibilisation des équipes de radiothérapeutes si la causalité était établie.

Les patients évoqués ici avaient des tumeurs malignes antérieures nécessitant des doses tumoricides élevées de l’ordre de 60 Gy ou plus. La dose cornéenne était supérieure à 50 Gy_{RBE} dans les trois cas, ce qui rend l’imputabilité de la radiothérapie fort plausible [4,5,20–23].

Le recrutement des patients pour la PHE plutôt que d’autres techniques optimisées de radiothérapie est encore souvent biaisé avec un excès de tumeurs proches de tissus sains sensibles, comme les voies optiques. Les toxicités cornéennes peuvent être dramatiques et sont rares, assez mal connues des radiothérapeutes. Les cas présentés ici montrent la nécessité d’une excellente communication

interdisciplinaire. La balistique en PHE et fractionnement conventionnel devrait éviter autant que possible des faisceaux directs sur l'œil (entrée ou sortie) et suivre les contraintes de doses proposées pour la radiothérapie en photons par la radiothérapie par modulation d'intensité (*Intensity-modulated radiotherapy* – IMRT) [4,22].

Cette étude de cas a également permis de mettre en avant l'intérêt d'une prise en charge rapide de la kératite neurotrophique. En effet, les trois cas ont évolué vers la perforation cornéenne avec une perte fonctionnelle totale de l'œil et deux patients ont nécessité une prise en charge radicale par éviscération.

La tentative d'adaptation en lentille sclérale n'a pas été possible chez nos trois patients, cependant sa pratique est démontrée par de nombreux auteurs dont Schornack M. et al. qui évoquent l'intérêt des lentilles sclérales dans la prise en charge de nombreuses pathologies de surface [24]. Selon Witsberger E. et Schornack M. les lentilles sclérales dans le cadre de la kératite neurotrophique permettent parfois en première intention de réduire le besoin d'une intervention chirurgicale et améliorer la qualité de vie des patients atteints de kératite neurotrophique [25]. Cependant l'adaptation en lentille sclérale n'est pas toujours aisée, comme nous avons pu le voir avec nos trois patients. Il existe des barrières à une bonne adhésion thérapeutique. La manipulation que ce soit la pose ou l'ablation de la lentille n'est pas simple et nécessite un apprentissage. De plus, il existe un coût financier non négligeable à l'obtention de ces lentilles.

Tous nos patients ont été mis sous sérum autologue collyre, traitement également décrit par de nombreux auteurs dont Matsumoto et al. qui précisent que le sérum autologue contient des facteurs neurotrophiques pouvant restaurer l'intégrité épithéliale de la surface oculaire chez les patients atteints de kératite neurotrophique [26]. Cependant, cette thérapeutique est difficile à mettre en place avec la nécessité de prélèvements sanguins itératifs. L'accessibilité seulement en milieu hospitalier spécialisé diminue également l'adhésion thérapeutique.

Enfin, nous avons réalisé des greffes de membrane amniotique chez nos trois patients dont les atteintes étaient sévères, greffes ayant fait preuve de leur efficacité selon de nombreux auteurs surtout dans les atteintes sévères [10,27,28].

Il existe de nombreuses autres possibilités de prise en charge que ce soit médicale et chirurgicale non développées dans ces cas cliniques mais que Dua HS et al. développent [10]. D'un point de vue médical, il est aussi important de traiter l'inflammation concomitante en minimisant les irritants oculaires et les traitements conservés, de réduire l'inflammation par des corticoïdes locaux, de la ciclosporine topique, ainsi que de traiter les problèmes de surface oculaire simultanés (surinfection, dysfonctionnement des glandes de Meibomius...). L'utilisation de substituts lacrymaux par des lubrifiants oculaires de différentes compositions est la base de la prise en charge initiale. Il est également possible d'introduire devant l'aggravation de la symptomatologie un collyre au sérum autologue, déjà évoqué, mais aussi des collyres au plasma riche en plaquettes, au sérum allogénique, ou encore au sérum de cordon ombilical humain. En ce qui concerne la prévention de la perte de tissu stromal, il est évoqué d'utiliser des inhi-

biteurs des métalloprotéinases matricielles (tétracyclines orales et acétylcystéine topique). L'utilisation d'agents biologiques est en pleine essor, comme le recombinant *human nerve growth factor* (rhNGF), dont le cenegermin (betaNGF) qui est le premier traitement biologique autorisé en Europe dans cette indication spécifique de kératite neurotrophique [10]. L'efficacité et la sécurité du cenegermin ont été évaluées positivement dans deux études cliniques une en Europe [29] et l'autre aux États-Unis [30]. Cependant ce traitement n'est pas remboursé et son prix important est un facteur limitant d'accès pour nombre de patient.

Ils décrivent également certaines interventions non chirurgicales, comme l'occlusion palpébrale non chirurgicale, l'occlusion des points lacrymaux par des bouchons lacrymaux, la pose de lentille de contact thérapeutique (hydrogels de silicone, rigides perméables aux gaz) et également des lentilles de contact doublées d'un disque de membrane amniotique.

