

La surface oculaire du diabétique

Pr Antoine Rousseau MD, PhD

Service d'Ophthalmologie, CHU de Bicêtre / CHNO des XV-XX

OPHTARA, SFG, EGS



Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Conflits d'intérêt

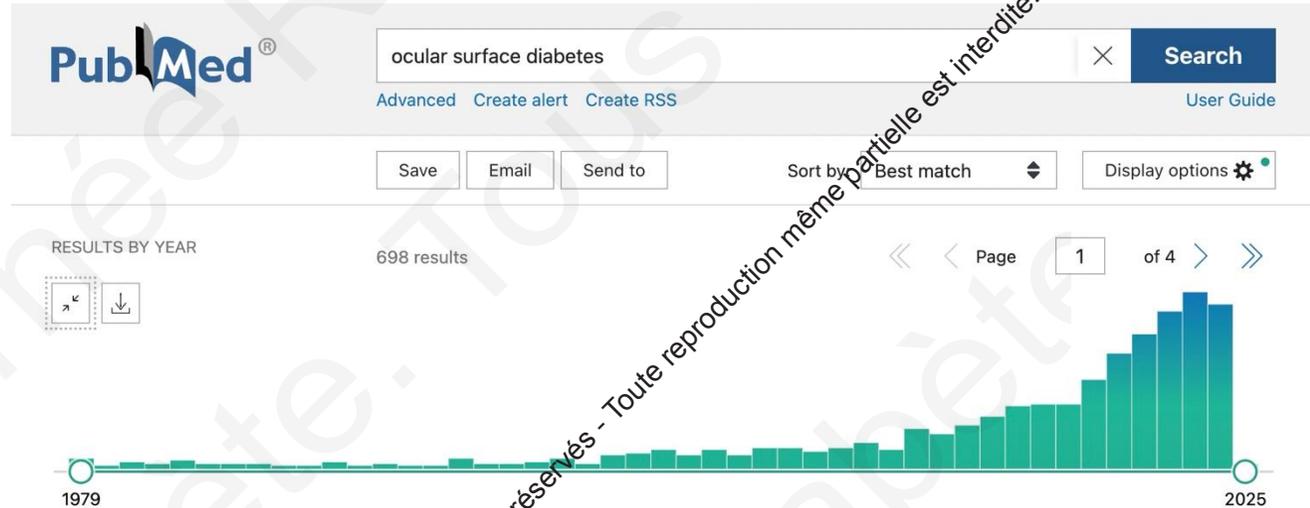
- Santen
- Glaukos
- Abbvie
- Thea
- Horus Pharma
- Bausch & Lomb

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

La surface oculaire dans le diabète : secondaire ?

...Mais surface oculaire dans le diabète devient « un hot topic »



Review

The ocular surface and diabetes, the other 21st Century epidemic

Yashan Bu^a, Kendrick Co Shih^a, Louis Tong^{b,c,d,e,*}

Le diabète dans l'œil, c'est surtout ça...

L'autre épidémie du 21^{ème} siècle ?

Diabète et surface oculaire : les pionniers

Étude des atteintes de la surface oculaire chez les patients diabétiques

C. Creuzot-Garcher (1), P.O. Lafontaine (1), O. Gualino (1), P. d'Athis (2), J.-M. Petit (3), A. Bron (1)



Results: Twelve healthy patients were compared to 48 diabetics. The Schirmer test value, BUT, and fluorescein and lissamine green impregnations were significantly modified in diabetics compared to controls ($p < 0.0001$), with no relation to the duration of the disease or metabolic control. The mean corneal sensitivity was significantly lower in diabetic patients ($p < 0.01$), diabetics with peripheral neuropathy ($p = 0.00008$), and diabetics with preproliferative retinopathy ($p = 0.0003$). Tear function parameters were more frequently altered in patients presenting preproliferative retinopathy and peripheral neuropathy ($p < 0.001$).

Sécheresse oculaire et diabète : physiopath

Hyperglycémie

Tox cellules caliciformes

Tox glandes meibomiennes

Tox nerfs cornéens

Altération microbiote

↘ ancrage du film lacrymal
↘ des défenses immunitaires

Instabilité lacrymale

↘ sécrétion lacrymale
- Hyperosmolarité
- Troubles trophiques

Inflammation
+
cercle vicieux

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Diabète et nerfs cornéens : la kératopathie diabétique

Diabetic keratopathy

- Decreased corneal sensitivity
- Decreased blink reflex
- Delayed epithelial regeneration

Corneal *in vivo* confocal microscop

- Normal cornea
- Depletion of nerve fibers
- Increased nerve tortuosity
- Nerve beadings reduction

Central nervous system

Trigeminal ganglion

Nociceptors

Sensory nerves

Lacrimal sac

Lacrimal gland

Meibomian glands

External influences (cold, wind, dry air...)

Tear film instability

Research Paper
The advanced glycation end-products (AGEs)/ROS/NLRP3 inflammasome axis contributes to delayed diabetic corneal wound healing and nerve regeneration

Produits de glycation avancée

↓ densité nerveuse

↓ sensibilité cornéenne

↓ sécrétion lacrymale / clignement

Troubles trophiques

Sécheresse oculaire et diabète : phénotype

Sécheresse oculaire = signes objectifs + symptômes subjectifs

CORNEA

Evaluation and comparison of subjective and objective anterior ocular surface damage in patients with type 2 diabetes mellitus and dry eye disease

Avez-vous vécu les situations suivantes au cours de la dernière semaine :

	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais
1) Yeux qui sont sensibles à la lumière ?	<input type="checkbox"/>				
2) Impression de sable dans les yeux ?	<input type="checkbox"/>				
3) Yeux douloureux ou irrités ?	<input type="checkbox"/>				
4) Vision floue ?	<input type="checkbox"/>				
5) Baisse de vision ?	<input type="checkbox"/>				

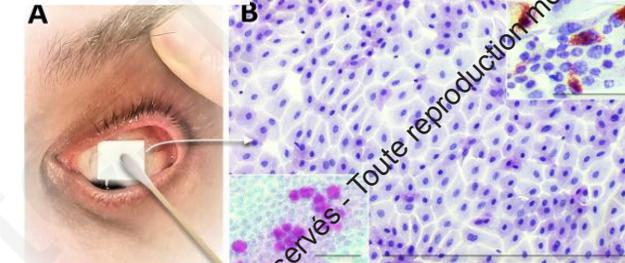
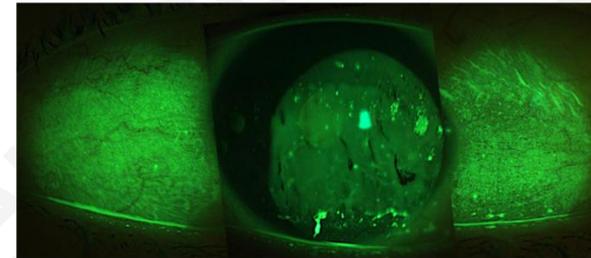
Avez-vous des problèmes oculaires qui vous ont gêné lors des tâches suivantes au cours de la dernière semaine :

