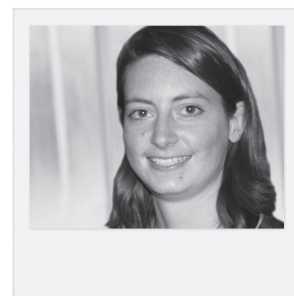


Quoi de neuf en surface oculaire ?



→ **A. MUSELIER-MATHIEU,
C. CREUZOT-GARCHER**
Service d'Ophtalmologie,
CHU DIJON.

La surface oculaire, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique, est un domaine de l'ophtalmologie dont l'importance ne cesse de croître d'année en année. C'est dans la sécheresse oculaire, en particulier, que l'on observe le plus grand dynamisme aussi bien dans la compréhension de sa physiopathologie qu'au niveau de la recherche thérapeutique.

C'est donc sur le vaste sujet de la sécheresse oculaire que nous avons choisi de revenir pour cette année 2015. Grâce au travail de 2007, cette dernière a été redéfinie. Il met en exergue les points suivants: maladie de la surface oculaire, symptômes d'inconfort, perturbation visuelle, instabilité du film lacrymal, lésions de la surface oculaire, augmentation de l'osmolarité lacrymale et inflammation [1].

Quant aux mécanismes étiologiques, la sécheresse peut être soit quantitative par hyposécrétion, soit qualitative par hyperévaporation, représentée majoritairement par les dysfonctionnements des glandes de Meibomius. De ces approches découlent des prises en charge thérapeutiques que nous allons développer dans cet article.

Ainsi, nous aborderons l'arrivée en pharmacie d'un collyre de ciclosporine dans un futur proche, la mise à disposition prochaine d'un nouveau substitut lacrymal associant l'acide hyaluronique à un bioprotecteur, le tréhalose, et nous terminerons par un point sur le diagnostic et la prise en charge des DGM.

Une ciclosporine bientôt en officine

La ciclosporine est un agent immunosuppresseur bien connu, dont les propriétés ont été largement utilisées comme antirejet depuis les années 80 dans le domaine de la transplantation d'organes. Mais, aujourd'hui, son utilisation est croissante dans le domaine de l'ophtalmologie, particulièrement dans les atteintes de la surface oculaire de par ses propriétés anti-inflammatoires [2]. Il s'agit d'un polypeptide de 11 acides aminés issu d'un champignon *Tolypocladium inflatum*. Son action anti-inflammatoire puissante est médiée par une inhibition de l'activation lymphocytaire, une réduction de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, une inhibition de l'apoptose. En ophtalmologie, la ciclosporine est disponible dans plusieurs concentrations: 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 % et 0,05 % qui ont chacune des indications distinctes.

>>> La concentration élevée – 2 % – est indiquée dans quelques pathologies sévères de la surface oculaire où l'activité lymphocytaire est particulièrement importante. Il s'agit principalement de la kératoconjonctivite vernale, la kératoconjonctivite atopique, la kératoconjonctivite phlycténaire, le rejet de greffe de cornée, la rosacée oculaire ainsi que certaines pathologies virales, notamment herpétiques. Dans ces indications, seule une préparation magistrale en pharmacie hospitalière est possible, ce qui la rend plus difficilement accessible pour le patient,

et réserve sa prescription le plus souvent à des services spécialisés.

>>> La concentration plus faible à 0,1 % est, quant à elle, indiquée en cas de sécheresse oculaire sévère. Dans ce cas, la ciclosporine permet une diminution de l'inflammation locale, de l'apoptose, et stimule la sécrétion lacrymale afin d'essayer d'enrayer le cercle vicieux de la sécheresse oculaire où s'intriquent de nombreux mécanismes physiopathologiques (hyperosmolarité, inflammation, apoptose...) [3].

Un collyre de ciclosporine à 0,1 % est désormais disponible en rétrocession dans les pharmacies hospitalières et des cliniques, et il devrait arriver en officine prochainement, facilitant sa prescription et sa dispensation. Il convient de souligner qu'en cas de sécheresse oculaire, le recours à la ciclosporine doit se faire chez des patients présentant une kératite sévère après un échec des traitements de première intention que sont les substituts lacrymaux. Le recours à des traitements anti-inflammatoires est justifié par le risque de complications à type d'ulcération, ou de perforation cornéenne en cas de lésions

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

de la surface oculaire non traitées, et notamment si une kératite sévère est présente.