Pour finir d'un point de vue chirurgical, ils exposent la possibilité d'occlure de manière permanente les points lacrymaux. On peut également considérer la réalisation d'une tarsorrhaphie, considérée comme le gold standard dans le traitement des kératites neurotrophiques dans de nombreux centres. Le débridement des bords de l'ulcère pour favoriser la cicatrisation est une prise en charge chirurgicale décrite. La greffe de membrane amniotique *inlay* et/ou *overlay* est souvent réalisée pour combler certain défaut et favoriser la cicatrisation. Les membranes peuvent être fraîches, cryoconservées, lyophilisées ou séchées sous vide [10]. Certaines études ont comparé ces différentes membranes amniotiques. Rodriguez-Ares M.T. et al. décrivent une préservation de la structure histologique de la membrane amniotique lyophilisée, bien qu'elle soit plus altérée que la membrane amniotique cryoconservée. De plus, ils ont montré que la lyophilisation semble être plus délétère pour la conservation des facteurs de croissance par rapport à la cryoconservation [31]. Allen C.L. et al. ont montré que les lyoprotecteurs saccharidiques tréhalose et raffinose améliorent la qualité de la membrane amniotique lyophilisée en maintenant ses propriétés structurales et biochimiques sur de longues périodes et déclarent que l'utilisation d'une membrane amniotique lyophilisée optimisée est plus efficace que la membrane amniotique cryoconservée [32]. Connon C.J. et al. évoquent que la membrane amniotique lyophilisée offre un niveau de transparence accru par rapport à la membrane amniotique cryoconservée [33]. Il existe donc différentes méthodes de conservation, avec des modifications des caractéristiques intrinsèques de la membrane amniotique propre à chaque méthode de conservation. Mais il semblerait que les greffes de membrane amniotique fonctionnent principalement comme matrice et non grâce à des cellules fonctionnelles transplantées, ainsi la viabilité des composants tissulaires de la membrane amniotique ne serait pas essentielle pour son efficacité biologique [28,34].

En cas de perforation cornéenne, l'utilisation d'adhésifs tissulaires peut être intéressante sous forme synthétique (colle cyanoacrylate) ou biologique (colle de fibrine), associée à l'application d'une lentille de contact thérapeutique ou à une GMA. Dans les formes gravissimes de la pathologie la réalisation d'un recouvrement conjonctival (total, partiel, en pont) ou d'une greffe de cornée peuvent être effectués.

Il existe également la neurotisation directe de la cornée à l'aide des branches supraorbitales et supratrochléaires controlatérales de la division ophtalmique du nerf trijumeau dans le but de restaurer la sensibilité cornéenne [10].

Une combinaison de ces différents moyens thérapeutiques doit être modulée en fonction de l'atteinte cornéenne des patients et de leur volonté d'engagement thérapeutique.

Conclusion

Cette série de cas fait ressortir une nouvelle problématique dans le cadre du suivi des patients post-protonthérapie extra-oculaire, avec une possible atteinte de la sensibilité et trophicité cornéennes. Elle rappelle également l'intérêt d'une prise en charge efficace et rapide d'une kératite neurotrophique. On peut donc réfléchir à la réalisation d'études futures pour démontrer de manière scientifique d'un lien de causalité entre protonthérapie et diminution de la sensibilité cornéenne menant in fine aux différents stades de kératite neurotrophique selon la classification de Mackie [18]. Étant d'un intérêt particulier pour les patients, la réalisation d'un dépistage précoce avant même la survenue d'une atteinte cornéenne délabrante semble être un élément primordial. Une prise en charge pluridisciplinaire et la sensibilisation de nos confrères radiothérapeutes semblent indispensables. Le développement d'une coordination de soins avec l'équipe de radiothérapie semble primordial dans le but de détecter au plus tôt l'apparition d'atteintes ophtalmologiques post-protonthérapie et d'initier de manière précoce une thérapeutique adaptée ainsi qu'un suivi efficace.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Dendale R, Thariat J, Doyen J, Balosso J, Stefan D, Bolle S, et al. État des lieux de la protonthérapie en France en 2019. *Cancer Radiother* 2019;23:617–24.
- [2] Ferrand R. La protonthérapie, technique de pointe à l'interface entre la physique et la médecine. *Reflète Phys* 2011;26:4–9.
- [3] Mazal A, Delacroix S, Arianer J, Clapier F, Nauraye C, Louis M, et al. La protonthérapie : bases physiques et technologiques. *Bull Cancer Radiother* 1996;83:230–46.
- [4] Thariat J, Martel A, Matet A, Loria O, Kodjikian L, Nguyen AM, et al. Non-cancer effects following ionizing irradiation involving the eye and orbit. *Cancers* 2022;14:1194.
- [5] Marchand V, Dendale R. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'œil. *Cancer Radiother* 2010;14:277–83.
- [6] Durkin SR, Roos D, Higgs B, Casson RJ, Selva D. Ophthalmic and adnexal complications of radiotherapy. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;85:240–50.
- [7] Nuzzi R, Trossarello M, Bartoncini S, Marolo P, Franco P, Mantovani C, et al. Ocular complications after radiation therapy: an observational study. *Oph* 2020;14:3153–66.
- [8] Mendez CA, Singh AD. Radiation therapy: anterior segment complications. *Dev Ophthalmol* 2013;52:102–13.