	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	Non concerné
6) Lecture	<input type="checkbox"/>					
7) Conduite de nuit	<input type="checkbox"/>					
8) Travail sur ordinateur	<input type="checkbox"/>					
9) Regarder la télévision	<input type="checkbox"/>					

Avez-vous subi un inconfort oculaire dans les situations suivantes au cours de la dernière semaine :

	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	Non concerné
10) Conditions venteuses	<input type="checkbox"/>					
11) Lieu avec faible humidité (air très sec)	<input type="checkbox"/>					
12) Lieu avec air conditionné	<input type="checkbox"/>					

Panel	Staining pattern	Grade	Criteria
A		0	Equal to or less than panel A
B		I	Equal to or less than panel B, greater than A
C		II	Equal to or less than panel C, greater than B
D		III	Equal to or less than panel D, greater than C
E		IV	Equal to or less than panel E, greater than D
>E		V	Greater than panel E



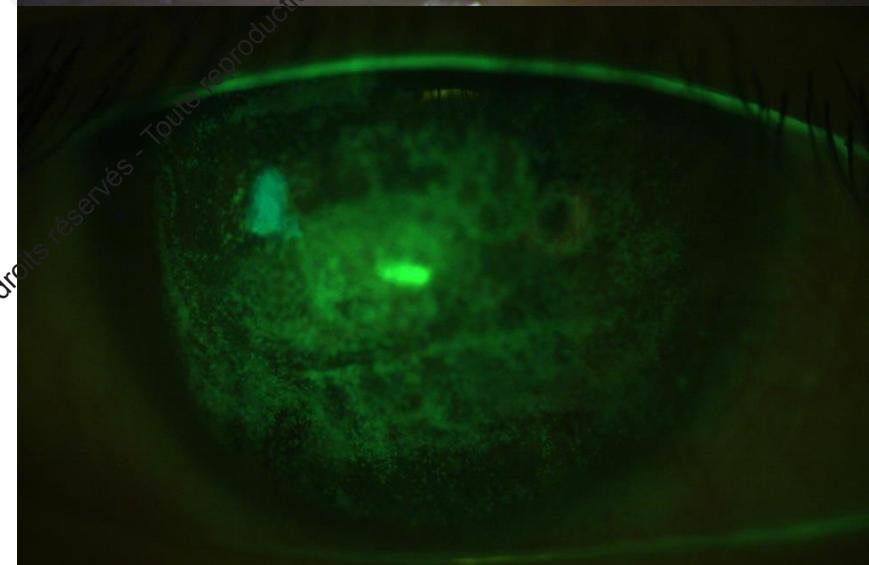
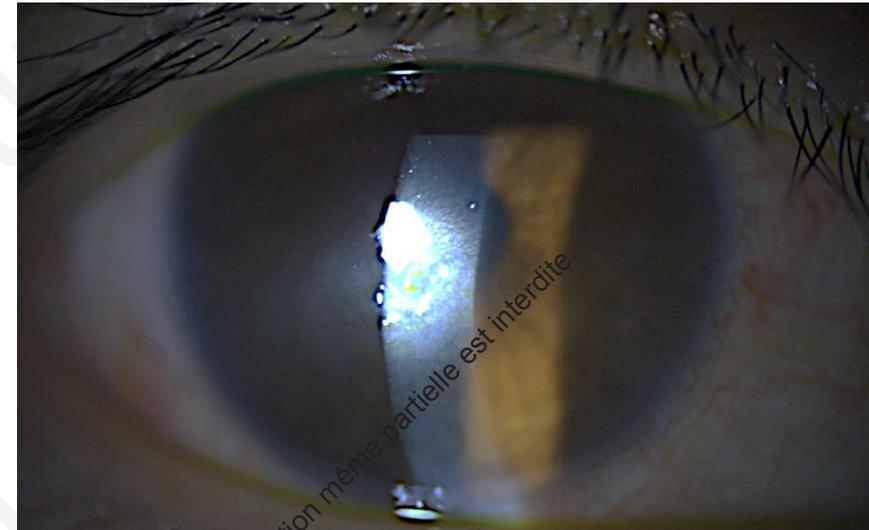
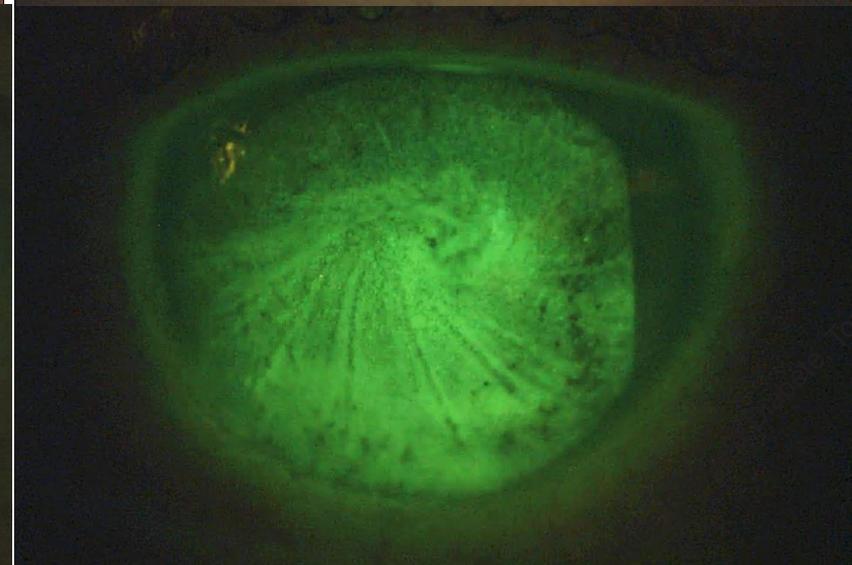
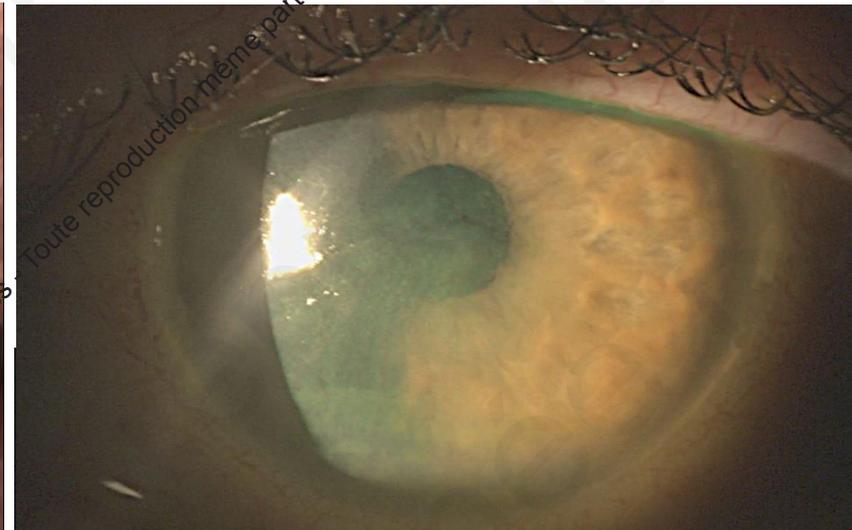
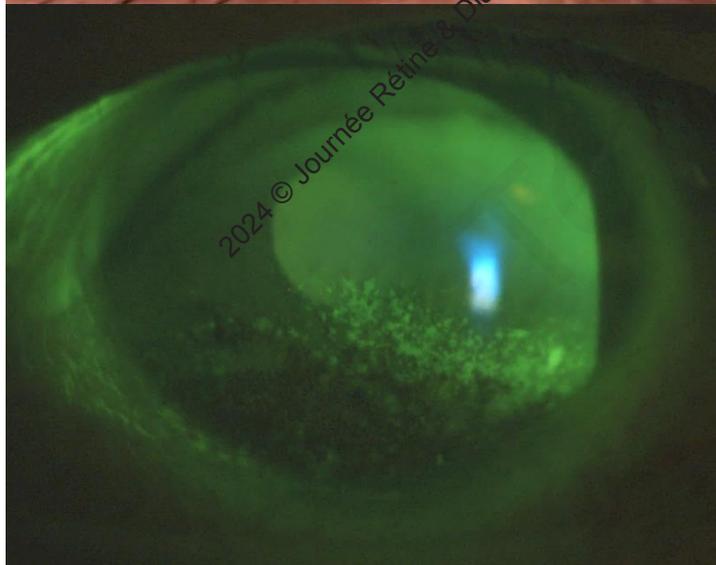
34 Patients diabétiques âgés de 65 ans vs contrôles appariés pour l'âge

