



**APPORT DE L'INSULINE TOPIQUE DANS LA PRISE EN  
CHARGE DES ULCERES CORNEENS RESISTANTS**

**Mémoire présenté par  
Dr Filali Sadouk Mohamed**

**Né le 13/12/1992 à Riyad, Arabie Saoudite**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE**

**Option : OPHTALMOLOGIE**

**Sous la direction du Professeur : Benatiya Andaloussi Idriss**

**Session juin 2024**

**Pr. BENATIYA A Idriss**  
Chef de Service  
OPHTALMOLOGIE  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

# PLAN

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION .....	7
MATERIELS ET METHODES .....	9
I. Type de l'étude – Critères d'inclusion et d'exclusion.....	10
II. Recueil des données : .....	10
III. Production du collyre d'insuline : .....	12
FICHE D'EXPLOITATION .....	13
I. IDENTITE : .....	13
II. ATCD :.....	13
1- Ophtalmologiques.....	13
2- Généraux : .....	14
III. Interrogatoire : .....	16
IV. Examen clinique : .....	18
1. Acuité visuelle initiale :.....	18
3. Examen de la conjonctive :.....	19
4. Examen de la cornée :.....	19
V. Données paracliniques :.....	20
1. Traitements initiaux :.....	20
2. Durée du traitement initial : .....	20
VIII. Recours à un traitement chirurgical : oui , non .....	22
RESULTATS .....	23
I. Résultats globaux de la série :.....	25
1. Les données générales avant le traitement par insuline topique : .....	25
1.1. Caractéristiques épidémiologiques des patients .....	25
1.2. Antécédents : .....	26
1.2.1. Ophtalmologiques .....	26
Tableau 1. Répartition des patients selon les antécédents ophtalmologiques .....	27
1.2.2. Généraux .....	27
1.3. Paramètres cliniques .....	28

1.3.3. L'examen ophtalmologique initial de l'ensemble de nos malades :.....	29
1.3.3.1.Le coté atteint :	29
1.3.4. L'acuité visuelle à l'admission :.....	29
1.3.4.1.Examen des annexes	30
1.3.4.2.Examen de la conjonctive :	30
1.3.4.3.Test de Schirmer et BUT	30
1.3.4.4.Examen de la cornée :	31
i. Pour les ulcères cornéens :.....	31
ii. Les perforations cornéennes :.....	33
1.4.3.4Examen de la chambre antérieure .....	33
1.4.3.5Le cristallin.....	33
1.4.3.6Le fond d'œil .....	33
1.4. Étude paraclinique .....	33
1.4.1. Résultats initiaux d'oct SA :.....	33
a. Les ulcères non perforés .....	33
1.4.2. Échographie oculaire- radiographie des orbites :.....	34
1.4.3. La microbiologie : .....	34
2. Notion d'application d'un traitement initial.....	34
3. Données concernant l'application du collyre d'insuline : .....	35
3.1. Les indications d'application du collyre d'insuline.....	35
3.2. Posologie et concentration.....	35
3.3. La durée moyenne d'application du collyre d'insuline.....	35
3.4. Milieu d'utilisation .....	36
3.5. Traitement associé .....	36
4. Évolution et résultat final global de la série.....	37

4.1. Acuité visuelle finale :.....	37
Tableau 4. Répartition des cas selon l'acuité visuelle finale.....	38
4.2. Le gain en acuité visuelle :.....	38
4.3. Test de shirmer et du BUT :.....	38
5. Taux et délai de cicatrisation :.....	39
6. Combinaison du collyre d'insuline aux autres moyens thérapeutiques :.....	39
7. Complications :.....	40
DISCUSSION.....	41
CONCLUSION.....	48
RESUME.....	50
ANNEXES.....	56
REFERENCES.....	64

## LISTE DES ABBREVIATIONS

**ATCD** : antécédents

**AV** : acuité visuelle

**BUT** : break up time

**CLD<1m** : compte les doigts a moins d'un mètre

**CRP** : protéine C réactive

**CSA** : collyre sérum autologue

**EEC** : extraction extracapsulaire

**EGF** : Epidermal Growth Factor

**F.** : féminin

**GAJ** : glycémie à jeun

**HTA** : hypertension artérielle

**KCS** : kératoconjonctivite sèche

**KN** : kératite neurotrophique

**LAF** : lampe a fente

**M.** : masculin

**MDD** : mouvements des doigts

**NFS** : numération de la formule sanguine

**NGF.** : nerve growth factor

**OCT SA** : La tomographie par cohérence optique du segment antérieur

**PED** : Les déficits de cicatrisation chroniques de l'épithélium

**PL-** : perception lumineuse négative

**PL+** : perception lumineuse positive

**SGS** : syndrome de gougerot-sjögren

**VS** : vitesse de sédimentation

**EEC** : extraction extra-capsulaire de la cataracte

# INTRODUCTION

La kératite neurotrophique est une maladie dégénérative de l'épithélium cornéen secondaire à une altération de l'innervation de la cornée par le nerf trijumeau. Le traitement standard comprend une lubrification intempestive de la surface cornéenne, des lentilles de contact thérapeutiques, des greffes de membrane amniotique et peut nécessiter une tarsorrhaphie. Les ulcères cornéens neurotrophiques réfractaires surviennent lorsque la réponse au traitement est incomplète et sont potentiellement cécitants. L'insuline est un médicament largement disponible, relativement sûr avec un recul de plusieurs décennies. Il a été démontré que l'insuline en utilisation topique améliorait la cicatrisation de l'épithélium cornéen in vitro et dans des modèles animaux diabétiques. Cependant, l'expérience clinique de l'insuline topique chez les patients souffrant d'ulcères cornéens réfractaires est limitée et prend de plus en plus d'ampleur ces dernières années.

L'objectif de cette étude est de présenter 14 patients souffrant d'ulcères cornéens réfractaires qui ont été traités avec de l'insuline topique.

## MATERIELS ET METHODES

## **I. Type de l'étude – Critères d'inclusion et d'exclusion**

Une étude prospective descriptive monocentrique, menée au sein de l'hôpital d'ophtalmologie Omar Drissi de Fès. L'étude a été menée sur une période de 2 ans (de janvier 2022 à décembre 2023).

Tous les patients atteints de kératite neurotrophique aux stades 2 et 3 de Mackie (voir annexe) ainsi que des ulcères immunologiques et qui sont réfractaires aux autres moyens de traitement habituel ont été inclus.

Ont été exclus de l'étude, les patients ayant une kératite neurotrophique répondant aux autres traitements standards.

Un consentement éclairé a été signé par les malades avant le début du traitement.

## **II. Recueil des données :**

Les données du patient, comprenant la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA), la transparence de la cornée, la sensibilité de la cornée et les traitements antérieurs sont analysés. Chaque patient applique des gouttes d'insuline topiques (10 unités/1 ml de collyre sans conservateur) 6 fois par jour et des gouttes prophylactiques de fluoroquinolone.

Le traitement est poursuivi jusqu'à ce que l'anomalie épithéliale persistante ou l'ulcère soit diminué, puis résolu. Les patients arrêtent le traitement si leur état ne s'améliore pas ou s'aggrave dans les 30 jours suivant le début du traitement.

Des photos du segment antérieur sont prises à chaque visite et une tomographie en cohérence optique du segment antérieur (OCT-SA) est réalisée régulièrement.

Les différentes données collectées lors du suivi des malades à partir de l'interrogatoire, de l'examen clinique et paraclinique sont les suivants :

- Données socio-démographiques
- Donnée anamnestiques
- Données cliniques : les caractéristiques cliniques de l'ulcère ainsi que le reste de données concernant le reste de l'examen ophtalmologique
- Données paracliniques : OCT du segment antérieur (figure 1)
- Données concernant l'application du collyre d'insuline : l'indication, la concentration utilisée, la durée d'application
- Rythme de suivi (J1, J4, J7, J14, J2, J30, J45, J60, J70, J90)
- Paramètres de suivi : Taille de l'ulcère, la transparence de la cornée, l'acuité visuelle corrigée, surveillance des complications, OCT du SA, recours à une alternative thérapeutique.

Ces informations ont été recueillies grâce à une fiche d'exploitation détaillée ci-jointe puis traitées à l'aide de Microsoft Office Excel.

Les résultats ont été exprimés en nombre, en pourcentage, et en moyenne



**Figure 1** : Appareil d'oct du service

### **III. Production du collyre d'insuline :**

Les gouttes ont été préparées en injectant de l'insuline ordinaire dans un nouveau flacon de larmes artificielles à base de polyéthylène glycol et de propylène glycol à une concentration de 10 unités par ml. Les gouttes ont été préparées de manière stérile par la pharmacie ou par les prestataires de soins à l'aide d'instructions écrites détaillées.

## FICHE D'EXPLOITATION

### I. IDENTITE :

Nom et Prénom :

Age :

Sexe : H  F

N° d'entrée :

Profession :

Numéro de téléphone :

Couverture sociale :AMO, CNSS, CNOPS, Mutuelle des FAR, aucune

Statut familial : célibataire, marié , divorcé

### II. ATCD :

#### *1 – Ophtalmologiques*

##### ▪ **Médicaux :**

- Sècheresse oculaire
- Conjonctivite
- Etiologie de la kératite neurotrophique
- Kératite d'exposition
- Ulcère neutotrophique
- Ulcère de Mooren
- Abscess de cornée

- Perforation de cornée
- Brûlure thermique
- Traumatisme
- Brûlure
- Médicaments : abus d AINS , anesthésiques locaux,
- Rosacée oculaire
- Syndrome d'insuffisance de cellules souches limbiques
- Irradiation
- **Chirurgicaux :**
  - Chirurgie de cataracte (Phacoémulsification, EEC...)
  - LASIK, PKR, SMILE
  - Vitrectomie avec laser endo-oculaire
  - Autres traumatismes chirurgicaux ou par laser des nerfs ciliaires

*2-Généraux :*

- Diabète
- HTA
- Prise médicamenteuse
- Connectivites/vascularite :
  - ✓ Polyarthrite rhumatoïde
  - ✓ Granulomatose de Wegener

- ✓ Péri artérite noueuse
- ✓ Poly angéite microscopique
- ✓ Syndrome de churg et strauss
- ✓ Polychondrite chronique atrophiante
- ✓ Lupus systémique
- ✓ Sclérodermie
- ✓ Maladie de behçet
- ✓ Maladie de horton
- Autres maladies auto-immunes :
  - ✓ Maladie de Gougerot-Sjögren
  - ✓ Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
  - ✓ Sarcoïdose
  - ✓ Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
  - ✓ Leucémie
- Causes générales infectieuses
  - ✓ Tuberculose
  - ✓ Syphilis
  - ✓ Zona
  - ✓ Maladie de Lyme
  - ✓ Hépatite C

