L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Surface oculaire : quoi de neuf ?

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

Les pathologies de la surface oculaire occupent une place importante dans nos consultations et sont parfois sources de difficultés diagnostiques et thérapeutiques.

En effet, un cortège de symptômes aspécifiques (brûlures oculaires, sensation d'œil sec, picotements) et de signes ophtalmologiques (hyperhémie conjonctivale, kératite ponctuée superficielle) peuvent être le reflet de pathologies diverses dont la prise en charge sera spécifique.

Quelles sont les innovations diagnostiques et thérapeutiques qui ont marqué ces derniers mois ? Nous allons essayer de les présenter ainsi que les études qui ont marqué cette année 2011.

Un nouvel outil dans l'exploration du film lacrymal ?

De nature assez complexe, le film lacrymal forme un ensemble dynamique composé d'eau, de glycoprotéines et de graisses. Cependant, il est classiquement décomposé en trois couches superposées : une couche mucinique en contact avec l'épithélium cornéen, une couche lipidique à l'interface avec le milieu extérieur et une couche aqueuse riche en électrolytes et en protéines intercalée entre les deux. La phase lipidique joue un rôle majeur dans la protection de la surface oculaire malgré sa faible épaisseur. Grâce à l'organisation structurale en deux couches des graisses sécrétées par les glandes de Meibomius, elle assure quatre rôles principaux : la prévention de l'évaporation de la couche mucino-aqueuse, la lubrification de la cornée et des paupières au cours du clignement, le lissage du film lacrymal qui en améliore les qualités optiques et enfin celle de barrière contre la contamination du sébum cutané.

L'évaluation du film lacrymal peut être réalisée en pratique clinique courante. La couche mucinique est la couche la plus profonde. L'intégrité et la stabilité de cette composante mucinique du film lacrymal sont évaluées par le *break-up-time*. Un BUT inférieur à 10 secondes est le témoin d'une atteinte mucinique du film lacrymal. La couche aqueuse du film lacrymal est la couche la plus épaisse, au contact de la couche mucinique. Elle est étudiée à l'aide du test de Schirmer, idéalement sans anesthésie. Un déficit aqueux est identifié si le test de Schirmer est inférieur à 5 mm en 5 minutes. Cependant, la réalisation de ce test est chronophage et assez fastidieuse, voire même désagréable pour le patient. La mesure de la hauteur de la rivière lacrymale, de réalisation facile, peut permettre d'apprécier cette phase aqueuse d'une façon plus rapide. Rappelons que la hauteur de la rivière lacrymale est normale si elle est supérieure à 0,3 mm. Enfin, la couche lipidique est la plus superficielle et elle recouvre la couche aqueuse. L'examen du bord libre palpébral permet de rechercher des signes en faveur d'un dysfonctionnement des glandes meibomiennes (hyperhémie et œdème du bord libre, qualité du meibum, présence de bouchons meibomiens, de collerettes…) qui peut être source d'instabilité lacrymale [1].

Une nouvelle approche diagnostique de l'œil sec, et plus particulièrement du dysfonctionnement meibomien, est proposée grâce au Lipiview proposé par TearScience (***fig. 1***). Ce dispositif permet une analyse de la qualité du film lacrymal et notamment de sa couche lipidique grâce à un système d'interférométrie. Cette mesure non invasive et rapide permet d'évaluer l'épaisseur de la couche lipidique et sa qualité. Une capture du clignement palpébral est aussi réalisée dans le même temps, révélant la

Fig. 1 : Dispositif d'acquisition Lipiview.

présence d'une éventuelle malocclusion palpébrale, information capitale au praticien pour sa prise en charge. L'examen est complété par une évaluation de la sécrétion des glandes de Meibomius à la lampe à fente. Cette analyse est réalisée à l'aide d'un instrument (***fig. 2***) qui permet d'appliquer une pression constante au niveau du bord libre palpébral inférieur en regard de 5 glandes meibomiennes (***fig. 3***). Le bord libre palpébral est divisé en "secteurs d'analyse" (nasal, central et temporal). La qualité des secrétions meibomiennes est alors étudiée (fluide, trouble, épaisse…) selon la sévérité du dysfonctionnement meibomien. Enfin, ces données d'examen sont corrélées avec les résultats d'un questionnaire qui est préalablement rempli par le patient, nommé SPEED (*Standard Patient Evaluation of Eye Dryness*). Il permet d'évaluer la fréquence et la sévérité des symptômes suivants : sécheresse oculaire ou démangeaisons, sensation de douleur ou irritation, brûlure oculaire ou larmoiement, fatigue oculaire, et leur impact sur différents actes de la vie quotidienne (difficultés pour la lecture, la conduite…).