OSDI, Schirmer, Oxford, impression conjonctivale

- **Schirmer** : plus bas chez les diabétiques
- **Oxford** : nettement supérieur chez les diabétiques
- **Métaplasie squameuse** chez 94% des diabétiques contre 29% des contrôles + bcp moins de cellules à mucus
- **OSDI** : plus importants chez les contrôles !

Sécheresse avec hyposécrétion + fréquente, + sévère... mais moins symptomatique

Sémiologie de la kératopathie diabétique



Clignement incomplet /
KPS centrale

Kératopathie en tourbillon

Ulcère neurotrophique

Diabète et microbiote de la surface oculaire

Review article

The ocular microbiome and microbiota and their effects on ocular surface pathophysiology and disorders



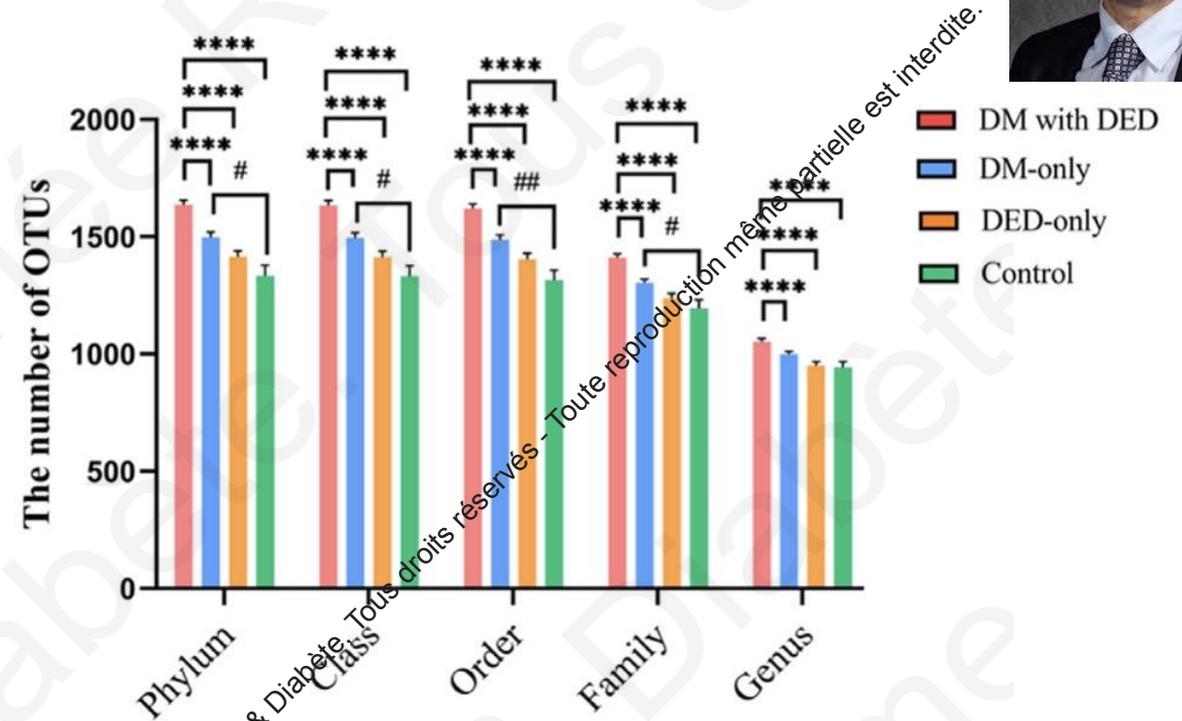
Immunology and Microbiology

Microbiological Characteristics of Ocular Surface Associated With Dry Eye in Children and Adolescents With Diabetes Mellitus