- ✓ Ascaridioses
- Déficit vitaminique
- Neurologiques :
- ✓ Paralysie de la V Emme paires crâniennes
- ✓ Anévrysme
- ✓ Tumorale
- ✓ Congénitale ou héréditaire
- ✓ Post chirurgical, post traumatique

**III. Interrogatoire :**

- Date d'examen : (... /...../.....)
- Date d'apparition des symptômes : (..../..../.....)
- Délai entre la consultation et l'apparition des symptômes :
- Mode d'apparition : Brutal  progressif
- Mode d'évolution : aigu  subaigu  chronique
- Notion d'application de traitement initial : oui  non  , Si oui lequel :...
- Motif de consultation :
- ✓ Ptosis
- ✓ Secrétions purulentes : oui  non
- ✓ Œil rouge

- ✓ Baisse de l'acuité visuelle
- ✓ Œil douloureux
- ✓ Xérophtalmie
- ✓ Sensation de brûlure, de corps étranger
- ✓ Picotement
- ✓ Larmolement
- ✓ Photophobie
- ✓ Prurit
- ✓ Altération du champ visuel
- ✓ Diplopie
- ✓ Blépharospasme
- ✓ Blépharite
- Signes généraux :
  - ✓ AEG
  - ✓ Asthénie
  - ✓ Arthralgies
  - ✓ Myalgies
  - ✓ Déformations articulaires
  - ✓ Xérostomie
  - ✓ Dyspnée ,

- ✓ Dysphagie
- ✓ Éruption cutanée
- ✓ Érythème facial
- ✓ Sècheresse vaginale
- ✓ Polyneuropathie sensitivomotrice : hypoesthésies , paresthésies , aréflexie

**IV. Examen clinique :**

**1. Acuité visuelle initiale :**

	OD	OG
Sans correction		
Réfraction :		
Avec correction :		

**2. Examen des annexes :**

- ✓ Ectropion : oui  non
- ✓ Entropion : oui  non
- ✓ Test de shirmer < 5 mm à 5min : oui  non
- ✓ Cils trichiasiques : oui  non
- ✓ Signes de charles bell : +  -

- ✓ Ptosis : recouvrant  non recouvrant
- ✓ Blépharite : absente  minime  modérée  sévère
- ✓ Secrétions purulentes : absente  minime  modérée   
sévère

**3. Examen de la conjonctive :**

- ✓ Hyperhémie conjonctivale : absente  minime  modérée   
sévère
- ✓ Cercle perikeratique : : absent  minime  modéré  sévère

**4. Examen de la cornée :**

- ✓ FLUO +  -
- ✓ Taille de l'ulcération :
- ✓ Forme :
- ✓ Œdème : absent  minime  modéré  sévère
- ✓ Hypoesthésie cornéenne : conservée  atteinte
- ✓ Perforation : oui  non
- ✓ Break up time < 5 s : oui  non

**5. Examen de la chambre antérieure :**

- ✓ Hypopion : oui  non
- ✓ Tyndall : minime  modéré  fort

**6. Tonus oculaire**

**7. Fond d'œil**

**V. Données paracliniques :**

- ✓ Biologie : NFS , VS , CRP , GAJ, sérologie virale
- ✓ Bilan a visée ophtalmologiques : OCT du segment antérieur, échographie oculaire
- ✓ Prélèvement cornéen et conjonctival.

**VI. TRAITEMENT :**

**1. Traitements initiaux :**

- ✓ Cicatrisants
- ✓ ATB locaux
- ✓ Vitaminothérapie
- ✓ Larmes artificielles
- ✓ AINS
- ✓ Antiviraux
- ✓ Corticothérapie

**2. Durée du traitement initial :**

**3. Indication d'application de l'insuline topique :**

- ✓ Kératite neurotrophique sur :

4. Date d'introduction du collyre d'insuline :

5. Durée d'application du collyre d'insuline :

6. Posologie :

7. Effets secondaires : Oui  Non

- Si oui , quel(s) effet(s) est /sont le /les secondaire(s) :

8. Suivi :

9. Durée du suivi :

10. Paramètres du suivi :

✓ Signes fonctionnels :  *disparition*  *persistance*

✓ Acuité visuelle : *amélioration*  *Stationnaire*  *Aggravation*

*Chiffre :*

✓ Hyperhémie conjonctivale : *amélioration*  *Stationnaire*    
*Aggravation*

✓ Test de Shirmer

✓ Cercle périkératique : *amélioration*  *Stationnaire*   
*Aggravation*

✓ FLUO : +  -

✓ Taille de l'ulcération :

✓ Break up time :

✓ Sensibilité cornéenne : *amélioration*  *aggravation*

- ✓ Patch de Tenon : absent  présent
- ✓ Si présent : en place  chute  intégré  en cours d'intégration
- ✓ Cicatrisation : *complète*  *partielle*
- ✓ Œdème de cornée : *disparition*  *amélioration*  *Aggravation*
- ✓ Guérison : oui  Non
- ✓ Pas d'amélioration : oui  Non
- ✓ Rechute : oui  non

VII. Survenue d'une surinfection : *oui*  *non*

VIII. Recours à un traitement chirurgical : oui  , non

- ✓ Greffe de Tenon
- ✓ Membrane amniotique
- ✓ Autres

## **RESULTATS**

Notre travail est une étude prospective menée au sein de l'hôpital d'ophtalmologie Omar Drissi de Fès, qui s'étale de Janvier 2022 à Décembre 2023.

Au total nous avons sélectionné 14 yeux de 13 patients dont nous présentons une analyse statistique, les patients ont bénéficiés d'une instillation d'insuline topique pour traiter leurs ulcères cornéens résistants au traitement habituel sur des étiologies diverses.

## I. Résultats globaux de la série :

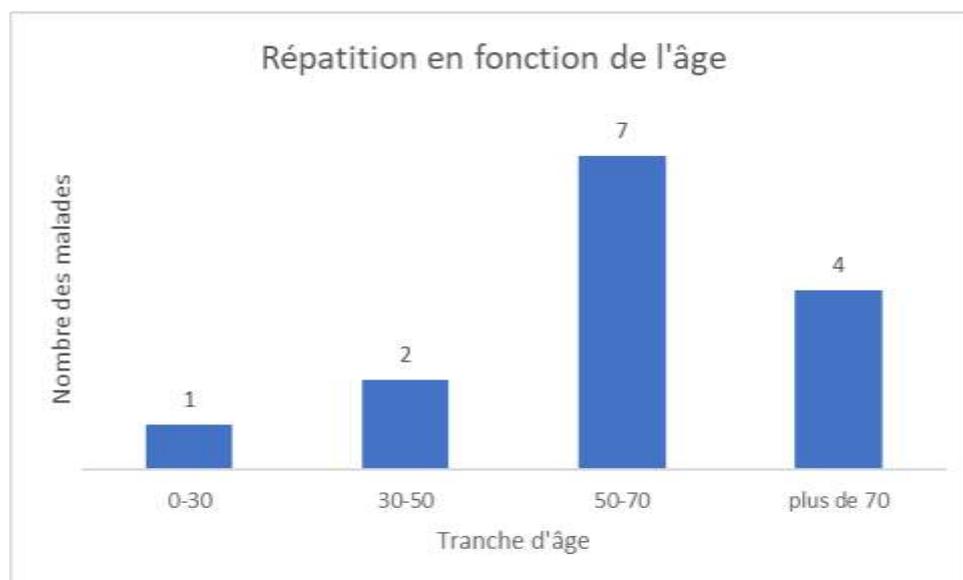
### 1. Les données générales avant le traitement par insuline topique :

#### 1.1. Caractéristiques épidémiologiques des patients

##### 1.1.1. Âge

L'âge moyen chez nos malades était de 58 ans , avec des extrêmes d'âge de 30 et de 75 ans. La médiane étant à 53 ans.

La tranche d'âge dominante était comprise entre 50 et 70 ans avec un pourcentage de 50%

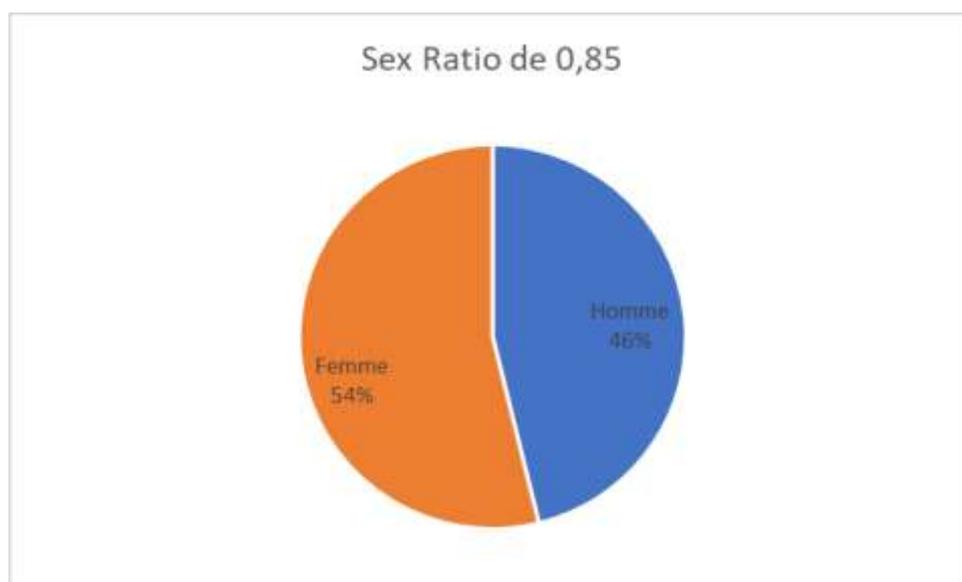


*Graphique 1 : Répartition des patients selon l'âge*

### 1.1.2. Sexe

L'étude porte sur 14 yeux appartenant à 13 patients .

Parmi ces patients on retrouve 46 % des hommes et 54 % des femmes ce qui correspond à un sex-ratio de 0,85



*Graphique 2. Répartition des malades selon le sexe*

### 1.2. Antécédents :

#### 1.2.1. Ophtalmologiques

Tous nos patients avaient des antécédents ophtalmologiques dont la majorité présentait une notion d'œil rouge à répétition (92,85%).

Sur l'ensemble des yeux, 5 cas avaient un antécédent de kératite présumée virale sur des agents cliniques et 1 patient avait comme antécédent une phthocoagulation pan rétinienne suite à son diabète.

5 de nos patients avaient des antécédents de chirurgie ophtalmologique :

- 3 cas de chirurgie de cataracte (2 cas par extraction extracapsulaire

et un cas par phacoémulsification)

- 2 cas de vitrectomie avec réalisation d'endopanphotocoagulation rétinienne

À noter qu'un même malade peut avoir plusieurs antécédents.