- [9] Sigelman S, Friedenwald JS. Mitotic and wound-healing activities of the corneal epithelium. *AMA Arch Ophthalmol* 1954;52:46–57.
- [10] Dua HS, Said DG, Messmer EM, Rolando M, Benitez-del-Castillo JM, Hossain PN, et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res* 2018;66:107–31.
- [11] Semeraro F, Forbice E, Romano V, Angi M, Romano MR, Filippelli ME, et al. Neurotrophic keratitis. *Ophthalmologica* 2014;231:191–7.
- [12] Lanigan DT, Romanchuk K, Olson CK. Ophthalmic complications associated with orthognathic surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:480–94.
- [13] Hyndiuk RA, Kazarian EL, Schultz RO, Seideman S. Neurotrophic corneal ulcers in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1977;95:2193–6.
- [14] Smith J, Steinemann TL. Vitamin A deficiency and the eye. *Int Ophthalmol Clin* 2000;40:83–91.
- [15] Kahook MY, Ammar DA. In vitro toxicity of topical ocular prostaglandin analogies and preservatives on corneal epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:259–63.
- [16] Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and soFZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Therapy* 2010;27:837–45.
- [17] Doyen J, Bondiau PY, Benezery K, Thariat J, Vidal M, Gérard A, et al. Indications et résultats de la protonthérapie dans le traitement des cancers. *Cancer Radiother* 2016;20:513–8.
- [18] Mackie I. Neuroparalytic keratitis. In: Fraunfelder F, Roy FH, Meyer SM, editors. *Current ocular therapy*. 4 ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p. 452–4.
- [19] Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640–50.
- [20] Barabino S, Raghavan A, Loeffler J, Dana R. Radiotherapy-induced ocular surface disease. *Cornea* 2005;24:909–14.
- [21] Ingraham HJ, Donnenfeld ED, Abramson DH. Effects of ionizing radiation on the conjunctiva, cornea, and lens. In: Sagerman RH, Alberti WE, editors. *Radiotherapy of intraocular and orbital tumors*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2003. p. 201–11.
- [22] Thariat J, Racadot S, Pointreau Y, Boisselier P, Grange JD, Graff P, et al. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aérodigestives supérieures : dose de tolérance de l'œil et des voies optiques. *Cancer Radiother* 2016;20:467–74.
- [23] Elghazi T, Omor Y, Hafidi Z, Eljai A, Elmoize Z, Afif M, et al. Complication inhabituelle de la radiothérapie : la perforation cornéenne : à propos d'un cas. *Pan Afr Med J* 2016;25:64.
- [24] Schornack MM, Pyle J, Patel SV. Scleral lenses in the management of ocular surface disease. *Ophthalmology* 2014;121:1398–405.
- [25] Witsberger E, Schornack M. Scleral lens use in neurotrophic keratopathy: a review of current concepts and practice. *Eye Contact Lens* 2021;47:144–8.
- [26] Matsumoto Y. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology* 2004;111:1115–20.
- [27] Azuara-Blanco A, Pillai CT, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. *Br J Ophthalmol* 1999;83:399–402.
- [28] Dua HS, Gomes JAP, King AJ, Maharajan VS. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2004;49:51–77.
- [29] Bonini S, Lambiase A, Rama P, Sinigaglia F, Allegretti M, Chao W, et al. Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 2018;125:1332–43.
- [30] Pflugfelder SC, Massaro-Giordano M, Perez VL, Hamrah P, Deng SX, Espandar L, et al. Topical recombinant human nerve growth

- factor (cenegermin) for neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology* 2020;127:14–26.
- [31] Rodríguez-Ares MT, López-Valladares MJ, Touriño R, Vieites B, Gude F, Silva MT, et al. Effects of lyophilization on human amniotic membrane. *Acta Ophthalmol* 2009;87:396–403.
- [32] Allen CL, Clare G, Stewart EA, Branch MJ, McIntosh OD, Dadhwal M, et al. Augmented dried versus cryopreserved amniotic membrane as an ocular surface dressing. *PLoS One* 2013;8:e78441.
- [33] Cannon CJ, Douth J, Chen B, Hopkinson A, Mehta JS, Nakamura T, et al. The variation in transparency of amniotic membrane used in ocular surface regeneration. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1057–61.
- [34] Kruse FE, Jousseaume AM, Rohrschneider K, You L, Sinn B, Baumann J, et al. Cryopreserved human amniotic membrane for ocular surface reconstruction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:68–75.