Immunology and Microbiology

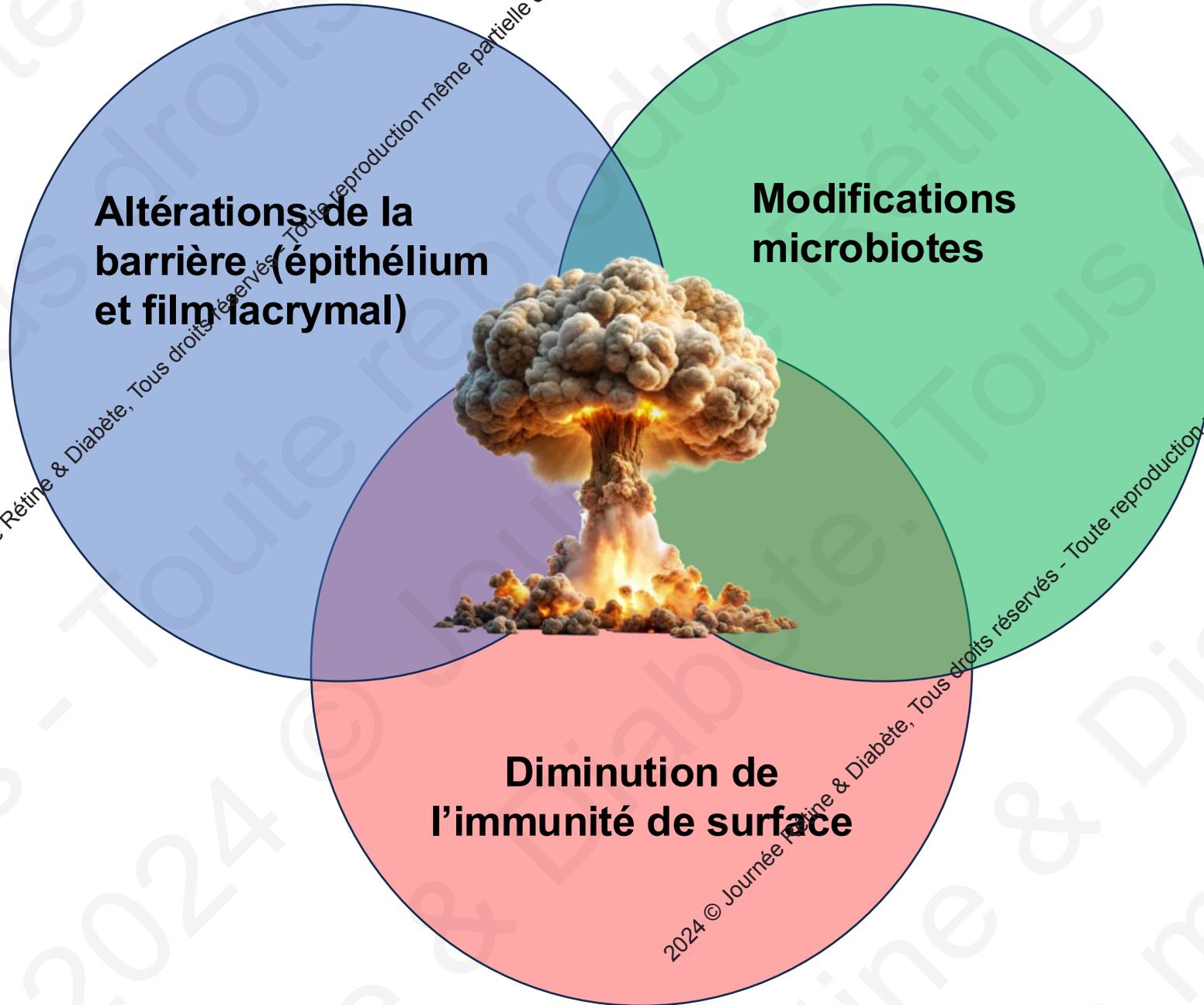
Ocular Surface Microbiota in Diabetic Patients With Dry Eye Disease

A



- ↗ la teneur en sucre des larmes
- ↗ croissance de la flore
- Composition ≠ selon le contrôle glycémique
- Espèces différentes des contrôles, potentiellement + de bactéries pathogènes
- Exacerbés en cas de sécheresse oculaire

Diabète et infections de la surface oculaire : le cocktail explosif



2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Diabète et infections de la surface oculaire

Diabetes and risk of acute infectious conjunctivitis— a population-based case-control study¹

Table 2 Unstratified and stratified crude and adjusted ORs for acute infectious conjunctivitis (AIC) according to presence of diabetes mellitus

	Crude OR* (95% CI)	Adjusted OR† (95% CI)
No diabetes	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)
Diabetes present		
Unstratified	1.28 (1.15–1.41)	1.24 (1.13–1.38)
Stratified by age group		
15–39 years	1.27 (0.95–1.69)	1.26 (0.95–1.69)
40–64 years	1.40 (1.18–1.65)	1.37 (1.15–1.62)
65–79 years	1.09 (0.91–1.30)	1.07 (0.89–1.28)
80+ years	1.40 (1.12–1.76)	1.38 (1.10–1.73)

Diabète : RRR 1,4 de conjonctivite infectieuse, à tout âge

Kruse et al. Diabetes Medicine, 2006



Evolving risk factors and antibiotic sensitivity patterns for microbial keratitis at a large county hospital

Table 1 Risk factors and corresponding visual outcome at first and last visits

Risk factors	Mean VA at first visit		Mean VA at last visit	
	Eyes, N (%)	VA logMar	Eyes, N (%)	VA logMar
Contact lens wearer	33 (34.4)	1.55	0.64	
Ocular trauma (closed globe)	19 (20)	1.66	0.57	
Diabetes mellitus	16 (16.7)	1.38	0.68	
Prior ocular surgery	13 (13.5)	0.70	0.86	
Ocular surface diseases	11 (11.5)	1.43	0.98	

Diabète : 3^{ème} facteur de risque d'abcès de cornée après lentilles et trauma

JAMA Ophthalmology, Original Investigation

Sociodemographic and Clinical Predictors of Prolonged Length of Corneal Ulcer Hospitalizations

Diabète : RRR 2 d'hospitalisation de > 4 jours pour abcès cornéens

Jin et al. BJO, 2017 Akosman et al. JAMA Ophthalmology, 2024



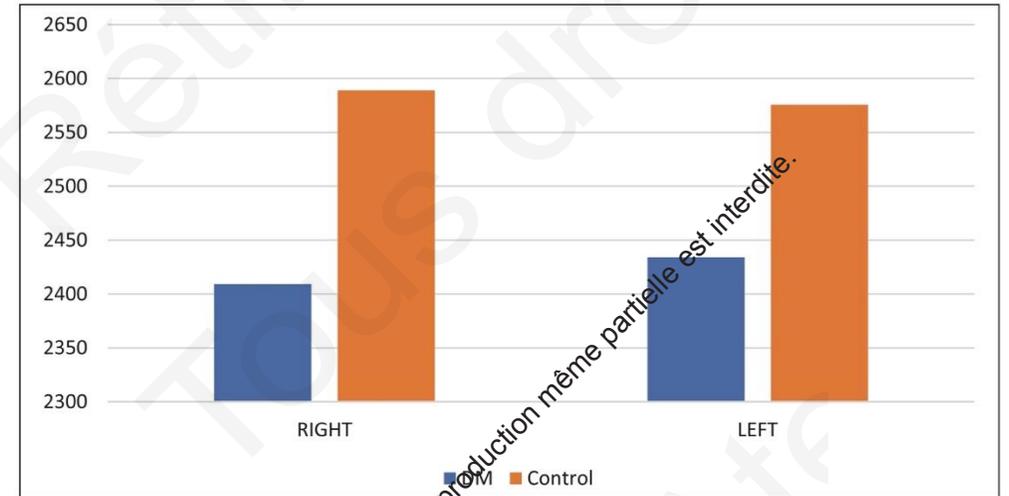
Diabète et endothélium cornéen

L'hyperglycémie de l'HA est toxique pour les cellules endothéliales



Original research article

Effects of diabetes duration and HgA1C level on corneal endothelial morphology



- Diminution densité endothéliale chez les diabétiques
- Corrélation négative entre sévérité de la RD et densité endothéliale
- Corrélation négative entre durée du diabète, HbA1C et densité endothéliale chez les diabétiques
- Œdème cornéen plus fréquent

Table 4. Distribution of specular microscopy measurements among NPDR and PDR patients.