Fig. 2 : Instrument permettant d'appliquer une pression constante au niveau du bord libre en regard de 5 glandes meibomiennes pour l'analyse de la sécrétion des glandes meibomiennes.

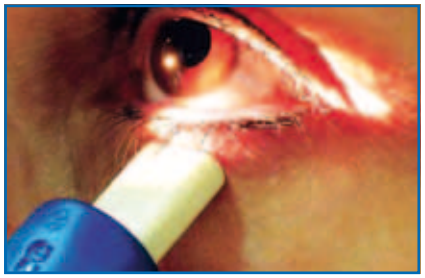

Fig. 3 : Analyse de la sécrétion des glandes de Meibomius.

Cette phase diagnostique comprend donc 3 étapes qui sont complémentaires. Pour le moment, peu de centres en France disposent de ce nouveau dispositif diagnostique qui est associé à un système thérapeutique le Lipiflow que nous allons décrire ci-dessous.

Lipiflow : un nouveau soin de paupière

Le système Lipiflow (***fig. 4***) est un nouveau dispositif médical à visée thérapeutique associé au système diagnostique Lipiview précédemment décrit. Il permet de chauffer simultanément les paupières supérieures et inférieures au niveau interne et d'appliquer une pression pulsatile et contrôlée sur la surface externe des paupières afin de mimer un massage (***fig. 5***). Son utilisation est

Fig. 4 : Dispositif Lipiflow.

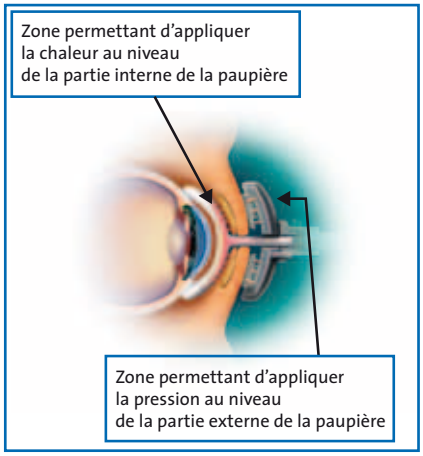

Fig. 5 : Schéma représentant le mécanisme d'action du Lipiflow.

recommandée dans le traitement des dysfonctionnements meibomiens [2]. En effet, il est maintenant reconnu qu'il existerait une augmentation de la température de fusion du meibum lors d'un dysfonctionnement meibomien à l'origine d'une augmentation de la viscosité de ce dernier [3, 4]. Le réchauffement palpébral permettant une diminution de la viscosité meibomienne et une vidange facilitée des glandes de Meibomius après pression constituent la base de l'hygiène palpébrale.

Cependant, il est vrai que les soins de paupières avec le gant de toilette ou à l'aide des lunettes chauffantes restent contraignants et parfois difficiles à réaliser pour les patients. Le Lipiflow constitue un traitement "minute" réalisé au cabinet du praticien pendant 12 minutes et aurait une efficacité de plusieurs semaines. Plusieurs équipes ont montré l'efficacité de ce dispositif avec une diminution des symptômes et des signes cliniques [2, 5, 6]. Lane *et al.* ont évalué l'efficacité de ce dispositif versus soins de paupières à l'aide de compresses chaudes et ont montré une différence significative sur la qualité des secrétions meibomiennes et le BUT en faveur du Lipiflow à 4 semaines de traitement [7]. De nouvelles études portant sur l'efficacité à long terme seraient souhaitables. Le coût élevé du dispositif pour les praticiens et du traitement pour les patients posera certainement les limites de cette technologie prometteuse.

Une nouvelle arme thérapeutique dans la prise en charge des kératites neurotrophiques ?

La cicatrisation cornéenne est un phénomène complexe qui met en jeu divers acteurs cellulaires et moléculaires. Les interactions et les phénomènes de régulation sont nombreux. Parfois, l'équilibre permettant une cicatrisation normale est rompu et associé à des conditions aggra-

vantes ou précipitantes, et la cornée est alors le lieu d'une dégradation plus ou moins sévère conduisant à l'entité de kératite neurotrophique. La kératite neurotrophique présente trois stades de sévérité croissante pouvant conduire jusqu'à la perforation cornéenne [8]. Le diagnostic et la prise en charge précoce de cette pathologie conditionnent son pronostic.