Afin de poser le diagnostic de kératite sévère, un examen ophtalmologique complet est requis, avec en particulier un interrogatoire adapté (pouvant s'appuyer sur le questionnaire OSDI), et surtout une évaluation à l'aide de la fluorescéine de la coloration cornéoconjonctivale et du *break-up time*. L'évaluation du niveau de sévérité des lésions cornéennes peut se faire à l'aide de diverses échelles, permettant une cotation objective et un suivi précis. Parmi elles, l'échelle d'Oxford fait partie des plus couramment utilisées. Il suffit en effet de comparer l'imprégnation cornéoconjonctivale du patient à des dessins de référence pour établir le niveau de sévérité (**fig. 1**). Ainsi, une kératoconjonctivite sèche est considérée comme sévère si la coloration cornéenne à la fluorescéine est supérieure au grade Oxford 3.

D'autres critères cliniques peuvent aider pour qualifier une kératoconjonctivite

sèche de sévère comme par exemple un test de Schirmer inférieur à 5 mm, un *break-up time* faible, un marquage conjonctival marqué, la présence d'une kératite filamenteuse... Rappelons qu'en cas de sécheresse oculaire, la prise en charge doit être globale et graduelle selon la sévérité de cette dernière. Les substituts lacrymaux restent le traitement de première intention.

L'escalade thérapeutique fait ensuite appel à diverses molécules anti-inflammatoires. Parmi elles, les corticoïdes locaux ne peuvent, du fait de leurs effets secondaires (cataracte, glaucome, corticodépendance), être prescrits au long cours. La place de la ciclosporine en tant qu'épargneur de corticoïde et traitement au long cours est à considérer. Dans le cas d'une atteinte sévère, l'objectif de la mise en route de la ciclosporine est de diminuer les lésions cornéennes, d'améliorer la symptomatologie et de réduire l'inflammation de la surface oculaire. Concernant la tolérance, quelques effets secondaires sont décrits et ont été rapportés : irritation oculaire, douleur oculaire, hyperhé-

mie conjonctivale, larmoiement, hyperémie palpébrale surtout retrouvés au moment de l'instillation.

À noter qu'en cas d'administration locale de la ciclosporine, le passage systémique est négligeable. Les prochains mois nous permettront probablement d'apprécier la place en pratique courante de cette ciclosporine à 0,1 % – l'Ikervis®, bientôt facilement accessible – dans la prise en charge des kératites sévères dans la sécheresse oculaire.

L'apport d'un bioprotecteur dans la substitution lacrymale

Actuellement, la famille des substituts lacrymaux comprend des présentations nombreuses pour répondre à une sécheresse oculaire. Ceux-ci représentent un traitement rationnel et validé en permettant une compensation mécanique du manque de larmes par un apport hydrique. De plus, ils jouent aussi un rôle de dilution des facteurs inflammatoires présents au niveau de la surface oculaire et de normalisation de l'osmolarité des larmes, ces deux facteurs étant impliqués dans l'auto-entretien de l'œil sec [3]. De nos jours, les substituts lacrymaux visent aussi la couche muqueuse et/ou lipidique du film lacrymal, et certains d'entre eux sont osmorégulateurs comme par exemple des bioprotecteurs. Le concept de bioprotection est bien connu dans de multiples domaines et notamment celui de l'industrie alimentaire, de l'industrie pharmaceutique et le monde du cosmétique.

>>> Le tréhalose, bioprotecteur naturel, est un disaccharide naturel non réducteur, composé de deux molécules de glucose. Ce dernier est très largement répandu dans la nature, présents chez plus de 100 espèces dont les plantes, les champignons, les bactéries, les insectes...






Groupe	Grade	Critère
A 	0	Égal ou inférieur au groupe A
B 	I	Égal ou inférieur au groupe B, supérieur au groupe A
C 	II	Égal ou inférieur au groupe C, supérieur au groupe B
D 	III	Égal ou inférieur au groupe D, supérieur au groupe C
E 	IV	Égal ou inférieur au groupe E, supérieur au groupe D
>E	V	Supérieur au groupe E

Fig. 1 : Échelle d'Oxford pour l'évaluation des lésions cornéennes à l'aide de la fluorescéine.

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

à l'exception des mammifères [4]. Sa fonction principale est de protéger l'ensemble de ces espèces cellulaires contre la dessiccation. Le tréhalose possède plusieurs propriétés intéressantes que sont l'osmorégulation et la préservation des structures cellulaires (stabilisation des lipides membranaires, protection des protéines, induction d'autophagie) permettant une diminution des phénomènes apoptotiques [5]. Pour ses diverses propriétés, la molécule de tréhalose est utilisée dans de nombreux domaines, notamment en tant qu'excipients pour des produits pharmaceutiques bien connus du monde ophtalmologique tels que le Lucentis® ou l'Avastin®.