	NPDR (n=25)	PDR (n=20)	p ^a
	Average ± SD (min-max)	Average ± SD (min-max)	
Right			
ECD	2508.4 ± 178.0 (2199–2903)	2285.6 ± 150.9 (2012–2522)	<0.001
SD	159.8 ± 24.0 (122–245)	181.6 ± 39.4 (116–248)	0.042 ^b
CV	39.7 ± 4.8 (32–53)	42.9 ± 4.7 (33–52)	0.030
6A	45.5 ± 6.0 (33–59)	43.6 ± 3.9 (35–49)	0.204
CCT	546.0 ± 31.6 (489–617)	539.8 ± 27.1 (504–610)	0.398 ^b
Left			
ECD	2543.2 ± 159.2 (2155–2896)	2297.9 ± 151.1 (2059–2641)	<0.001
SD	157.6 ± 16.1 (127–188)	175.0 ± 34.0 (109–233)	0.044
CV	39.8 ± 3.8 (33–49)	41.9 ± 5.5 (27–52)	0.148
6A	43.0 ± 6.8 (21–53)	45.0 ± 4.5 (35–53)	0.397 ^b
CCT	533.0 ± 31.0 (473–601)	536.6 ± 28.3 (492–618)	0.693

Atrogénie et surface oculaire du diabétique





Impact des IVT sur la surface oculaire

A prospective multicentre study of intravitreal injections and ocular surface in 219 patients: IVIS study

Mauvais à court terme

Evaluation le lendemain de l'IVT :
OSDI / NIBUT

Symptômes : sensation de corps étranger, brûlures oculaires, photophobie...

Instabilité du film lacrymal et kératoconjunctivite
+ que contrôles

Retentissement fonctionnel
: gêne visuelle / impact sur les activités

Ressenti subjectif des patients, d'autant plus négatif que :

- l'IVT est douloureuse
- qu'ils sont traités par anti-glaucomeux au long cours.

Pas si mal au long cours

Associations between Serial Intravitreal Injections and Dry Eye

Evaluation complète de la surface ≥ 1 mois après la dernière IVT d'anti VEGF chez des patients DMLA ayant reçu ≥ 2 IVTs anti-VEGF

Les IVT seraient bénéfiques sur inflammation, le film lacrymal et glandes de Meibomius !

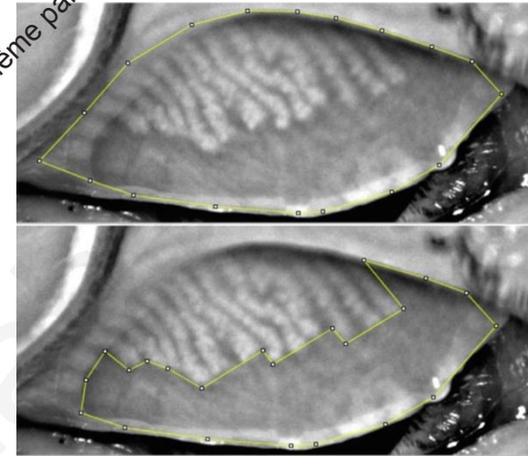


Figure 1. ImageJ-assisted meibomian gland (MG) atrophy analysis. The upper and lower photographs show gland and dropout areas, respectively.

- Antisepsie de la surface oculaire > régulation du microbiote
- Anti-VEGF > bénéfiques sur les télangiectasies palpébrales.
- Epithéliopathie cornéenne = rapidement résolutive

Effets de la PPR : 1) endolaser



Decreased Corneal Sensation and Subbasal Nerve Density, and Thinned Corneal Epithelium as a Result of 360-Degree Laser Retinopexy

Nacim Bouheraoua, MD,^{1,2,3,4*} Linda Hrarat, MD,^{1,*} Cameron F. Warsa, MD,¹ Jad Akesbi, MD,¹ Otman Sandali, MD,¹ Isabelle Goemaere, MS,¹ Taous Hamiche, MS,¹ Laurent Laroche, MD,^{1,2,3,4} Vincent Borderie, MD, PhD^{1,2,3,4}

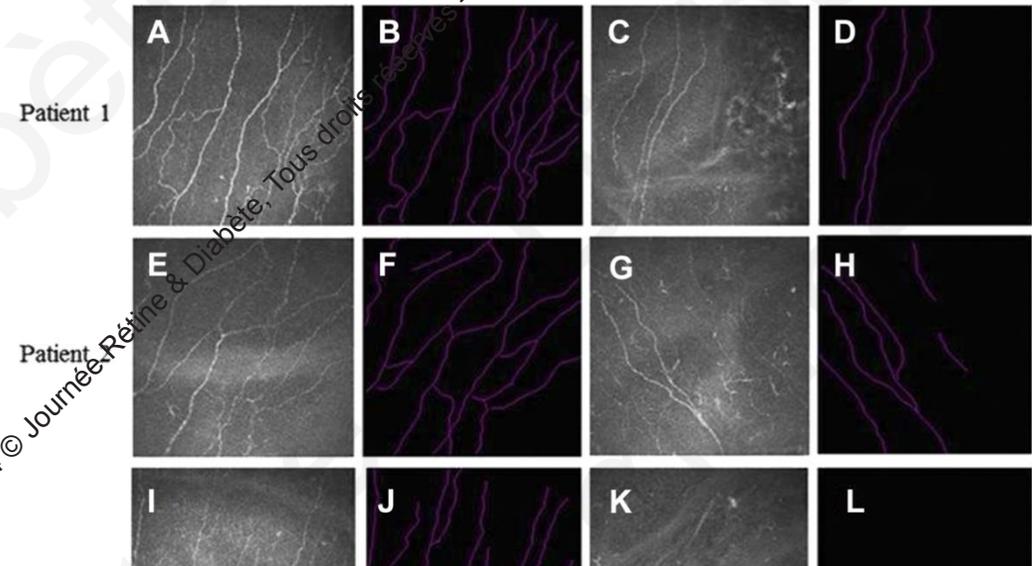
**15 V3V pour TM sans laser
vs 15 V3V pour DR avec rétinopexie 360°**

Groupe laser : diminution sensibilité cornéenne et densité nerveuse sous-basale

ENDOLASER > DOMMAGE DES NERFS



Figure 1. Panoramic view of the retina 6 months after pars plana vitrectomy. Preoperative (left) and 6 months postoperative (right).



et la PPR classique ???

