

LE DOSSIER

Sécheresse oculaire

Traitements de la sécheresse oculaire : des cas les plus courants aux plus difficiles

RÉSUMÉ : La sécheresse oculaire est une affection particulièrement fréquente chez les patients de plus de 65 ans. Malgré la diversité des symptômes et des étiologies, de grandes lignes décisionnelles sur la prise en charge thérapeutique de la sécheresse oculaire ont été développées. Ainsi, de multiples traitements peuvent être utilisés dans la sécheresse oculaire : prise en charge psychologique, mesures environnementales, substituts lacrymaux, moyens mécaniques, anti-inflammatoires, collyre au sérum autologue et autres traitements spécifiques pouvant être indiqués selon les pathologies en cause.



→ **G. KASWIN, M. LABETOULLE**
Service d'Ophtalmologie,
CHU de Bicêtre,
LE KREMLIN-BICETRE.

La prise en charge des patients souffrant de sécheresse oculaire nécessite souvent du temps, car les symptômes évoqués peuvent être multiples et varient en intensité et en nature selon les périodes. De plus, l'effet des traitements est souvent retardé, ce qui peut parfois décourager certains patients ne pouvant bénéficier d'un traitement immédiatement performant. Enfin, il s'agit le plus souvent de soulager les patients, dans le cadre d'une pathologie chronique, plus que de les guérir totalement.

On distingue classiquement les yeux secs par baisse de la sécrétion de larmes (déficit quantitatif) : syndrome de Sjögren primaire ou secondaire, maladies de la glande lacrymale, anomalies de réflexe de larmoiement (paralysies faciales ou kératites neurotrophiques) et ceux par hyperévaporation (déficit qualitatif) : anomalies de la sécrétion lipidique (meibomite, blépharite) et anomalies palpébrales (déficit du clignement, malversions palpébrales). Mais les causes sont souvent intriquées, et il faut penser à rechercher d'éventuelles pathologies associées (rosacée, aller-

gie...) [1]. Le traitement adapté permet de résoudre, en général, une bonne partie des symptômes.

Les moyens thérapeutiques

1. Prise en charge psychologique

La sécheresse oculaire a un retentissement important sur la qualité de vie et le psychisme des patients de par son caractère chronique et parfois invalidant. L'écoute du patient ainsi que les explications concernant les mécanismes impliqués et les stratégies thérapeutiques élaborées sont des éléments essentiels dans la prise en charge car elles placent le patient au centre de celle-ci en tant qu'individu.

2. Mesures environnementales

L'humidité de l'environnement peut être contrôlée par des systèmes humidificateurs, en évitant si possible climatisation et ventilateurs. Il faut également lutter contre les polluants intérieurs comme la fumée de cigarette. Toute médication aggravante, en particulier anticholiner-

LE DOSSIER

Sécheresse oculaire

gique, sera également évitée si possible. Enfin, une alimentation équilibrée riche en acides gras polyinsaturés oméga 3 pourrait être utile.

3. Les substituts lacrymaux

Les substituts lacrymaux permettent à la fois de compenser mécaniquement le manque de larmes et de diluer les facteurs inflammatoires sécrétés lors des sécheresses chroniques. On distingue les larmes artificielles liquides (sérum physiologique amélioré, povidone, alcool polyvinylique), et les gels, dont les dérivés de cellulose, les carbomères et les polymères d'acide hyaluronique [2]. Les substituts lacrymaux sont d'autant plus stables sur la surface oculaire que la viscosité augmente (à titre d'exemple : larmes artificielles simples, carbomères, puis acides hyaluroniques, dans l'ordre croissant). A noter que la tolérance et l'efficacité subjective des collyres varient d'un substitut à l'autre et d'un patient à l'autre. Du fait du rôle délétère des conservateurs, les substituts lacrymaux sont pour la plupart délivrés dans des unidoses sans conservateur ou dans des systèmes neutralisant celui-ci.

Les dérivés du sérum physiologique ont une efficacité bien démontrée.

Les collyres et pommades vitaminées sont souvent utilisés. La pommade à la vitamine A est appréciée pour ses propriétés cicatrisantes et est indiquée en cas de kératite.