Les armes thérapeutiques pour traiter une kératite neurotrophique restent la lubrification par des collyres sans conservateurs, les molécules anti-inflammatoires qui peuvent être associées, lors des stades plus sévères, à une greffe de membrane amniotique [9]. Le sérum autologue peut être utilisé, mais son accès est souvent difficile. Une nouvelle classe d'agents thérapeutiques (agents de régénération ou RGTA) est en cours d'évaluation en France dans les ulcères de cornée et les dystrophies cornéennes chroniques résistantes aux traitements usuels [10]. Ces agents de régénération ont déjà fait preuve de leur efficacité dans d'autres pathologies responsables de retard de cicatrisation tels les ulcères veineux [11, 12]. Il s'agit d'un nanopolymère biodégradable conçu pour mimer les glycosaminoglycanes (héparanes sulfates) qui sont spécifiquement liés aux facteurs de croissance lesquels sont dégradés en cas d'agression tissulaire [13]. Ces agents de régénération, en se substituant aux glycosaminoglycanes, permettent donc de constituer un environnement propice pour la régénération tissulaire, la migration cellulaire et la protection de facteurs de croissance endogènes et favorisent ainsi la cicatrisation. L'action du produit plutôt mécanique que pharmacologique est bien sûr strictement locale et son profil de tolérance apparaît favorable. Ce nouvel agent de thérapie matricielle semble prometteur et il deviendra peut-être une arme thérapeutique de choix des kératites neurotrophiques dont la prise en charge actuelle se révèle souvent difficile et parfois invasive.

L'œil sec

La sécheresse oculaire et les plaintes exprimées par les patients lors de nos consultations quotidiennes prennent une place de plus en plus importante. De multiples symptômes aspécifiques (brûlures oculaires, sensation d'œil sec, impression de corps étranger…) peuvent être le témoin d'un œil sec et ce quelles que soient sa sévérité et son étiologie [14]. Cependant, il n'est pas toujours aisé de rapprocher le cortège de signes à une sécheresse oculaire puisque d'autres pathologies de la surface oculaire peuvent très bien mimer un tableau similaire. En effet, comme rapporté dans le dernier consensus international sur la sécheresse oculaire de 2007, l'œil sec est une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire, entraînant des symptômes d'inconfort, une gêne visuelle et une instabilité du film lacrymal, avec risque d'atteinte de la surface oculaire [15].

Au cœur de cette définition est souligné le rôle majeur de l'osmolarité lacrymale et de l'inflammation. La composante inflammatoire est maintenant bien reconnue comme un élément clé dans la constitution de l'œil sec, et de nombreuses études l'ont confirmé [16]. Les agents anti-inflammatoires ont d'ailleurs une place bien définie dans la prise en charge de la sécheresse oculaire. La ciclosporine par voie locale est indiquée dans les sécheresses oculaires sévères avec une bonne efficacité [15, 17].

L'osmolarité lacrymale et notamment l'hyperosmolarité lacrymale est un marqueur de l'œil sec et apparaît maintenant être le pivot central dans la pathogenèse de la sécheresse oculaire. En effet, comme le décrivent Baudouin *et al.*, "que la sécheresse soit secondaire à une hyposécrétion ou une hyperévaporation, il y a une hyperosmolarité lacrymale, et probablement cellulaire, en regard des zones non protégées par le film lacrymal". Cette hyperosmolarité est alors à son tour responsable d'une souffrance cellulaire au niveau cornéen et au niveau conjonctival, alors à l'origine d'une stimulation neurogène. Cette stimulation nerveuse entraîne alors une augmentation du clignement en réponse à la diminution de la sécrétion lacrymale et est aussi à l'origine de mécanismes pro-inflammatoires que l'on appelle "inflammation neurogène". Elle est majorée par les facteurs environnementaux et conduit à la libération de nombreux médiateurs inflammatoires qui à leur tour ont un rôle d'activation des cytokines inflammatoires. Cette cascade entraîne alors des phénomènes cytotoxiques au niveau de la surface oculaire et plus particulièrement au niveau des fragiles cellules à mucus, source d'instabilité lacrymale.