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

The Ocular Surface

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jtos

Effects of Panretinal photocoagulation on the ocular surface and tear film

Noah M. Hodson, Cynthia C. Jiang, So Yeon Uhm, Jeong-Hyeon Sohn, Daniel A. Johnson, Ahmad Kheirkhah

Department of Ophthalmology, Long School of Medicine, UT Health San Antonio, San Antonio, TX, USA



33 yeux de 33 patients, pas de contrôle

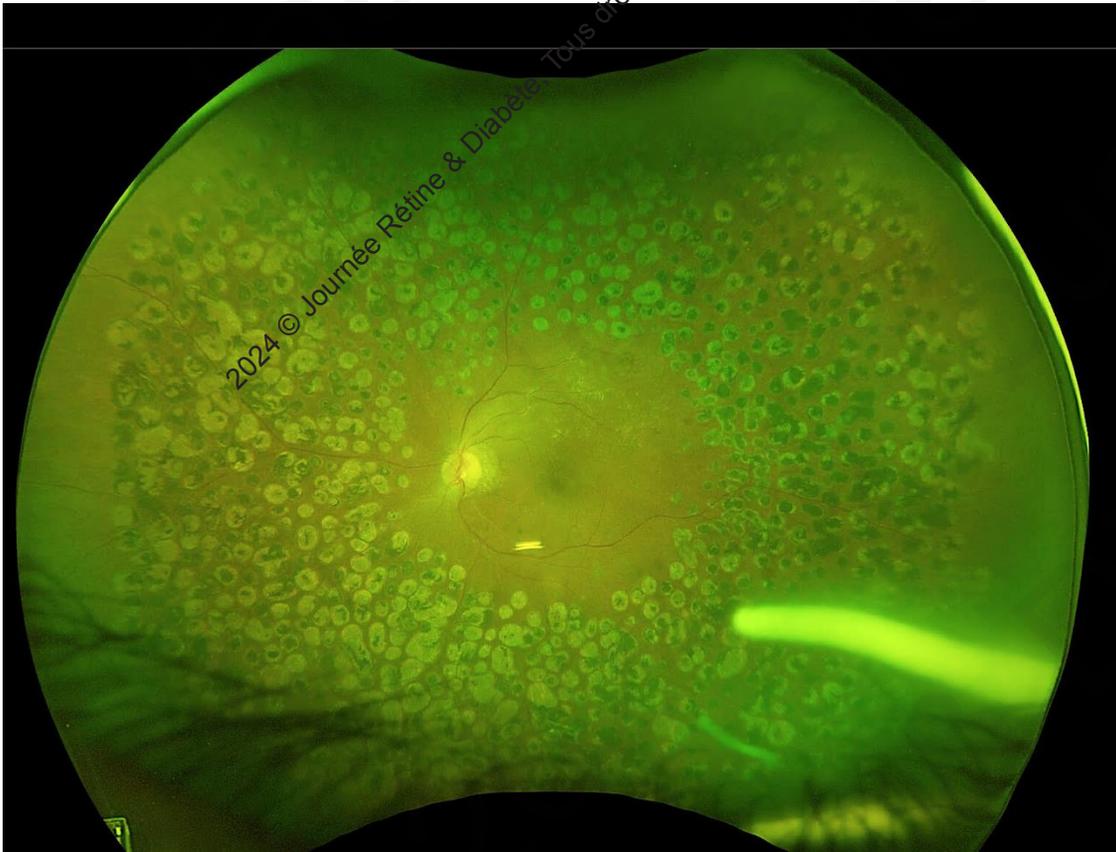
Table 1
Tear film and ocular parameters before, and 1-month and 3-months after PRP.

	Before PRP	1-Month After PRP	3-Month After PRP	P Value ^a
OSDI	26.1 ± 16.9	26.4 ± 21.0	23.8 ± 23.6	0.09
Tear Breakup Time (seconds)	7.1 ± 2.4	5.4 ± 2.8	7.5 ± 2.6	0.004
Corneal Fluorescein Staining (NEI scale)	2.4 ± 1.2	2.8 ± 1.5	2.9 ± 1.7	0.19
Lissamine Green Staining (NEI scale)	2.6 ± 1.4	2.5 ± 1.7	1.7 ± 1.3	0.06
Schirmer's Test (mm)	18.1 ± 9.9	15.1 ± 9.5	15.8 ± 8.0	0.16

^a Repeated Measures ANOVA.

Effets significatifs sur symptômes, stabilité film lacrymal, marquage

MOINS DE DONNEES, MOINS EVIDENT



Les chirurgies oculaires : un véritable traumatisme pour la surface

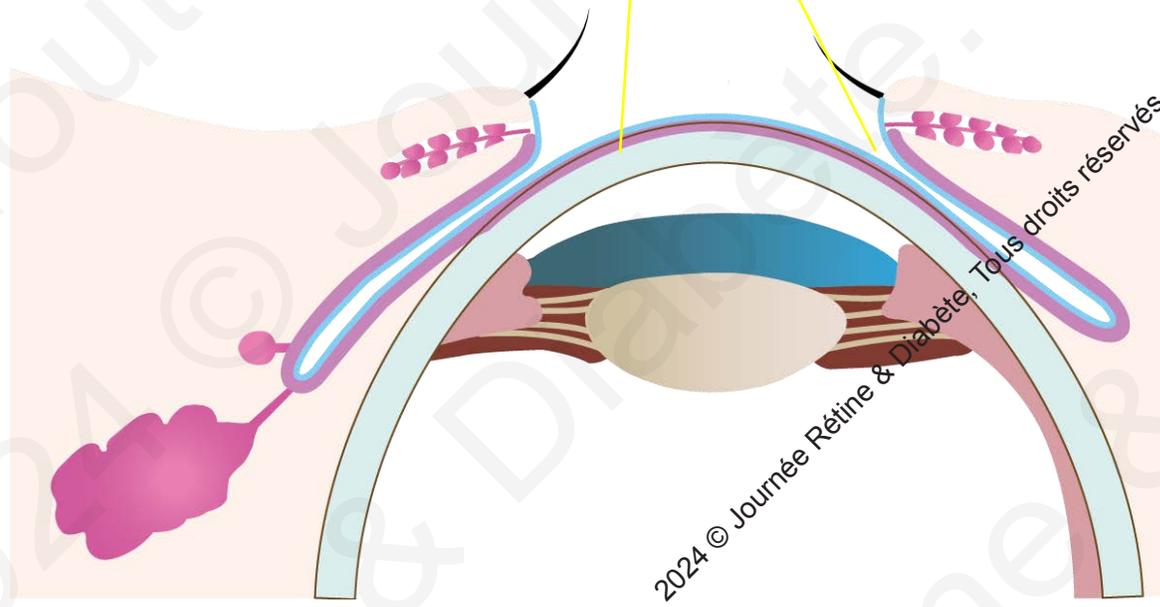
Peropératoire :