Les polymères de vinyle, polymères synthétiques, sont des solutions de faible viscosité ayant comme avantage d'augmenter la stabilité du film lacrymal. La rémanence est inférieure aux gels plus visqueux, mais leur impact sur la vision est négligeable.

Les polymères de méthylcellulose, polysaccharide viscoélastique, sont utilisés comme substituts de larmes artificielles pour leur forte viscosité et leur pouvoir

de rétention hydrique élevé, ce qui les rend particulièrement intéressants en cas de déficit aqueux. Actuellement, sont utilisés la carboxyméthylcellulose (CMC ou carmellose) et le dérivé hydroxypropyl (HPMC ou hypromellose), d'une viscosité inférieure [3].

Les gels de carbomère, polymères synthétiques, forment un réseau tridimensionnel capable d'emmagasiner de grandes quantités d'eau entre leurs mailles [4]. Il s'agit d'un gel aqueux, stable, transparent, incolore, non gras et non collant. Leurs propriétés bioadhésives procurent un temps de contact prolongé avec l'œil (2 à 7 fois plus prolongé que les substituts lacrymaux). Leur viscosité peut être responsable d'un trouble visuel intermittent après leur instillation et donc d'un certain degré d'inconfort. Ils sont actuellement indiqués en seconde intention en cas de syndromes secs de gravité moyenne à sévère ou après l'échec des substituts lacrymaux en solution.

L'HP-Guar est une gélatine liquide qui devient gélatineuse au contact de la surface oculaire. Elle se caractérise par une bonne adhésion à la couche muqueuse des larmes et une très longue rémanence (posologie 2 fois par jour), au prix d'un flou visuel transitoire.

Le hyaluronate de sodium est un mucopolysaccharide présent dans la plupart des tissus conjonctifs. Son comportement rhéologique lui permet d'avoir une diminution de viscosité et une augmentation de l'élasticité lorsque les forces de cisaillement sont les plus élevées (c'est-à-dire pendant le clignement) favorisant ainsi l'étalement du produit sur la surface de la cornée : entre chaque clignement, l'augmentation de la viscosité permet un contact plus prolongé au niveau de la surface oculaire. Cette propriété est d'ailleurs partagée avec d'autres polymères, dont certains carbomères. L'autre propriété intéressante est sa capacité à retenir l'eau, ce qui lui per-

met d'augmenter le volume lacrymal et de diminuer l'évaporation des larmes [5].

Les émulsions lipidiques sont avant tout indiquées dans les insuffisances meibomiennes avec anomalie de la couche lipidique lacrymale. Elles permettent d'améliorer la stabilité lacrymale en diminuant leur évaporation. Les produits actuellement disponibles utilisent des triglycérides (associés à un carbomère), des phospholipides ou des émulsions cationiques.

4. Moyens mécaniques

L'occlusion des points lacrymaux est utile dans la prise en charge des kératoconjunctivites sèches sévères [6]. Elle peut être transitoire (bouchons méatiques) ou définitive (chirurgicale).

Les lunettes à chambre humide sont des lunettes fermées limitant l'évaporation lacrymale et maintenant un degré d'humidité élevé. Leur prix reste cependant encore élevé.

5. Traitement des insuffisances meibomiennes

Un dysfonctionnement meibomien est en pratique très souvent associé aux sécheresses quantitatives. Le premier temps de la prise en charge d'une meibomite repose sur les mesures d'hygiène palpébrale, éventuellement rendues plus aisées avec les systèmes de lunettes chauffantes. L'utilisation de collyres lubrifiants contenant des lipides constitue un choix logique. En cas d'insuffisance d'efficacité de ces mesures ou de forme sévère, un traitement antibiotique par voie orale peut être utile. Il est classique de proposer dans cette indication les cyclines (doxycycline à dose de 100 mg/jour en cure de quelques semaines) pour leur effet anti-inflammatoire propre. En cas de contre-indication, les macrolides (érythromycine 30 mg/kg/j) ou le métronidazole (Flagyl, 1,5 g/j) peuvent représenter une alternative,

mais les preuves d'efficacité sont moins fortes. Il faut noter que les récurrences sont fréquentes à l'arrêt du traitement : 25 % après 1 mois et 66 % à 6 mois.