**Tableau 1. Répartition des patients selon les antécédents ophtalmologiques**

Antécédents ophtalmologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Notion d'œil rouge à répétition	13	92,85%
Kératite d'origine virale	5	35,71%
Chirurgie de cataracte (dont 2 par EEC et 1 cas par Phacoémulsification avec implantation secondaire)	3	21,42%
Vitrectomie avec endo panphotocoagulation Rétinienne	2	14,28%
Panphotocoagulation rétinienne	1	7,14%

### 1.2.2. Généraux

8 patients (57,14%) avait un diabète, un patient avait un antécédent de Polyarthrite Rhumatoïde et un autre avait comme antécédent une maladie de sarcoidose, les 2 malades étaient sous traitement immunosuppresseur.

**Tableau 2. Répartition des patients selon les ATCD généraux**

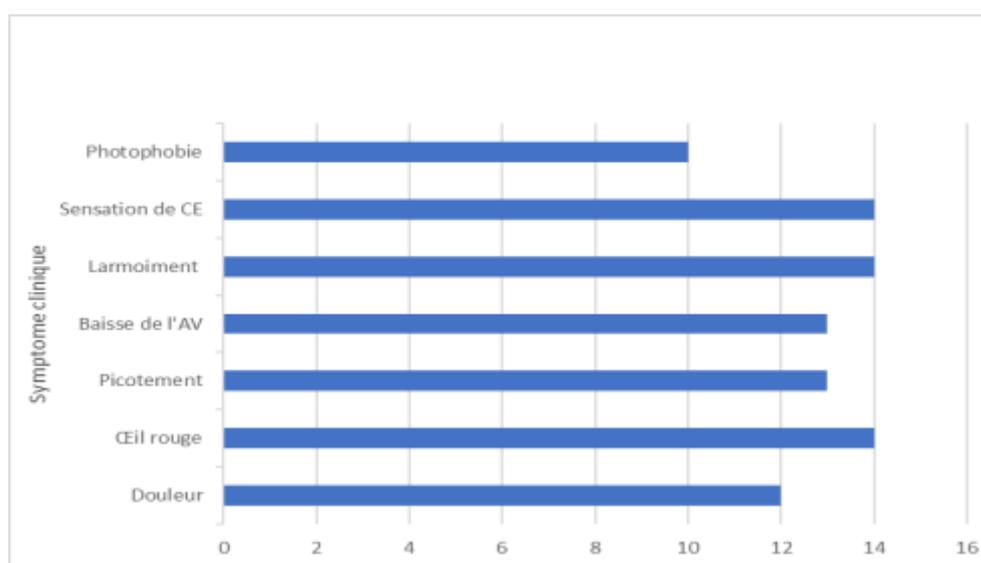
Antécédents généraux	Nombre de cas	Pourcentage
Diabète	10	76,92%
Polyarthrite rhumatoïde	1	7,69%
Sarcoïdose	1	7,69%

### 1.3. Paramètres cliniques

#### 1.3.1. Les signes fonctionnels

Les signes fonctionnels étaient majorés par la triade **douleur–rougeur–baisse de l'acuité visuelle**. 85,71% des malades ont présentés une douleur avec baisse de l'acuité visuelle tandis que tous avaient un œil rouge. Les principaux signes fonctionnels sont comme suit : sensation de corps étranger (100%), larmoiement (100%), picotement (92,58%), photophobie (71,42%).

Ils sont représentés dans le graphique suivant :



*Graphique 3. Répartition selon les signes cliniques*

### **1.3.2. Signes généraux :**

Les signes généraux ont été retrouvés chez 3 patients de notre série.

On note 2 cas avec une notion d'arthralgies, 1 cas présentant une asthénie.

**Tableau 3. Répartition des cas selon les signes généraux**

Signes généraux	Nombre de cas
Notion d'arthralgies	2
Asthénie	1

### **1.3.3. L'examen ophtalmologique initial de l'ensemble de nos malades :**

#### **1.3.3.1. Le coté atteint :**

Le coté droit était largement plus touché que le coté gauche.

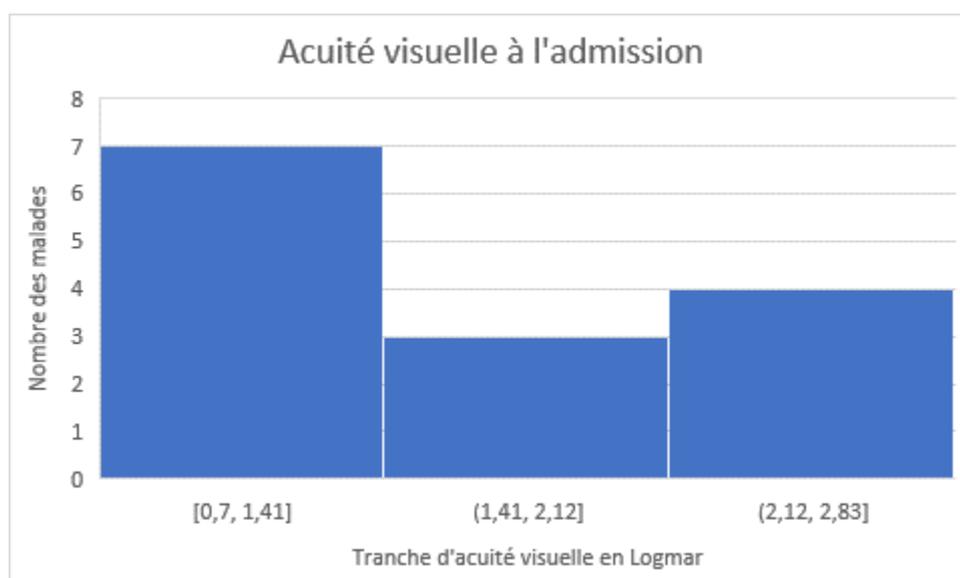
- Œil droit : 85,71%
- Œil gauche : 14%

#### **1.3.4. L'acuité visuelle à l'admission :**

L'acuité visuelle est jugée par l'échelle de Snellen utilisée dans notre service La majorité des patients se sont présentés avec une AV basse.

On note 28,57% des patients avec une AV limitée à mouvement des doigts, chez 64,28% elle est au décompte des doigts. Chez 7% elle est à 2/10eme.

L'acuité visuelle à l'admission a été convertie en log MAR, avec une moyenne de 1,7 log MAR correspondant à une acuité visuelle à compte les doigts à 1m.



Graphique 4. Répartition selon l'acuité visuelle (logmar) à l'admission

#### 1.3.4.1. Examen des annexes

Dans notre série,. les signes de blépharite étaient présents dans tous les cas

Aucun cas d'ectropion,d'entropion, de cils trichiasiques, ou de paralysie faciale n'a été retrouvé.

#### 1.3.4.2. Examen de la conjonctive :

L'hyperhémie conjonctivale ainsi que le cercle périkératique étaient présents chez tous nos patients

#### 1.3.4.3. Test de Schirmer et BUT

Les valeurs du test de Schirmer et BUT étaient altérés dans notre étude à cause de la présence du larmoiement abondant reflexe.

#### 1.3.4.4. Examen de la cornée :

On note à l'examen initial des malades la présence d'un ulcère chez 14 yeux, sans perforation cornéenne dont les caractéristiques cliniques sont comme suit :

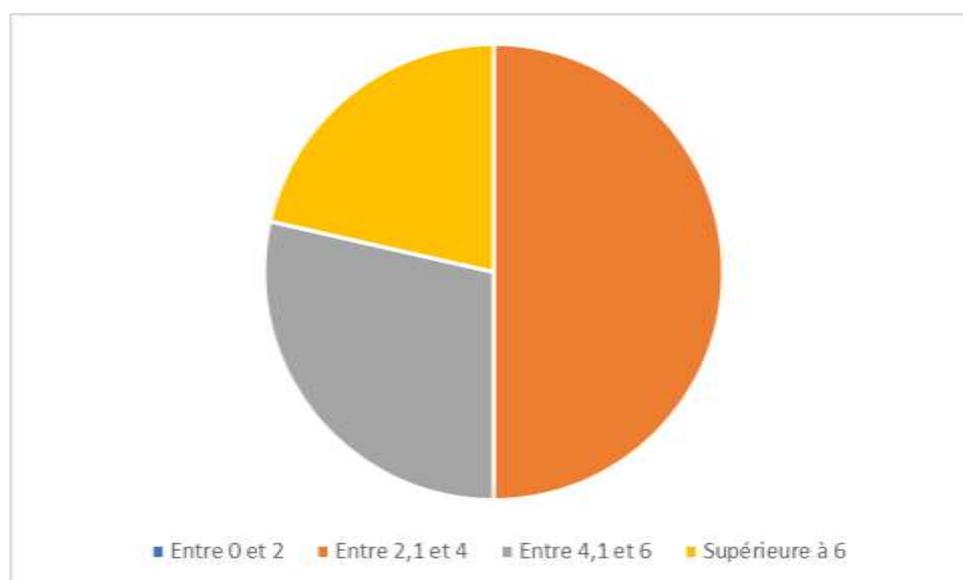
##### i. Pour les ulcères cornéens :

##### ❖ La taille de l'ulcère :

Dans notre étude la taille moyenne initiale de l'ulcère des 14 yeux était de 4,5 mm (horizontal) et 3,1mm (vertical ) avec un minimum de 1,5mm et un maximum de 8mm.

7 cas avaient une taille d'ulcère estimée entre 2mm et 4mm

La taille de l'ulcération est estimée grande chez la majorité de nos cas



*Graphique 6. Répartition selon la taille de l'ulcère*

❖ **État septique ou propre de l'ulcère** Dans notre série l'ulcère était :

- Propre : dans 10 cas
- Septique : dans 4 cas

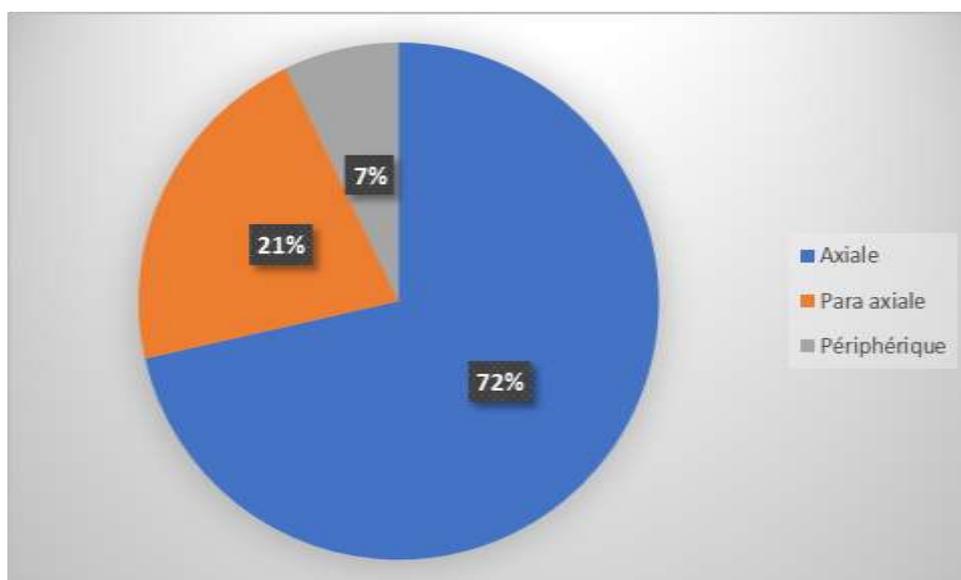
❖ **Forme de l'ulcère :**

On note que la forme la plus retrouvée était la forme arrondie. 4 de nos malades avaient un ulcère en carte géographique.