- Lumière / antiseptie
- dessèchement / collyre
- + section des nerfs
- +/- endolaser



Postopératoire :

- Collyres épithéliotoxiques (ATB)
- AINS : anesthésie / aggravation de l'épithéliopathie



2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Prise en charge et perspectives

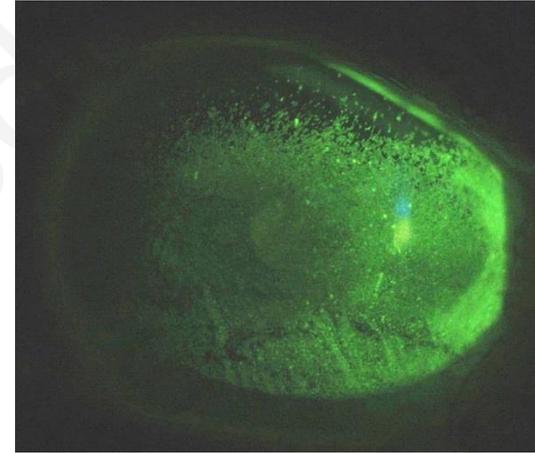
2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Prise en charge : les points clefs



1) Ne pas oublier d'évaluer la surface

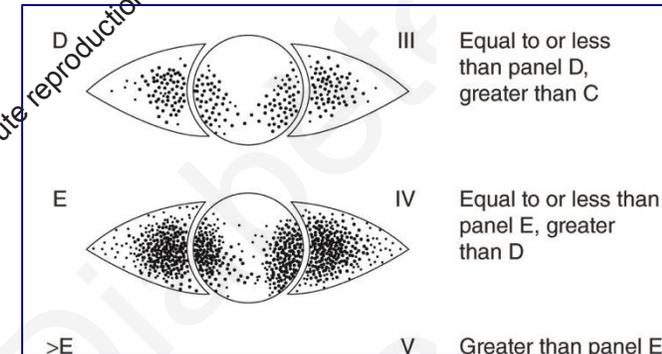
1 goutte de fluo : c'est rapide
Sensibilité cornéenne



2) Traitement par substituts lacrymaux : jamais inutile

3) Adresser à un spécialiste si Oxford ≥ 3

(immunosuppresseurs / bouchons collyres dérivés du sang / verres scléaux / GMA)



4) Diminuer les traumatismes chirurgicaux

- **Préop** : préparer la surface
- **Perop** : Mydriase intracaméulaire / protéger la cornée avec gel / diminuer le temps d'exposition / la lumière
- **Postop** : Eviter AINS autant que possible, dissocier antibio et corticoïdes si possibles, pour diminuer la durée des antibiotiques

Traitements : les pistes de recherche

Diquafosol

> J Ocul Pharmacol Ther. 2024 Jul-Aug;40(6):370-378. doi: 10.1089/jop.2023.0098. Epub 2023 Dec 13.

Effects of Diquafosol Sodium Ophthalmic Solution on Tear Film Matrix Metalloproteinase-9 and Corneal Nerve Density in Patients with Type 2 Diabetic Dry Eye



Diquafosol = agoniste mucinique purinergique

2 études prospectives donnent de bons résultats sur tous les paramètres de surface, l'inflammation, et 1 sur la densité nerveuse chez les diabétiques

Qin et al. JOPT, 2022; Chen et al. JOPT, 2024

Naltrexone

Naltrexone as a Novel Therapeutic for Diabetic Corneal Complications

Naltrexone : blocage de la voie OGF/OGFr, augmentée dans le diabète. Résultats in vivo + 1 étude clinique exploratoire en cours > à confirmer

McLaughlin et al. BMC Ophthalmol, 2019

Fenofibrate

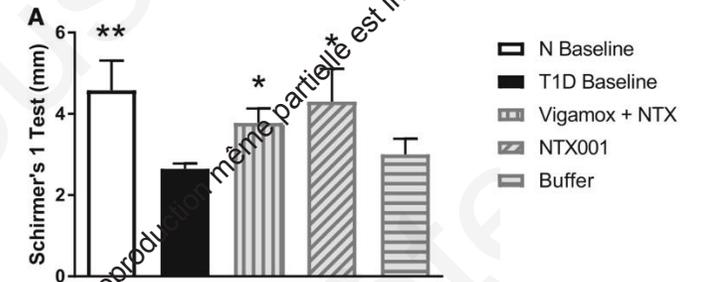
Fenofibrate oral et topique : améliore la neuropathie cornéenne in vivo (expérimental)

Mansoor et al. Scientific reports, 2024

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Efficacy and safety of a novel naltrexone treatment for dry eye in type 1 diabetes



OPEN Topical and oral peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist ameliorates diabetic corneal neuropathy

Une piste : l'insuline topique

USE OF INSULIN IN THE TREATMENT OF CORNEAL ULCERS 361

THE USE OF INSULIN IN THE TREATMENT OF CORNEAL ULCERS*

BY

T. R. AYSLEY

BOURNEMOUTH

Aynsley, BJO, 1945

L'insuline stimule les récepteurs de l'IGF1 (anabolique +++)

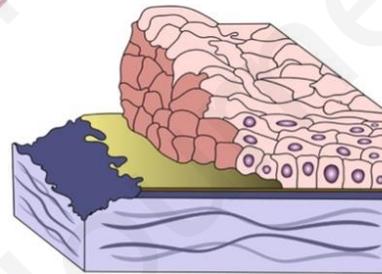
Promeut la cicatrisation épithéliale

Investiguée dans de nombreuses étiologies d'ulcères cornéens

Une idée pas tout à fait nouvelle...