6. Les traitements anti-inflammatoires locaux

Ils se justifient par la présence d'une inflammation quasi constamment associée au syndrome sec. On distingue essentiellement dans cette classe les anti-inflammatoires stéroïdiens et les immunomodulateurs, dont le chef de file est la ciclosporine.

L'action anti-inflammatoire des corticoïdes locaux dans le cadre du syndrome sec a été bien démontrée par plusieurs études cliniques [7, 8], avec une efficacité sur les symptômes et les signes de souffrance épithéliale. Les corticoïdes peuvent donc être indiqués lors des recrudescences inflammatoires, pendant une courte durée et avec une décroissance progressive pour éviter un éventuel effet rebond. Il n'est pas licite de prescrire des corticoïdes topiques au long cours en raison des effets iatrogènes locaux (cataracte et glaucome).

La ciclosporine en collyre est une arme majeure dans le traitement des sécheresses oculaires rebelles [9, 10]. Son efficacité est liée à ses propriétés pharmacologiques : réduction de la synthèse des cytokines, réduction de l'expression des marqueurs de l'activation lymphocytaire et des molécules d'adhésion et inhibition de l'apoptose conjonctivale. Elle existe actuellement sous deux formes :

- une forme commerciale à 0,05 % sous le nom de Restasis dans le cadre d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nominative par périodes de 6 mois,
- une forme magistrale disponible dans certaines pharmacies hospitalières à des concentrations variant de 0,05 à 2 %.

La tolérance est variable et il convient de prévenir le patient de la fréquente sensation de piquûre ou brûlure dans

les suites immédiates de l'instillation, inconfort qui sera mieux toléré au fur et à mesure de la mise en place des effets bénéfiques, en pratique au bout de 4 à 8 semaines en général. En pratique, la ciclosporine est prescrite dans les formes rebelles de sécheresse oculaire, initialement à concentration de 0,05 %. La durée minimale logique de prescription est de 6 mois et une corticothérapie locale peut être associée initialement.

7. Le collyre au sérum autologue

Le collyre au sérum autologue est un traitement majeur des formes sévères de kérato-conjonctivite sèche [11, 12]. Le sérum autologue accélère la cicatrisation épithéliale, grâce à l'apport de facteurs de croissance (dont l'*Epidermal Growth Factor*, EGF, et le *Transforming Growth Factor*, TGF- β), de vitamines et de fibronectine qui participent à la cicatrisation cornéenne en facilitent notamment la migration épithéliale.

Le sérum autologue est préparé en laboratoire et sa conservation au froid doit être respectée, sous peine de contamination microbienne du flacon qui ne doit pas être utilisé plus de huit jours.

8. La chirurgie

Les greffes de membranes amniotiques sont plutôt indiquées dans les formes préperforatives de sécheresse oculaire, en réalisant une greffe multicouche, protégée par une lentille souple, ou dans les atteintes très péjoratives de la surface oculaire dans le cadre de syndromes tels que Stevens-Johnson ou brûlures chimiques compliquées d'ischémie limbique étendue [13, 14]. Une tarsorrhaphie sera envisagée en cas d'anesthésie cornéenne complète ou de malocclusion.

Les stratégies thérapeutiques

La sécheresse oculaire est un phénomène multifactoriel. Les stratégies thérapeutiques viseront donc les différents

mécanismes par l'association de différents traitements ciblés.

Dans toutes les situations, la prise en charge psychologique, les mesures environnementales et les substituts lacrymaux fluides sont à mettre en œuvre. Les collyres avec conservateurs seront évités. Une insuffisance meibomienne sera traitée spécifiquement. En cas de doute diagnostique avec une allergie, des collyres antidégranulants ou antihistaminiques peuvent servir de test thérapeutique.

Les sécheresses minimales relèvent des substituts lacrymaux fluides : sérum physiologique et dérivés de l'acide polyvinyle. Les sécheresses modérées nécessiteront l'emploi de substituts plus visqueux : carbomères, dérivés de la méthylcellulose ou HP-Guar. Enfin, les sécheresses sévères avec kératite nécessitent d'utiliser toute la gamme thérapeutique, qui sera modulée en fonction de l'efficacité. Les polymères d'acide hyaluronique sont souvent utiles dans cette indication.