>>> Une autre application est celle de la cryoconservation dans le transport des organes et tissus pour les transplantations. Dans le domaine de la sécheresse oculaire, Schmidt *et al.* ont étudié l'épaisseur du film lacrymal chez des patients présentant une sécheresse oculaire modérée à sévère, après une instillation d'une association tréhalose-acide hyaluronique comparé à l'acide hyaluronique seul et au sérum physiologique. Les résultats ont montré une augmentation significative de l'épaisseur du film lacrymal dans le groupe tréhalose-acide hyaluronique et acide hyaluronique comparé au groupe sérum physiologique. La durée était de 4 heures pour la groupe tréhalose-acide hyaluronique *versus* 40 minutes avec le groupe acide hyaluronique seul, montrant que l'association est synergique et permet d'obtenir une meilleure rémanence [6].

D'autres études sur la cicatrisation cornéenne ont montré des résultats intéressants quant à l'utilisation du tréhalose. Diverses études de non-infériorité concernant l'association tréhalose-acide hyaluronique *versus* acide hyaluronique, ou d'autres substituts lacrymaux, sont en cours de publication avec des résultats qui apparaissent prometteurs [7].

Le dysfonctionnement des glandes de Meibomius : une cause majeure de syndrome sec

Il y a de nombreuses années, l'œil sec était considéré exclusivement lié à un manque de larmes. Cette notion a été revisitée, et désormais la sécheresse oculaire est une véritable maladie qui associe des symptômes d'inconfort, une atteinte de la surface oculaire et un retentissement fonctionnel. Sans en préjuger de la cause, l'importance de la sécheresse oculaire sur le plan de la santé publique est considérable et probablement largement sous-estimée. Aujourd'hui, il est admis que le dysfonctionnement des glandes de Meibomius est la première cause de sécheresse qualitative, et représente la cause principale de sécheresse oculaire quelle qu'en soit l'étiologie [8]. En effet, les DGM sont une affection dont la prévalence est élevée puisque, selon les études et la population étudiée, cette dernière serait entre 20 et 60 % [9, 10].

Le DGM a été défini par le groupe de travail international de 2011 de la façon suivante : les dysfonctionnements des glandes de Meibomius constituent une anomalie chronique et diffuse des glandes de Meibomius, caractérisée – en principe – par une obstruction des canaux excréteurs et/ou des modifications qualitatives/quantitatives des sécrétions glandulaires dont les conséquences potentielles sont : altérations du film lacrymal, symptômes d'irritation oculaire, inflammation clinique et maladie de la surface oculaire [9].

Ce sont les glandes de Meibomius qui produisent la couche lipidique du film lacrymal. Cette dernière, aussi appelée meibum, assure différentes fonctions dont celle de limiter l'évaporation des larmes. Sa structuration très élaborée lui permet de s'étaler à la surface de la phase aqueuse où elle joue un rôle essentiel dans la qualité et la stabi-

lité du film lacrymal. Chaque orifice glandulaire libère ses sécrétions lipidiques lors du clignement, assurant ainsi leur répartition à la surface du film lacrymal. L'examen du bord libre palpébral et des sécrétions meibomiennes est donc un temps primordial de l'examen ophtalmologique, chez des patients souffrant de sécheresse oculaire. Il est de plus nécessaire d'évaluer de façon classique, à l'aide de la fluorescéine, le BUT ainsi que la coloration cornéoconjonctivale.

Une approche diagnostique du dysfonctionnement des glandes de Meibomius est possible grâce au LipiView® II, présent sur le marché depuis début 2015 [11]. Ce dispositif permet de réaliser plusieurs examens : une analyse de la qualité du film lacrymal et notamment de sa couche lipidique par interférométrie, une évaluation de la dynamique du clignement palpébral et une analyse de la structure des glandes de Meibomius grâce à une meibographie. L'avancée de ce dispositif repose sur la possibilité de réaliser une meibographie au patient en pratique courante et de façon rapide.

Pour la meibographie, deux types de capture sont réalisés. Une meibographie dynamique de surface et une transillumination adaptée. Une reconstruction est ensuite réalisée (*Dual-mode imaging* ou DMI combinée). La combinaison de ces images permet de diminuer les artefacts souvent présents lors de la réalisation d'une meibographie classique, et donc une analyse plus précise de la structure des glandes [11]. Le degré d'atrophie des glandes et le degré de dilatation des canaux excréteurs des glandes sont évalués grâce à cette meibographie. La prise en charge des DGM a été abordée lors du dernier *workshop* sur le sujet de 2011 [12].