I. Krolo et al.

Persistent epithelial defect

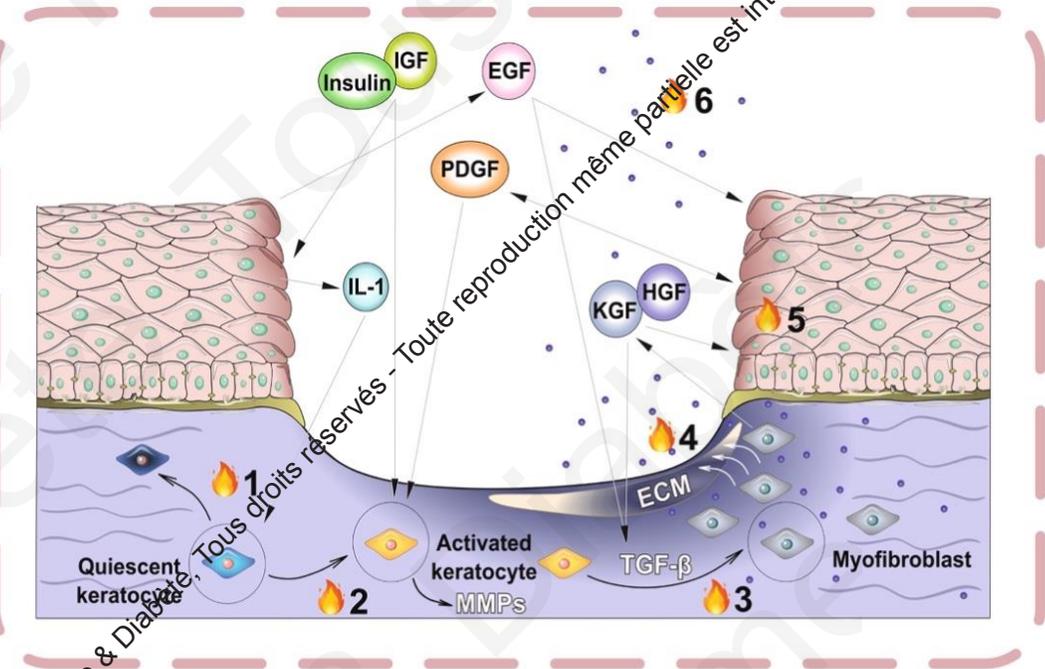


Review article

The role of topical insulin in ocular surface restoration: A review

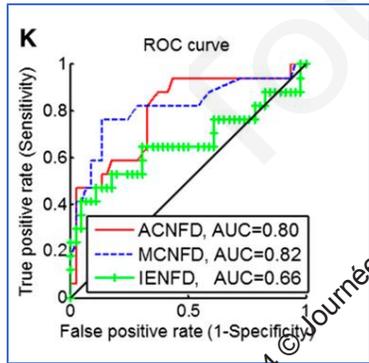
Iva Krolo^{a,b,c,*}, Joséphine Behaegel^{a,b}, Karolien Termote^{a,b,d}, Barbara de Bruyn^{e,f}, Manon De Schepper^f, Silke Oellerich^{a,b}, Sorcha Ní Dhubhghaill^{a,b,e,f}

Survey of Ophthalmology 69 (2024) 805–817



La cornée comme un biomarqueur de la neuropathie diabétique ?

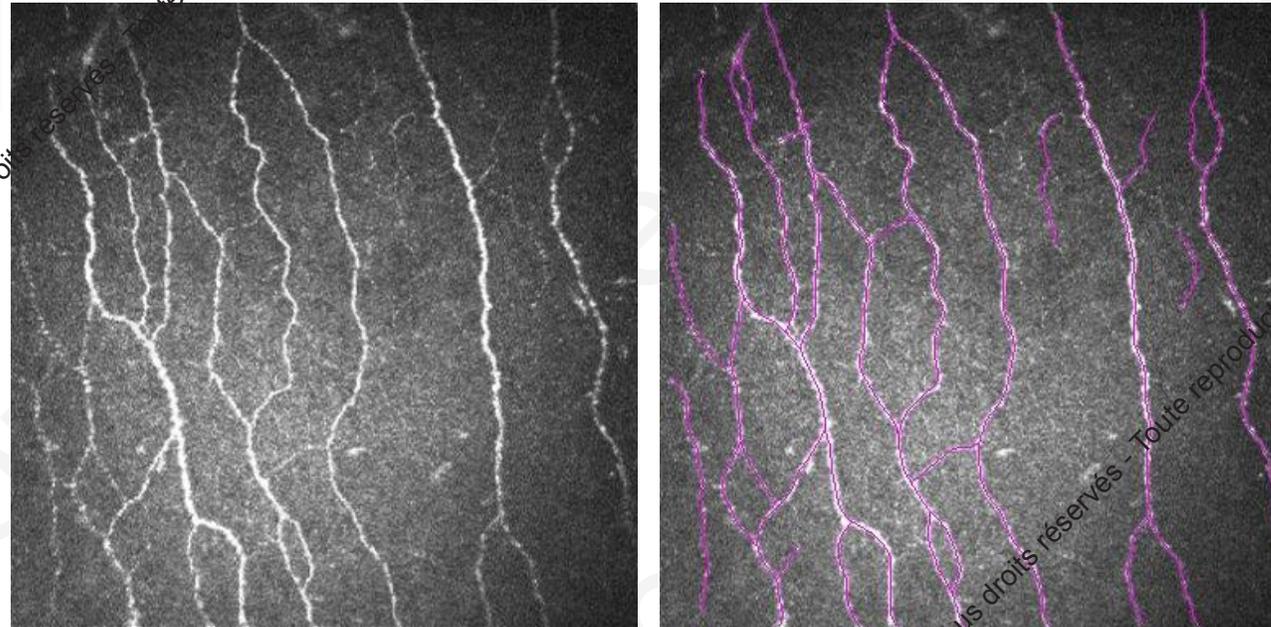
Small Nerve Fiber Quantification in the Diagnosis of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy: Comparing Corneal Confocal Microscopy With Intraepidermal Nerve Fiber Density



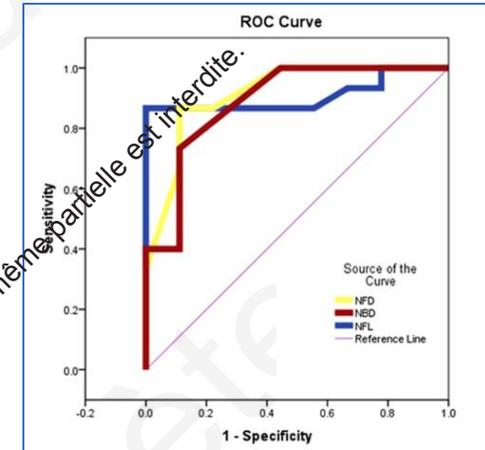
Chen et al. Diabetes care, 2015

Corneal Confocal Microscopy Detects Neuropathy in Subjects With Impaired Glucose Tolerance

Asghar et al. Diabetes care, 2014



CORNEAL CONFOCAL MICROSCOPY FOR THE DIAGNOSIS OF DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY



Tavakoli et al. Muscle and Nerve 2015

Grande tendance dans les années 2015-2020
Mais problèmes de normes, de reproductibilité, et possible décorrélation entre les nerfs de la cornée et les autres nerfs périphériques
> Apport de nouvelles techniques d'imagerie ???

Cornea
In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves: An Ocular Biomarker for Peripheral and Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 1 Diabetes Mellitus

Misra et al. IOVS, 201

Conclusion / Messages à rapporter à la maison

Pour ne pas laisser la surface oculaire du diabétique aggraver une situation déjà difficile

- Evaluer, même rapidement la surface (fluo + sensibilité cornéenne)
- Se méfier des infections
- Anticiper et diminuer la iatrogénie
- Adresser à un spécialiste de la surface quand la situation devient trop sévère, pour éviter les séquelles visuelles



Merci

antoine.rousseau@aphp.fr
arousseau@15-20.fr

2024 © Journée Retine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2024 © Journée Retine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.