❖ **Localisation de l'ulcère :**

Les localisations retrouvées dans notre série étaient :

- Axiale 10 yeux
- Para-axiale chez 3 yeux
- Périphérique chez 1 oeil



*Graphique 7. Caractéristiques des ulcères selon la localisation*

❖ **Sensibilité cornéenne :**

On retrouve une sensibilité cornéenne abolie chez 57,1% des cas, diminuée chez 28,57% des cas et conservée chez 14,28% des cas.

ii. **Les perforations cornéennes :**

Aucun de nos malades n'a présenté de perforation cornéenne à l'admission.

**1.4.3.4 Examen de la chambre antérieure**

La chambre antérieure était de profondeur normale dans tous les cas avec présence d'une réaction inflammatoire dans 21,4% des cas .

**1.4.3.5 Le cristallin**

On a noté une cataracte chez 9 patients avec 5 patients pseudo phaqes.

**1.4.3.6 Le fond d'œil**

Le fond d'œil était non vu dans 9 cas, 2 autres malades avaient un fond d'œil normal et 3 malades avaient des impacts de PPR.

**1.4. Étude paraclinique**

**1.4.1. Résultats initiaux d'oct SA :**

**a. Les ulcères non perforés**

L'épaisseur cornéenne moyenne de la zone ulcérée est de **489 um** Avec une maximale de 636um et une minimale de 330um

### 1.4.2. Échographie oculaire– radiographie des orbites :

L'échographie oculaire a été demandée dans 64,28% des cas et dont le résultat était normal.

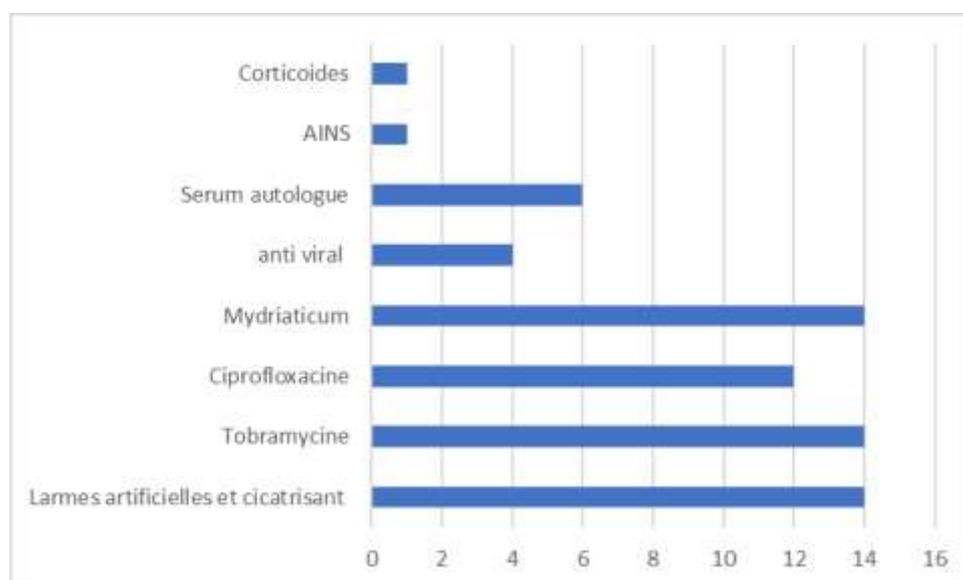
### 1.4.3. La microbiologie :

Le prélèvement cornéen et conjonctival a été réalisé chez tous nos malades. Les résultats sont revenus positifs dans 4 cas (Cocci gram positif).

## 2. Notion d'application d'un traitement initial

La notion d'application d'un traitement initial avant l'introduction de l'insuline a été noté chez tous les malades (graphique 8 ).

Durée moyenne de suivi avant de commencer l'insuline topique était de: **9,5 jours**



*Graphique 8. Répartition selon le traitement appliqué initialement*

### **3. Données concernant l'application du collyre d'insuline :**

#### **3.1. Les indications d'application du collyre d'insuline**

Les indications étaient la kératite neurotrophique ayant dans la majorité des cas un mécanisme multifactoriel (diabète, HSV et post chirurgicale) (78,57%), les ulcères d'origine immunologique (14,28%) et l'utilisation au long cours des anti inflammatoire non stéroïdiens topique (7,14%)

#### **3.2. Posologie et concentration**

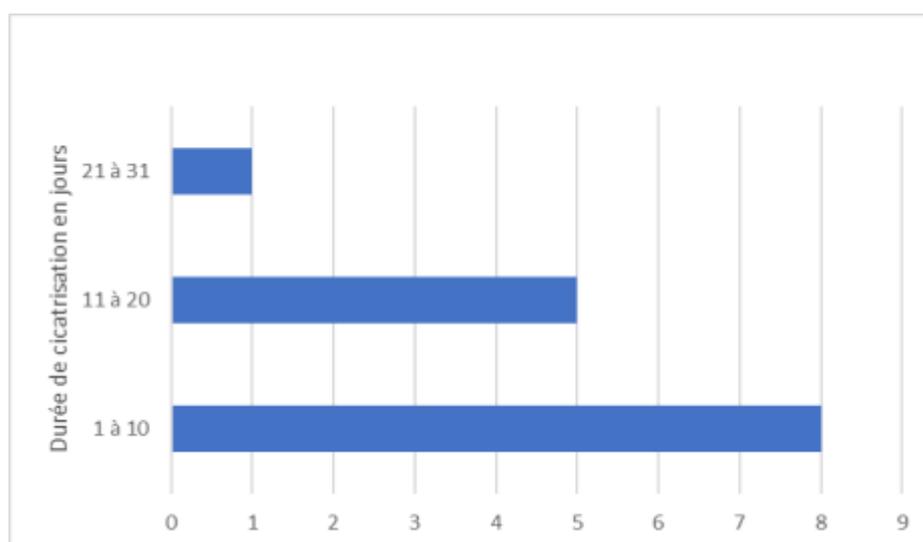
On a utilisé chez tous nos patients l'insuline dilué à raison de 10UI par 1ml de larme artificielles sans conservateur, prescrit à raison d'une goutte x 6 /jour.

#### **3.3. La durée moyenne d'application du collyre d'insuline**

Dans notre étude, la durée moyenne d'utilisation d'insuline avant cicatrisation était de 12,35 j, avec un maximum de 31 jours, et un minimum de 6 jours. Nous avons rassemblé les données concernant les durées de cicatrisation dans le graphique suivant, en les répartissant selon des tranches allant de 1 à 10 jours, de 11 à

20 jours et de 21 à 31 jours.

La tranche dominante était entre 1 et 10 jours



Graphique 10. Répartition en fonction de la durée du traitement

### 3.4. Milieu d'utilisation

L'utilisation de l'insuline en intra hospitalier était de 78% des cas, seulement 3 patients l'ont appliqué exclusivement en ambulatoire.

### 3.5. Traitement associé

Chez tous nos patients, on trouve un traitement associé prescrit.

Les traitements concomitants à base de larmes artificielles, cicatrisants, et de lavage oculaire étaient administrés à tous les malades soit 100% des yeux.

L'antibiothérapie, les antiviraux et la corticothérapie étaient respectivement associés chez 100%, 28,57%, 7,14% des patients.

Le traitement immunosuppresseur a été prescrit chez 2 patients.

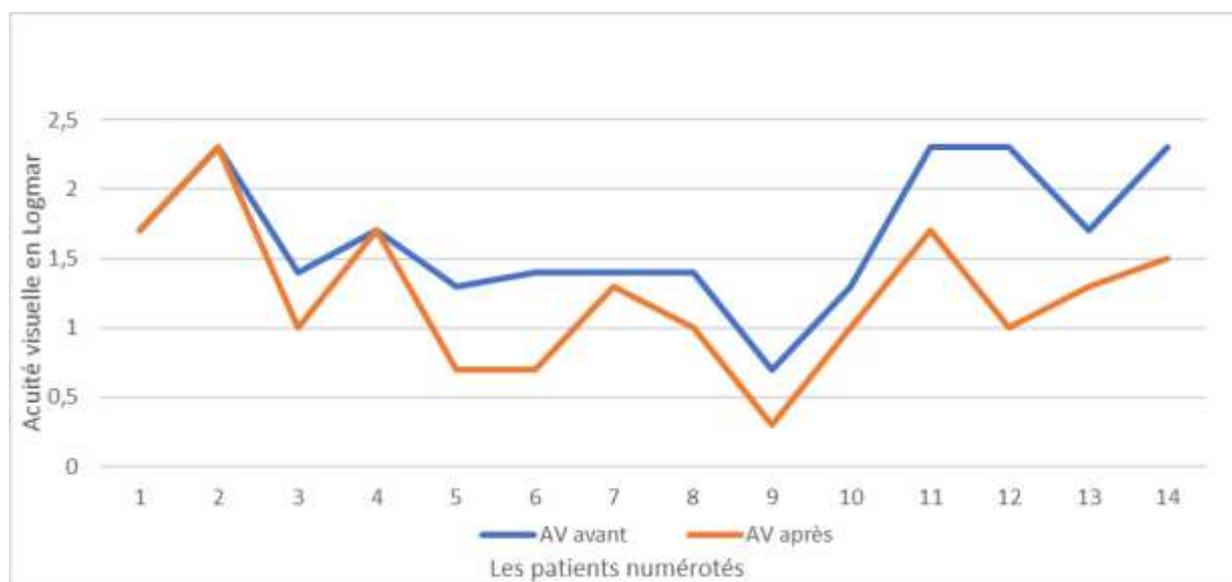
## 4. Évolution et résultat final global de la série

### 4.1. Acuité visuelle finale :

D'après ces résultats, on note une nette amélioration de l'acuité visuelle après le traitement par l'insuline topique chez l'ensemble de nos patients

Le nombre de patients ayant une acuité visuelle à mouvement des doigts est passé de 4 cas avant traitement à 1 cas, alors que celui des patients ayant une acuité visuelle supérieure à 1/10 est passé de 1 avant traitement à 6 cas.

En comparant les AV initiales et finales pour chacun des patients : on constate que l'acuité visuelle s'est améliorée dans 11 cas soit 78,57% des cas, elle est restée stable dans 3 cas soit 21,42%.