>>> En première intention et même en l'absence de signes cliniques, le contrôle des facteurs environnementaux et notamment alimentaires reste important. Les

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

substituts lacrymaux, quelle que soit leur classe, et principalement l'hygiène et les soins des paupières sont les piliers de la prise en charge thérapeutique.

>>> En cas de stade avancé, des traitements à visée anti-inflammatoire seront alors associés (antibiotiques oraux, corticostéroïdes locaux...). L'hygiène palpébrale, pilier de la prise en charge thérapeutique a pour but de permettre une diminution de l'inflammation locale et une augmentation de la stabilité du film lacrymal. En effet, l'analyse du meibum de patients traités pour dysfonctionnement meibomien a montré que les soins de paupières modifieraient de manière qualitative les lipides, et permettraient de restaurer un meibum "plus physiologique" tout en améliorant la symptomatologie ressentie et les signes cliniques.

Un dispositif, le LipiFlow[®], est aujourd'hui disponible dans plusieurs centres. Il permet de réaliser un chauffage de la face conjonctivale des paupières supérieures et inférieures et d'appliquer simultanément une pression pulsatile à la surface externe des paupières, afin d'exprimer les glandes de Meibomius. Plusieurs études ont montré l'efficacité d'un traitement unique appliqué durant 12 minutes sur la fonction meibomienne, le BUT et les symptômes. D'après ces dernières, cette efficacité serait maintenue entre 6 et 12 mois sur l'ensemble des paramètres sans renouvellement du traitement [13-15]. Une autre étude randomisée a montré la supériorité de ce système comparé au chauffage simple [16]. Ainsi, cette

technique permettant de traiter l'obstruction des glandes s'avère intéressante, car la réalisation d'un massage des paupières efficace est difficile, et il nécessite que le patient s'y astreigne quotidiennement. Toutefois, ce traitement présente quelques contraintes puisqu'il doit être réalisé au cabinet médical et que, pour le moment, il n'existe pas de cotation pour ce dernier.

Une autre technologie de lumière pulsée, E-Swin[®], a été développée dans la prise en charge des DGM. Cet appareil permet de produire des séquences d'impulsions lumineuses qui pourraient stimuler les glandes de Meibomius. Pour le moment, le mécanisme d'action physiopathologique sous-jacent précis n'est pas encore complètement compris, les hypothèses reposeraient sur une théorie de photothérapie, vasculaire et nerveuse, notamment sur les télangiectasies du bord libre couramment retrouvées en cas de DGM.

Bibliographie

1. Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*, 2007;5:179-193.
2. TATLIPINAR S, AKPEK EK. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*, 2005;89:1363-1367.
3. BAUDOIN C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2007;30:239-246.
4. OHTAKE S *et al.* Trehalose: current use and future applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011;100:2020-2053.
5. LUYCKX J *et al.* Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. *Clinical Ophthalmology*, 2011;5:577-581.
6. SCHMIDL D *et al.* Tear film thickness after treatment with artificial tears in patients with moderate dry eye disease. *Cornea*, 2015;34:421-426.
7. PINTO-BONILLA JC *et al.* A randomized crossover study comparing trehalose/hyaluronate eyedrops and standard treatment: patient satisfaction in the treatment of dry eye syndrome. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2015;11:595-603.
8. KORB DR *et al.* "Dry Eye" Is the Wrong Diagnosis for Millions. *Optometry and Vision Science: official publication of the American Academy of Optometry*. 2015;92:e350-e354.
9. TOMLINSON A *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2011;52:2006-2049.
10. UCHINO M *et al.* Dry Eye Disease: Impact on Quality of Life and Vision. *Curr Ophthalmol Rep*, 2013;1:51-57.
11. ZEEV MS *et al.* Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clinical Ophthalmology*, 2014;8:581-590.
12. GEERLING G *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2011;52:2050-2064.
13. GREINER JV. A single LipiFlow[®] Thermal Pulsation System treatment improves meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months. *Curr Eye Res*, 2012;37:272-278.
14. FINIS D *et al.* Six-month effects of a thermodynamic treatment for MGD and implications of meibomian gland atrophy. *Cornea*, 2014;33:1265-1270.
15. BLACKIE CA *et al.* Treatment for meibomian gland dysfunction and dry eye symptoms with a single-dose vectored thermal pulsation: a review. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2015;26:306-313.
16. LANE SS *et al.* A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 2012;31:396-404.

Le docteur Muselier-Mathieu a déclaré être consultante pour les laboratoires Théa, et intervenante pour Thea, Allergan, Horus, Santen. Le docteur Creuzot-Garcher a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.