Si l'ensemble de ces mesures s'avère insuffisant, c'est-à-dire si le traitement des lésions associées et l'application des différents topiques à des doses importantes (jusqu'à 10 fois par jour par exemple) ne suffisent pas à soulager les symptômes et améliorer l'état de la surface oculaire, il devient alors légitime de proposer un traitement de fond comme la ciclosporine, initialement complété par les corticoïdes locaux. Les moyens mécaniques peuvent également être indiqués (bouchons méatiques, lunettes à chambre humide). En cas de kératite sévère, le collyre au sérum autologue peut être utile. Les corticoïdes et immunosuppresseurs généraux sont parfois indiqués dans les maladies de système, la GVH ou la pemphigoïde des muqueuses. Une greffe de membrane amniotique éventuellement associée à une greffe de cellules souches est réservée aux cas de pathologie chronique de

LE DOSSIER

Sécheresse oculaire

la conjonctive avec insuffisance en cellules souches limbiques (syndrome de Stevens-Johnson, pemphigoïdes...).

Conclusion

La prise en charge des patients atteints de sécheresse oculaire repose sur un interrogatoire précis et un examen ophtalmologique détaillé afin de préciser au mieux l'origine de la sécheresse oculaire. La stratégie thérapeutique doit ensuite être adaptée en fonction de chaque patient : l'utilisation de substituts lacrymaux permet à la fois de compenser la sécrétion lacrymale tout en diluant les effecteurs inflammatoires, les mesures d'hygiène palpébrale associées parfois aux cyclines permettent de normaliser la sécrétion lipidique. Lorsque ces mesures sont insuffisantes, il peut être nécessaire de recourir à l'utilisation de corticoïdes topiques dans des traitements de courte durée et même, dans les syndromes secs sévères, à l'utilisation d'immunosuppresseurs dont le chef de file est la ciclosporine topique. Dans tous les cas,

la qualité de la relation médecin-malade permet d'optimiser la prise en charge des ces patients.

Bibliographie

1. BAUDOUIN C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol*, 2001 ; 45 : S211-220.
2. BRIGNOLE F, PISELLA PJ, DUPAS B *et al*. Efficacy and safety of 0.18 % sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005 ; 243 : 531-538.
3. TODA I, SHINOZAKI N, TSUBOTA K. Hydroxypropyl methylcellulose for the treatment of severe dry eye associated with Sjögren's syndrome. *Cornea*, 1996 ; 15 : 120-128.
4. POULIQUEN P. Carbomergels in the treatment of dry eye. *J Fr Ophthalmol*, 1999 ; 22 : 903-913.
5. JOHNSON ME, MURPHY PJ, BOULTON M. Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006 ; 244 : 109-112.
6. MANSOUR K, LEONHARDT CJ, KALK WW *et al*. Lacrimal punctum occlusion in the treatment of severe keratoconjunctivitis Sicca caused by Sjögren syndrome: a unioocular evaluation. *Cornea*, 2007 ; 26 : 147-150.
7. MARSH P, PFLUGFELDER SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology*, 1999 ; 106 : 811-816.
8. AKSOY MO, LI X, BORENSTEIN M *et al*. Effects of topical corticosteroids on inflammatory

mediator-induced eicosanoid release by human airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol*, 1999 ; 103 : 1081-1091.

9. SALL K, STEVENSON OD, MUNDORF TK *et al*. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology*, 2000 ; 107 : 631-639.
10. DOAN S, GABISON E, GATINEL D *et al*. Topical cyclosporine A in severe steroid-dependent childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 2006 ; 141 : 62-66.
11. TSUBOTA K, GOTO E, SHIMMURA S *et al*. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology*, 1999 ; 106 : 1984-1989.
12. CREUZOT-GARCHER C, LAFONTAINE PO, BRIGNOLE F *et al*. Treating severe dry eye syndromes with autologous serum. *J Fr Ophthalmol*, 2004 ; 27 : 346-351.
13. BOUCHARD CS, JOHN T. Amniotic membrane transplantation in the management of severe ocular surface disease: indications and outcomes. *Ocul Surf*, 2004 ; 2 : 201-211.
14. SAW VP, MINASSIAN D, DART JK *et al*. Amniotic membrane transplantation for ocular disease: a review of the first 233 cases from the UK user group. *Br J Ophthalmol*, 2007 ; 91 : 1042-1047.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.