*Graphique 11. Comparaison de l'acuité visuelle avant et après traitement (logmar)*

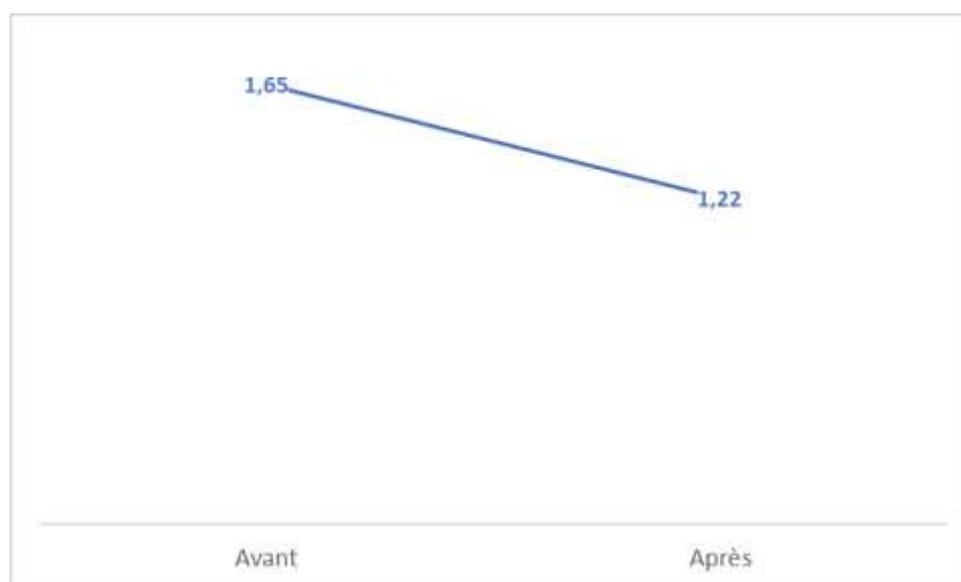
**Tableau 4. Répartition des cas selon l'acuité visuelle finale**

	<u>Nombre de cas</u>	<u>Frequence</u>
<b>Amélioration</b>	11 cas	78,75%
<b>Stabilisation</b>	3 cas	21,42%

**4.2. Le gain en acuité visuelle :**

L'acuité visuelle moyenne avant sérum autologue était de 1,7 Log MAR (équivalent à compte des doigts à un mètre). Cette moyenne d'acuité visuelle est passée à 1,22 Log MAR (0,5/10) après le traitement par insuline topique.

Le gain moyen en acuité visuelle en valeur absolue est de 0,4 Log MAR (équivalent d'un gain de 4 lignes)



*Graphique 12. Évolution de l'acuité visuelle (moyenne) en logmar*

**4.3. Test de shirmer et du BUT :**

Le test de shirmer ainsi que le BUT étaient faussés par la présence de larmoiement abondant dans notre étude.

#### 4.4. Le suivi des paramètres de l'oct SA :

##### ❖ Résultat initial :

L'épaisseur cornéenne moyenne de la zone ulcérée était de **489 um** avec une maximale de 636um et une minimale de 330um

##### ❖ Résultats à la fin du suivi :

L'épaisseur cornéenne moyenne était de 552 um avec une maximale de 744um et une minimale de 410 um

##### ❖ Le gain d'épaissuer :

Le gain d'épaisseur de notre série était de **5,12 um/j**

#### 5. Taux et délai de cicatrisation :

La durée moyenne de cicatrisation des ulcères de notre série sous insuline topique est de 12,3 jours avec un minimum de 6 jours et un maximum de 31 jours.

Selon notre étude, le taux de cicatrisation sous insuline topique était de **92,85 % des cas.**

#### 6. Combinaison du collyre d'insuline aux autres moyens thérapeutiques :

Lors du suivi ,le recours à un traitement chirurgical a été nécessaire dans 3 cas soit 21,42%

Il a consisté en la mise en place d'une membrane amniotique assechée dans 2 cas et un Pack-CXL dans 1 seul cas.

## 7. Complications :

On rapporte un seul cas de haze cornéenn important après fin de traitement, traité par une corticothérapie au long cours avec régression du haze cornéenn.

**Tableau 6. Répartition des cas selon les complications**

	Nombre de cas	Fréquence
Haze cornéen	1	7,14%
Pas de complications	13	92,85 %

## DISCUSSION

Nous présentons les cas de 14 patients qui ont développé des ulcères cornéens neurotrophiques ou des défauts épithéliaux réfractaires aux traitements médicaux et chirurgicaux standards. La mise sous insuline topique a entraîné une réépithélialisation rapide et complète de la cornée, de 6 à 31 jours après le début du traitement. Dans un seul cas d'ulcère neurotrophique bilatéral sur kératite métaherpétique, la cicatrisation n'a pas été obtenue dans un seul œil et un traitement chirurgical par membrane amniotique a été requis. Cela est probablement dû à la gravité initiale de son ulcère neurotrophique et au fait du diabète mal équilibré associé.

Dans notre étude, un seul cas de haze cornéen est observé ayant regressé après corticothérapie pour le reste des cas aucun effet secondaire local ou systémique n'a été observé, y compris une modification de la vascularisation ou de l'opacité de la cornée.

D'abord l'insuline L'insuline est une protéine. Sa structure a été décrite en 1955 par Frederick Sanger et représentée en 3 D par Dorothy Hodgkin en 1969, de formule brute  $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$ , sa masse molaire vaut 5807 g.mol<sup>-1</sup>. La structure de l'insuline est particulière à l'espèce, mais celles de l'homme, du porc et du bœuf sont très voisines c'est pour ça que l'insuline animale était la première à utiliser pour le traitement de diabète insulino dépendant depuis les années 1930 puis on a passé à l'insuline porcine modifiée "semi synthétique humaine" pour enfin arriver aux années 1980 avec l'insuline humaine obtenue par génie génétique largement répandue et la seule utilisée actuellement.

On a constaté que l'insuline topique améliorait la cicatrisation des ulcères de décubitus<sup>[1]</sup> (escarres) et des plaies cutanées superficielles induites expérimentalement chez les diabétiques et les non-diabétiques<sup>[2]</sup>. L'effet de l'insuline topique sur la cicatrisation des ulcères cornéens a été bien étudié dans des modèles de rongeurs. Notamment, chez les rats diabétiques, l'insuline topique améliore la sensation cornéenne et la cicatrisation des plaies après abrasion de la cornée<sup>[3]</sup>.

La kératite neurotrophique est une atteinte dégénérative chronique de l'épithélium cornéen caractérisée par un retard de cicatrisation épithéliale lié à la diminution de la sensibilité cornéenne. La survenue d'un ulcère trophique cornéen est une pathologie relativement rare qui nécessite un traitement rapide et agressif. La présentation clinique initiale est caractérisée par une perte du reflet habituel cornéen et un film lacrymal altéré. Même en l'absence de traumatisme, cet état initial peut évoluer vers une kératite ponctuée superficielle, puis l'ulcération épithéliale, puis l'ulcère stromal et finalement la perforation cornéenne. La détection d'une kératopathie neurotrophique est donc capitale devant toute kératopathie ou ulcère en testant la sensibilité cornéenne.

L'insuline joue un rôle crucial dans l'amélioration de la cicatrisation cornéenne en agissant sur plusieurs mécanismes :

Activation des voies de signalisation cellulaire : L'insuline active les voies de signalisation intracellulaires telles que les voies ERK (extracellular signal-regulated kinase) et PI-3K (phosphoinositide 3-kinase) au sein des cellules épithéliales de la cornée. Ces voies de signalisation sont impliquées dans la

régulation de divers processus cellulaires, y compris la migration, la prolifération et la survie cellulaire.

Stimulation de la croissance cellulaire : L'insuline, ainsi que les ligands peptidiques similaires à l'insuline comme l'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) et l'IGF-2 (insulin-like growth factor 2), stimulent la croissance cellulaire. Cela favorise la régénération des cellules épithéliales de la cornée, contribuant ainsi à la cicatrisation.

Effets anti-apoptotiques : L'activation des voies de signalisation par l'insuline, en particulier la voie PI-3K/Akt (protéine kinase B), exerce des effets anti-apoptotiques, c'est-à-dire qu'elle aide à prévenir la mort cellulaire programmée (apoptose). Cela permet de protéger les cellules épithéliales cornéennes et de favoriser leur survie pendant le processus de cicatrisation.

Modulation des facteurs de croissance : L'insuline régule l'expression et l'activité de divers facteurs de croissance, tels que l'IGF-1 et l'IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein 3). Ces facteurs de croissance sont impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire, la différenciation et la survie, tous des processus importants pour la cicatrisation cornéenne.

En résumé, l'insuline aide à améliorer la cicatrisation cornéenne en favorisant la croissance, la survie et la régénération des cellules épithéliales cornéennes par le biais de différentes voies de signalisation et de mécanismes biologiques.

L'expérience de l'insuline dans la cicatrisation des ulcères cornéens chez l'homme a commencé par deux séries de cas. Une étude de 1945 a montré une cicatrisation des ulcères cornéens après administration systémique d'insuline<sup>[4]</sup>. Une étude rétrospective de 2013 a concerné 5

patients ayant développé des défauts épithéliaux cornéens lors d'une chirurgie vitréo-rétinienne, qui ont été traités avec des gouttes d'insuline topiques et ont rapporté une réépithélialisation plus rapide par rapport à 10 patients qui ont été traités avec un traitement habituel<sup>[5]</sup>. Il n'y a pas eu d'études antérieures sur l'utilisation de l'insuline topique chez les patients souffrant de défauts cornéens neurotrophiques.

Dernièrement, plusieurs études ont porté sur l'utilisation de l'insuline topique dans la cicatrisation des ulcères neurotrophiques<sup>[4,6-13]</sup>, dans les érosions cornéennes récidivantes<sup>[14]</sup>, dans les ulcères cornéens réfractaires faisant suite à une brûlure chimique<sup>[15,16]</sup> et bien d'autres pathologies de surface oculaire<sup>[17]</sup>.

Toutes les études ont conclu à l'efficacité et l'innocuité de l'insuline topique dans la gestion des pathologies de surface oculaire.

Notre travail souligne cet effet dans la prise en charge des kératites neurotrophiques stades 2 et 3 de différentes origines ainsi que les ulcères d'origine immunologique.

Différentes concentrations sont utilisées dans la littérature allant de 1UI/ml pour certains auteurs comme Wang<sup>[8]</sup> et al jusqu'à 50 UI/ml pour d'autres Bastion ml l<sup>[5]</sup>, nous avons optés pour une concentration moyenne de 10 UI/ml, sur les différentes études il paraît que même avec des petites concentrations l'effet sur la cicatrisation reste présent.