Un autre versant issu de cette instabilité lacrymale s'intéresse aux paupières et au meibum. En effet, la flore microbienne peut être altérée, entraînant une libération de lipases et de toxines bactériennes qui sont à leur tour responsables d'une modification de la composition lipidique des secrétions meibomiennes et modifient donc la stabilité du film lacrymal. Ainsi se crée un cercle vicieux qui auto-entretient le système [16]. Le traitement de la sécheresse oculaire repose souvent en premier lieu sur les substituts lacrymaux seuls ou en association selon le stade de sévérité de l'atteinte oculaire [15]. Ils permettent une compensation mécanique du manque de larmes et jouent un rôle de dilution des facteurs inflammatoires présents au niveau de la surface oculaire et de normalisation de l'osmolarité des larmes, éléments reconnus comme auto-entretenant l'œil sec.

Depuis quelques semaines est arrivée sur le marché une nouvelle molécule comprenant des propriétés de lubrification (carboxyméthylcellulose), d'hydratation (glycérine) et d'osmoprotection (érythritol, L-carnitine), qui permettrait de protéger les cellules des larmes hyperosmolaires.

Surface oculaire

Une étude de phase III a permis de montrer la non-infériorité de cette molécule vis-à-vis de l'acide hyaluronique [18]. Guillon *et al.* rapportent une diminution de l'imprégnation conjonctivale après 1 mois de traitement chez des patients souffrant de sécheresse oculaire par rapport à de l'acide hyaluronique [19]. D'ici quelques mois, nous verrons si l'utilisation de ce nouveau produit pour le traitement de la sécheresse oculaire permet d'améliorer la gêne ressentie par les patients.

Bibliographie

1. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction : report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 2011 ; 52 : 2006-2049.
2. Korb DR, Blackie CA. Restoration of meibomian gland functionality with novel thermodynamic treatment device-a case report. *Cornea*, 2010 ; 29 : 930-933.
3. Mitra M, Menon GJ, Casini A *et al.* Tear film lipid layer thickness and ocular comfort after meibomian therapy via latent heat with a novel device in normal subjects. *Eye (Lond),* 2005 ; 19 : 657-660.
4. Spiteri A, Mitra M, Menon G *et al.* Tear lipid layer thickness and ocular comfort with a novel device in dry eye patients with and without Sjögren's syndrome. *J Fr Ophtalmol,* 2007 ; 30 : 357-364.
5. Majmudar PA LSG. A novel thermal pulsation treatment for obstructive meibomian gland dysfunction : applying heat to the inner eyelid surfaces. ARVO 2010.
6. 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.
7. Lane SS, Dubiner HB, Epstein RJ *et al.* A new system, the lipiflow, for the treatment of meibomian gland dysfunction (MGD). *Cornea*, 2012 ; 31 : 396-404.
8. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond),* 2003 ; 17 : 989-995.
9. Khokhar S, Natung T, Sony P *et al.* Amniotic membrane transplantation in refractory neurotrophic corneal ulcers : a randomized, controlled clinical trial. *Cornea*, 2005 ; 24 : 654-660.
10. Chebbi CK, Kichenin K, Amar N *et al.* Pilot study of a new matrix therapy agent (RGTA OTR4120) in treatment-resistant corneal ulcers and corneal dystrophy. *J Fr Ophtalmol,* 2008 ; 31 : 465-471.
11. Groah SL, Libin A, Spungen M *et al.* Regenerating matrix-based therapy for chronic wound healing : a prospective within-subject pilot study. *Int Wound J,* 2010 ; 8 : 85-95.
12. Desgranges P, Allaire E, Kichenin K *et al.* First clinical pilot study on critical ischemic leg ulcers with matrix therapy ReGeneraTing Agent (RGTA®) technology. *Journal of Wound Technology,* 2011 ; 13 : 44-48.
13. Barritault D, Caruelle JP. Regenerating agents (RGTAs) : a new therapeutic approach. *Ann Pharm Fr,* 2006 ; 64 : 135-144.
14. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L *et al.* The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. I*nvest Ophthalmol Vis Sci,* 2003 ; 44 : 4753-4761.
15. Research in dry eye : report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop, 2007. *Ocul Surf,* 2007 ; 5 : 179-193.
16. Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophtalmol,* 2007 ; 30 : 239-246.
17. Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M *et al.* Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000 ; 41 : 1356-1363.
18. Baudouin C, Cochener B, Pisella PJ *et al.* Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol,* 2012.
19. Guillon M, Maissa C, Ho S. Evaluation of the effects on conjunctival tissues of Optive eyedrops over one month usage. *Cont Lens Anterior Eye,* 2012 ; 33 : 93-99.

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