Pour la durée de cicatrisation elle est liée à l'état initial de la surface ainsi que la taille de l'ulcère, peut varier d'une semaine pour certains auteurs Moreker<sup>[6]</sup> et al jusqu'à 1 mois pour d'autres Wang et al<sup>[8]</sup>, dans notre étude la durée moyenne de cicatrisation est de 12 jours. Le tableau ci-dessous donne

une comparaison entre nos résultats et ceux de la littérature à propos de l'utilisation de l'insuline topique.

L'insuline topique peut être un traitement simple et efficace des ulcères cornéens neurotrophiques réfractaires.

Notre série de cas est limitée par l'hétérogénéité des étiologies de la kératite neurotrophique chez nos patients, les différences de fréquence et de durée du traitement et l'absence de contrôle comparatif. D'autres études sont nécessaires avec un plus grand effectif pour déterminer l'efficacité clinique et le profil des effets secondaires de l'insuline topique dans la cicatrisation des ulcères cornéens. On recommande également la réalisation des études plus approfondies avec des bras comparatifs des différentes concentrations, différentes doses, utilisation d'autre type d'insuline notamment l'insuline semi rapide et lente pour une meilleure compréhension de l'efficacité du traitement ainsi que des autres alternatives thérapeutiques .

## Interet de l'insuline dans la prise en charge des ulcères

	<b>Notre série</b>	<b>Bastion ML et al. 2013</b>	<b>Fai S. et al. 2017</b>	<b>Diaz-Valle D. et al. 2021</b>	<b>Soares RJ. et al. 2021</b>	<b>Balal S 2023</b>
Concentration d'insuline	10 U/mL 6 gtt/j	50 U/mL 4 gtt/j	25 U/mL 50 U/mL 100 U/mL 4 gtt/j	1 U/mL 4 gtt/j	1 U/mL + LC 4 gtt/j	1 U/mL
Taille de l'échantillon	14 yeux	15 yeux /3	32 yeux / 3	61 yeux	21 yeux	11 yeux
Type de l'étude	Prospective – 2 ans	Rétrospective –10 mois	CT double aveugle – 34 M	Rétrospective	Rétrospective	Prospective
Délai moyen cicatrisation	12.35 jours	2.5 jours	3 jours pour 25U/mL	32.6 jours	18 jours pour KN stade 2 29 jours pour stade 3	62.3 jours
Complications	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune

## CONCLUSION

L'insuline topique peut être un traitement simple et efficace des ulcères cornéens réfractaires au traitement habituel. D'autres études sont nécessaires pour déterminer l'efficacité clinique et le profil des effets secondaires des gouttes d'insuline.

## **RESUME**

### **Introduction**

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'évolution clinique des patients atteints des ulcères cornéens réfractaire au traitement habituel et traités avec de l'insuline topique.

### **Patients et méthodes**

Analyse prospective de série de cas de 13 patients (14 yeux – 30 à 75 ans) atteints des ulcères résistants au traitement médical habituel qui sont traités par de l'insuline topique de janvier 2022 à décembre 2023. Un consentement éclairé était signé par les malades avant de le début du traitement.

Les données du patient, y compris la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA), la transparence de la cornée, la sensibilité de la cornée et les traitements antérieurs sont analysés. Chaque patient applique des gouttes d'insuline topiques (10 unités/1 ml de collyre sans conservateur) 6 fois par jour et des gouttes prophylactiques de fluoroquinolone.

Le traitement est poursuivi jusqu'à ce que l'anomalie épithéliale persistante de NK ou l'ulcère soit diminué, puis résolu en conséquence. Les patients abandonnent le traitement si leur état ne s'améliore pas ou s'aggrave dans les 30 jours. Des photos du segment antérieur sont prises à chaque visite. Les données sont comparées avant et après le traitement dans les deux groupes.

### **Résultats**

Treize yeux sur quatorze (92%) ont une résolution complète de l'ulcère dans les 9– 31 jours de suivi. L'acuité visuelle s'est améliorée de manière

significative après le traitement en passant de 1,7logmar avant à 1,22 logmar après traitement avec un gain moyen de 4 lignes. La transparence cornéenne s'est également améliorée dans les deux groupes passant d'un grade 2 à un grade 4, l'épaisseur moyenne de la cornée au niveau de l'ulcère s'est également améliorée en passant 489um à 522um.

1 seul cas a présenté un haze cornéenn important en fin de traitement ayant résolu après corticothérapie, aucun autre effet secondaire n'a été signalé pendant toute la durée du traitement.

### **Discussion**

Le principe de traitement des ulcères neurotrophiques repose sur la présence au niveau cornéen des récepteurs à l'insuline like growth factor (IGF1) et la substance P jouant un rôle très important dans la cicatrisation cornéenne en facilitant la migration des cellules épithéliales et l'adhésion de ces cellules à la matrice extra cellulaire. A partir de cette observation de nombreuses études ont été menées dans la littérature utilisant des concentrations variables de l'insuline afin de traiter des ulcères de cornée résistants au traitement habituel. Selon notre étude et des études similaires l'insuline parait comme une alternative efficace à faible cout afin de prendre en charge des ulcères rebelles au traitement de première ligne.

### **Conclusion**

Nos résultats suggèrent que les gouttes d'insuline topiques pourraient être une thérapie efficace dans la ulcères de cornée réfractaire en raison de leur grande efficacité, de leur accessibilité et de leur faible coût. Cependant, d'autres recherches dans ce domaine sont nécessaires.

## ملخص

**\*\*مقدمة\*\***

الهدف من الدراسة هو تقييم التطور السريري للمرضى المصابين بقرحة القرنية الذين لم يتفاعلوا إيجابا مع العلاج السريري المعتاد وذلك باستعمال وسيلة أخرى للعلاج ألا وهي قطرات الأنسولين الموضعي.

**\*\*المرضى والأساليب\*\***

الدراسة تحليل استباقي لحالات 13 مريضا 14(عينا) أعمارهم تتراوح بين 30 و 75 سنة يعانون من قرحة القرنية المقاومة للعلاج الاعتيادي والذين تم علاجهم باستعمال قطرات من الأنسولين الموضعي في الفترة الممتدة من يناير 2022 إلى غاية ديسمبر 2023. تم توقيع موافقة مستنيرة من قبل المرضى قبل بدء العلاج.

**\*\*النتائج\*\***

تمكنا من علاج 13 من أصل 14 عينا بنسبة نجاح تقدر بـ 92% في مدة تتراوح ما بين 9 و 31 يوما من المتابعة، تحسنت قدرة البصر لدى معظم المرضى وتطورت من 1,7 إلى 1,22logmar مع اكتساب 4 أسطر من الرؤية بالنسبة لمعظم المرضى، لاحظنا كذلك تحسنا في حجم القرنية التي مرت في متوسطها من 489um قبل العلاج إلى 522um بعد العلاج.

**\*\*المناقشة\*\***

انطلاقا من الملاحظة المسبقة بوجود مستقبلات الأنسولين والمادة P في القرنية الذان يلعبان دورا مهما في علاج القرحة في مواضع أخرى من الجسد، انطلقت دراسات سريرية حيوانية في البداية ثم إنسانية لعلاج قرحة القرنية بالأنسولين الموضعي، دراستنا قدمت نتائج مماثلة لدراسات سبقتها مثبتة أن الأنسولين الموضعي يمكنه لعب دور مهم في علاج قرحة القرنية المقاومة للعلاجات الاعتيادية يعتمد مبدأ علاج القرحة العصبية على وجود مستقبلات الأنسولين في القرنية والمادة P.

**\*\*الخاتمة\*\***

دراستنا قدمت نتائج مماثلة لدرسات سبقتها مثبتة أن الانسولين الموضعي يمكنه لعب دور مهم في علاج قرحة القرنية المقاومة للعلاجات الاعتيادية خصوصا أنه سهل التحضير وتكلفته منخفضة ومع ذلك فان بحوث إضافية في هذا المجال تظل ضرورية.

## **ABSTRACT :**

### **\*\*Introduction\*\***

The aim of this study was to evaluate the clinical evolution of patients with corneal ulcers refractory to usual treatment and treated with topical insulin.

### **\*\*Patients and Methods\*\***

Prospective case series analysis of 13 patients (14 eyes – 30 to 75 years) with ulcers resistant to usual medical treatment treated with topical insulin from January 2022 to December 2023. Informed consent was signed by the patients prior to the start of treatment.

Patient data, including best corrected visual acuity (BCVA), corneal transparency, corneal sensitivity and previous treatments are analyzed. Each patient applies topical insulin drops (10 units/1 ml preservative-free eye drops) 6 times a day and prophylactic fluoroquinolone drops.

Treatment is continued until the persistent NK epithelial abnormality or ulcer is reduced, and then resolved accordingly. Patients discontinue treatment if their condition does not improve or worsens within 30 days. Photographs of the anterior segment are taken at each visit. Data are compared before and after treatment in both groups.

### **\*\*Results\*\***

Thirteen out of fourteen eyes (92%) had complete resolution of the ulcer within 9–31 days of follow-up. Visual acuity improved significantly after treatment, from 1.7logmar before to 1.22 logmar after treatment, with a mean gain of 4 lines. Corneal transparency also improved in both groups,

from grade 2 to grade 4, and mean corneal thickness at the ulcer level also improved, from 489um to 522um.

Only 1 case presented a significant corneal haze at the end of treatment, which resolved after corticosteroid therapy. No other side-effects were reported during the entire course of treatment.

**\*\*Discussion\*\***

The principle of treatment for neurotrophic ulcers is based on the presence of insulin like growth factor (IGF1) and substance P receptors in the cornea, which play a key role in corneal healing by facilitating epithelial cell migration and adhesion to the extracellular matrix.

Based on this observation, numerous studies have been carried out in the literature using variable concentrations of insulin to treat corneal ulcers resistant to standard treatment. According to our study and similar ones, insulin appears to be an effective, low-cost alternative for the management of ulcers resistant to first-line treatment.

**\*\*Conclusion\*\***

Our results suggest that topical insulin drops could be an effective therapy in refractory corneal ulcers due to their high efficacy, accessibility and low cost. However, further research in this area is needed.

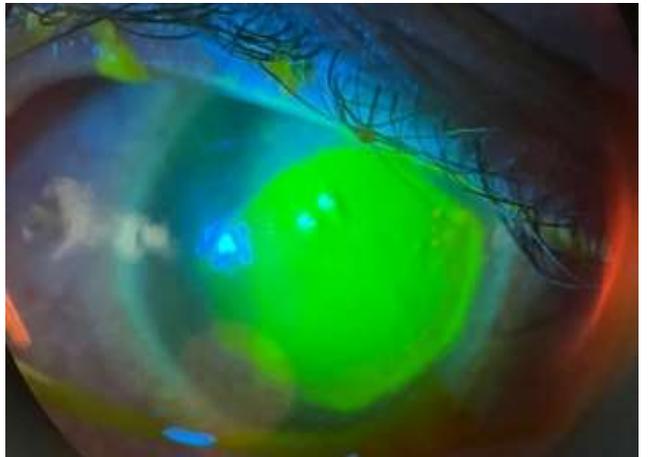
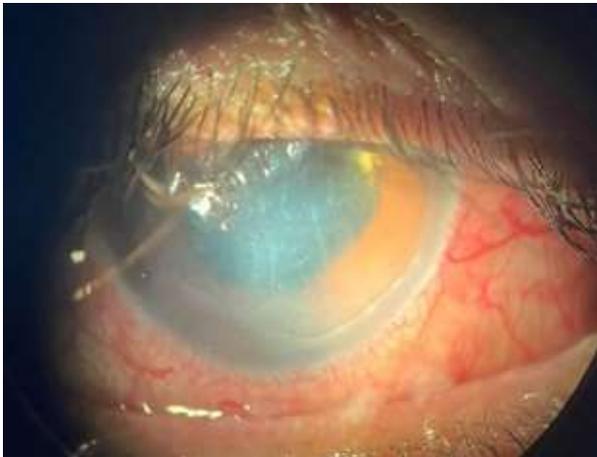
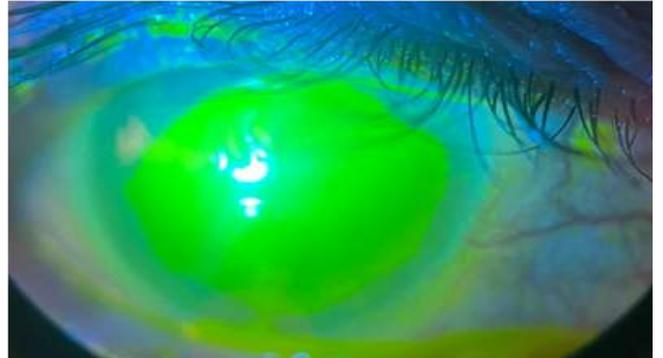
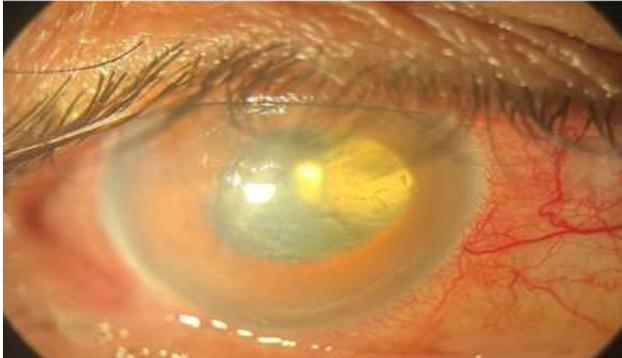
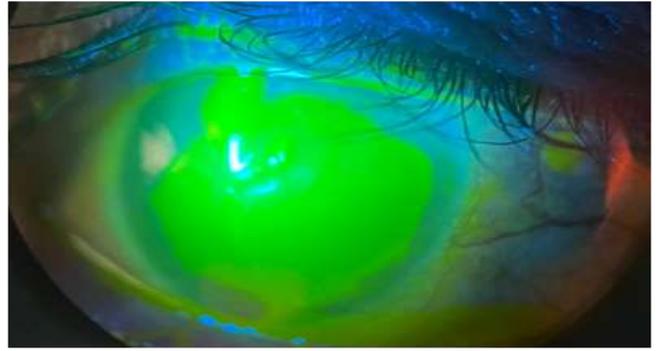
## ANNEXES

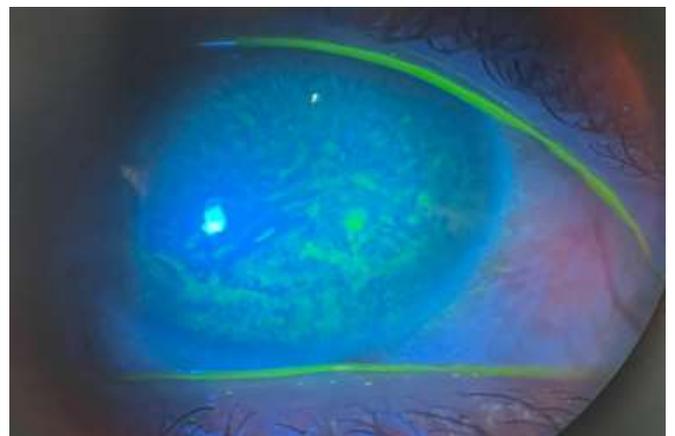
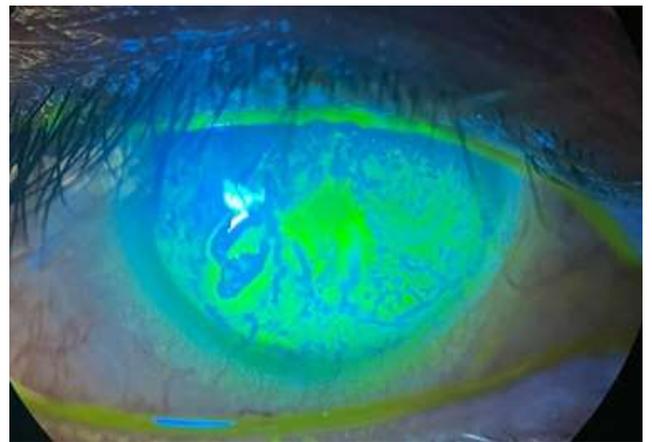
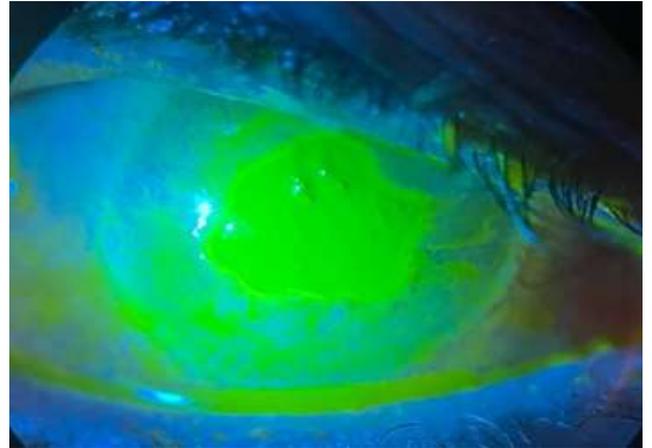
**Description des cas :**

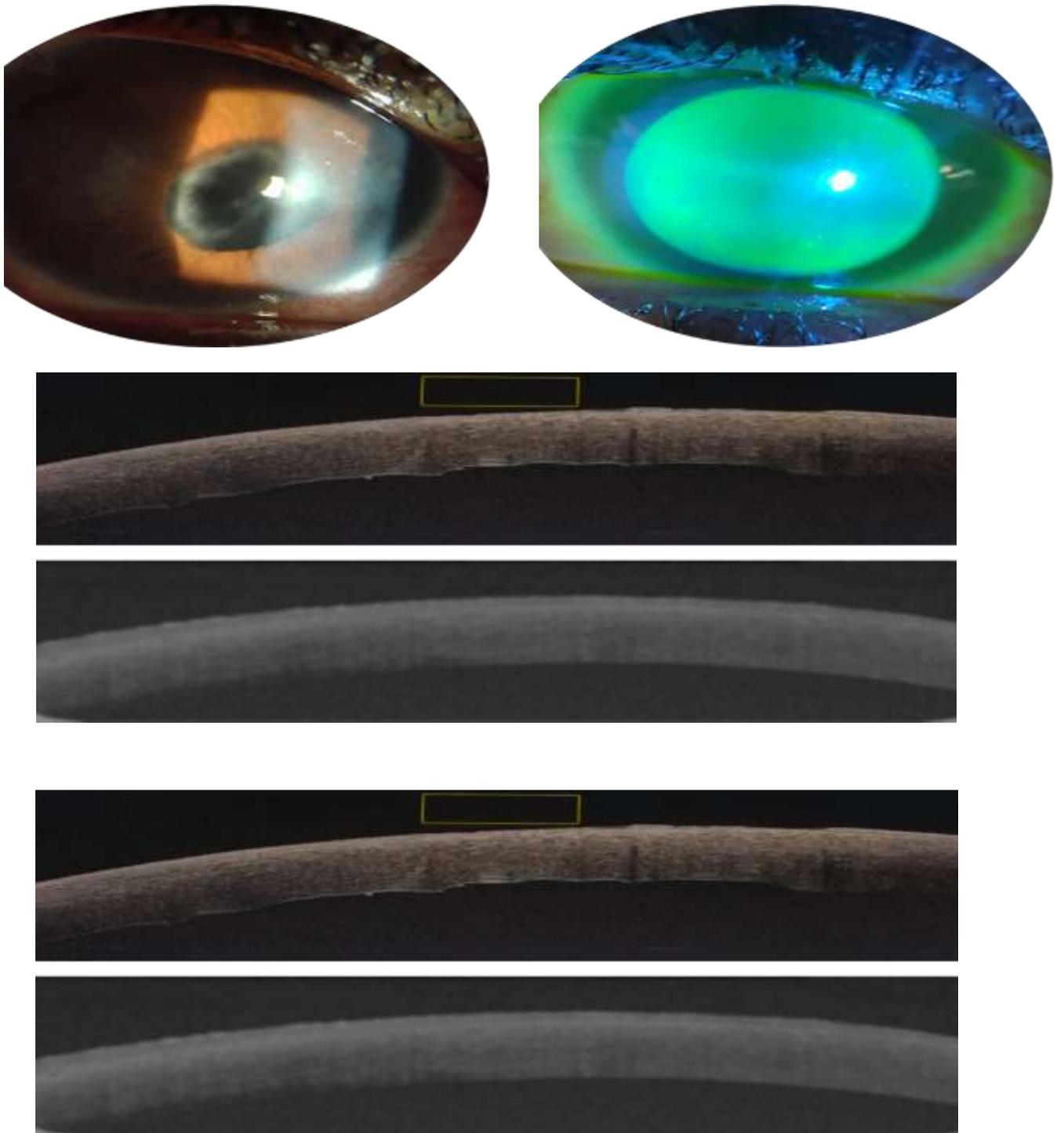
**1er exemple :**

Patient de 30 ans, diabétique type 1, opéré pour décollement de rétine tractionnel associé à une hémorragie intra vitréenne au niveau de l'œil droit. Le patient a bénéficié d'une chirurgie combinée (phacoémulsification avec vitrectomie) avec désépithélialisation au cours du geste vu la mauvaise visibilité en per-opératoire. Une photocoagulation panrétinienne a été également réalisée sur 360°.

En post-opératoire, l'ulcère de désépithélialisation était presque total et l'acuité visuelle était à 1,4 logMAR. Le patient a été mis sous lubrifiants, cicatrisants et antibioprophyxie. Devant le retard de cicatrisation de l'ulcère (ulcère toujours total à 3 jours post-opératoire), un traitement par sérum autologue a été débuté avec un aspect stationnaire de l'ulcère à J6. Un traitement par insuline topique a été démarré et une cicatrisation progressive sur 31 jours a été obtenue avec persistance d'un haze cornéen, puis un traitement par cortico a été initié causant une régression du haze cornéen.







Figures 1 : Succesion d'images de la cornée et test à la fluorescéine montrant l'évolution et la cicatrisation progressive de l'ulcère + image OCT avant et après traitement et épaisseur cornéenne qui passe de 470 à 510um.

**2eme exemple :**

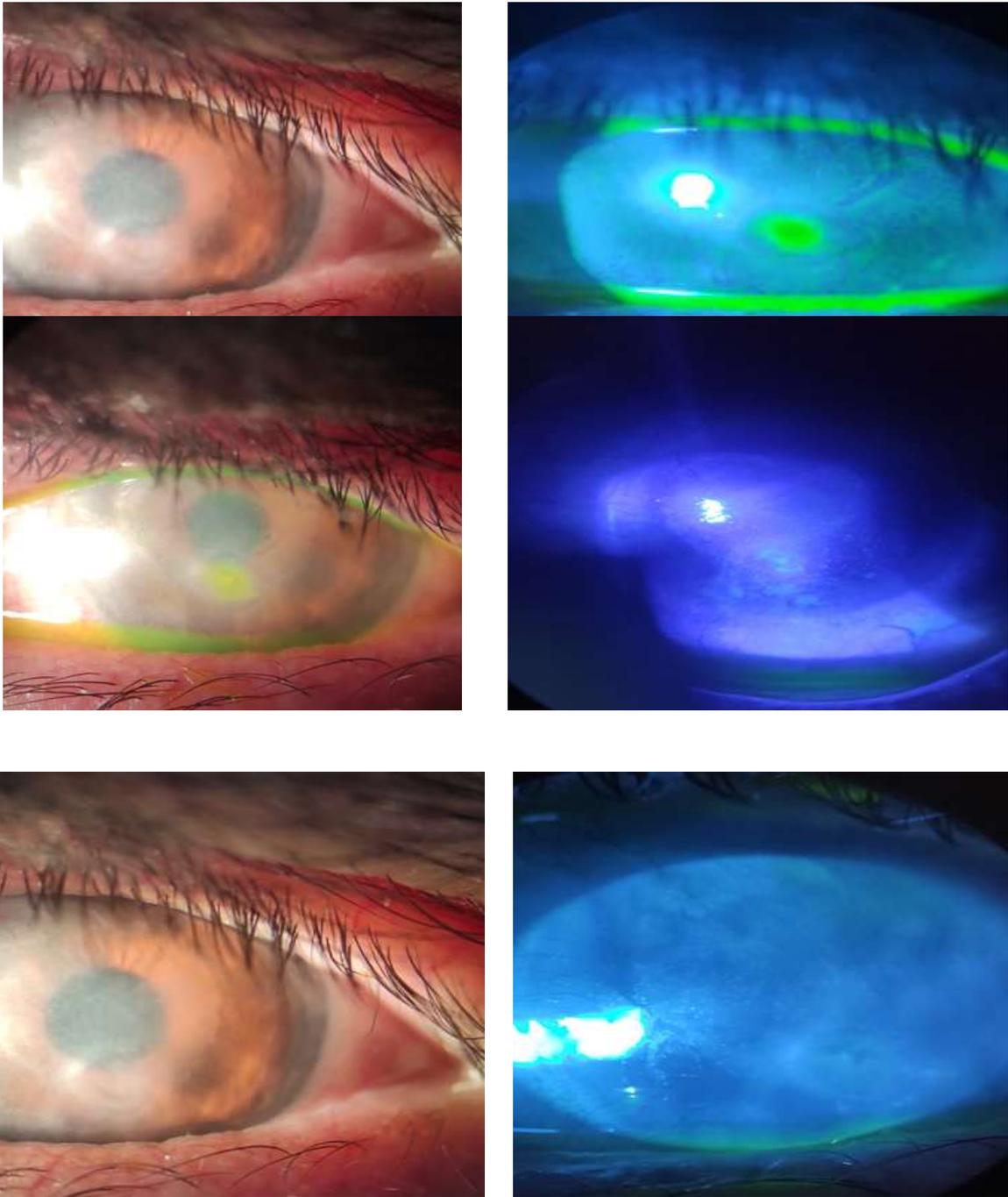
Patiente de 55 ans, ayant comme antécédents multiples épisodes de kératites virales, admise pour prise en charge d'une kératite métaherpétique de l'œil droit.

L'acuité visuelle initiale était à 1.7 logMAR avec une cornée très dystrophique avec multiples taies épithélio-stromales et appel vasculaire arrivant au centre avec kératopathie lipidique.

L'ulcère neurotrophique était axial et faisait 2 mm de grand diamètre, la sensibilité était abolie.

La patiente a été mise sous traitement standard sans amélioration au bout de 15 jours, d'où sa mise sous insuline topique.

La cicatrisation a été obtenue au bout de 6 jours sans récurrence.



**Figures 2 : Succesion d'images de la cornée et test à la fluorescéine montrant l'évolution et la cicatrisation progressive de l'ulcère après initiation du traitement.**

**Stade I**

- Hyperhémie conjonctivale
- Diminution du *Break up Time*
- Altération de l'épithélium cornéen avec kératite ponctuée superficielle

**Stade II**

- Ulcération épithéliale persistante à localisation cornéenne inférieure avec bords plus ou moins épaissis
- Œdème stromal
- Tyndall antérieur cellulaire et protéique

**Stade III**

- Lyse stromale aseptique
- Perforation cornéenne

**Figure 3 : Classification de Mackie de la kératite neurotrophique**

## REFERENCES

1. Van Ort SR, Gerber RM. Topical application of insulin in the treatment of decubitus ulcers: a pilot study. *Nurs Res.* 1976; 25:9–12.
2. Greenway SE, Filler LE, Greenway FL. Topical insulin in wound healing: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Wound Care.* 1999; 8:526–528.
3. Zagon IS, Klocek MS, Sassani JW, et al. Use of topical insulin to normalize corneal epithelial healing in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol.* 2007; 125:1082–1088.
4. Aynsley TR. The use of insulin in the treatment of corneal ulcers. *Br J Ophthalmol.* 1945; 29:361–363.
5. Bastion MLC, Ling KP. Topical insulin for healing of diabetic epithelial defects?: A retrospective review of corneal debridement during vitreoretinal surgery in Malaysian patients. 2013;68(3).
6. Moreker MR, Thakre N, Gogoi A, Bhandari RP, Patel RC. Insulin eye drops for neurotrophic keratitis. *Indian Journal of Ophthalmology* 2023;71(7):2911–2.
7. Napier E, Camacho M, mcdevitt TF, Sweeney AR. Neurotrophic keratopathy: current challenges and future prospects. *Annals of Medicine* 2022;54(1):666–73.
8. Khilji M, Tanveer S, Khan FZ, Yazdan DA, Khilji A. Neurotrophic Keratopathy and Topical Insulin Therapy: A Case Report. *Cureus* [Internet] 2023 [cited 2023 Nov 25]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/183884-neurotrophic-keratopathy-and-topical-insulin-therapy-a-case-report>

9. Bremond-Gignac D, Daruich A, Robert MP, Chiambaretta F. Recent innovations with drugs in clinical trials for neurotrophic keratitis and refractory corneal ulcers. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2019;28(11):1013-20.
10. Tong CM, Iovieno A, Yeung SN. Topical insulin for neurotrophic corneal ulcers. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2020;55(5):e170-2.
11. Galvis V, Niño CA, Tello A, Grice JM, Gómez MA. Topical insulin in neurotrophic keratopathy after resection of acoustic neuroma. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)* 2019;94(2):100-4.
12. Giannaccare G, Coco G, Rossi C, Borselli M, Lucisano A, Vaccaro S, Verdiglione M, Scorgia V. Combined Use of Therapeutic Hyper-CL Soft Contact Lens and Insulin Eye Drops for the Treatment of Recalcitrant Neurotrophic Keratopathy. *Cornea*. 2023 Aug 22. Doi: 10.1097/ICO.0000000000003361. Epub ahead of print. PMID: 37607273.
13. Soares RJDSM, Arêde C, Sousa Neves F, da Silva Fernandes J, Cunha Ferreira C, Sequeira J. Topical Insulin-Utility and Results in Refractory Neurotrophic Keratopathy in Stages 2 and 3. *Cornea*. 2022 Aug 1;41(8):990-994. Doi: 10.1097/ICO.0000000000002858. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34483270.
14. Esmail A, Ibrahim M, Nage S. Efficacy of topical insulin for recurrent epithelial corneal erosions. *Ir J Med Sci*. 2023 May 4. Doi: 10.1007/s11845-023-03373-y. Epub ahead of print. PMID: 37140764.

15. Balal S, Din N, Ashton C, Ahmad S. Healing of Chemical Injury–Related Persistent Corneal Epithelial Defects With Topical Insulin. *Cornea*. 2023 Aug 1;42(8):1000–1004. Doi: 10.1097/ICO.0000000000003145. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36729695.
16. Serrano–Giménez R, Contreras–Macías E, García–Bernal A, Fobelo–Lozano MJ. Insulin eye drops for treating corneal ulcer in a non–diabetic patient: regarding a case. *Fam Hosp*. 2020 Oct 6;44(6):297–299. English. Doi: 10.7399/fh.11521. PMID: 33156748.
17. Castro Mora MP, Palacio Varona J, Perez Riaño B, Laverde Cubides C, Rey–Rodriguez DV. Effectiveness of topical insulin for the treatment of surface corneal pathologies. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2023 Apr;98(4):220–232. Doi: 10.1016/j.oftale.2023.03.007. Epub 2023 Mar 5. PMID: 36871851.
18. Wang AL, Weinlander E, Metcalf BM, Barney NP, Gamm DM, Nehls SM, et al. Use of Topical Insulin to Treat Refractory Neurotrophic Corneal Ulcers. *Cornea* 2017;36(11):1426–8.
19. Chen DK, Frizzi KE, Guernsey LS, et al. Repeated monitoring of corneal nerves by confocal microscopy as an index of peripheral neuropathy in type–1 diabetic rodents and the effects of topical insulin. *J Peripher Nerv Syst*. 2013; 18:306–315.
20. Nishida T, Yanai R. Advances in treatment for neurotrophic keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009; 20:276–281.
21. Yamada N, Matsuda R, Morishige N, Yanai R, Chikama T, Nishida T, et al. Open clinical study of eye–drops containing tetrapeptides derived from substance P and insulin–like growth factor–1 for treatment of persistent

---

Interet de l'insuline dans la prise en charge des ulcères  
corneal epithelial defects associated with neurotrophic keratopathy. Br J  
Ophthalmol. 2008; 92(7):896-900.

