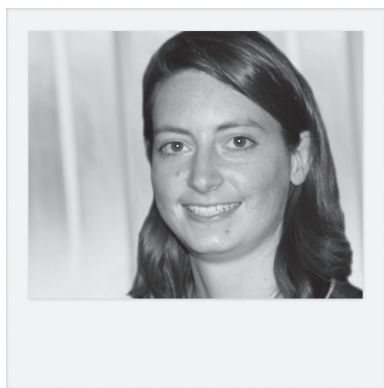


L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Quoi de neuf en surface oculaire ?



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

La prise en charge des pathologies de la surface oculaire continue à prendre une place croissante parmi les disciplines de l'ophtalmologie. Elle donne lieu à de nombreux programmes de recherche et au développement d'innovation diagnostiques ou thérapeutiques. Nous avons sélectionné quelques publications récentes et des avancées intéressantes.

Les dysfonctionnements meibomiens

1. Une synthèse sur les dysfonctionnements meibomiens

Les dysfonctionnements meibomiens (DGM) sont une affection dont la prévalence est élevée puisque, selon les études et la population étudiée, cette dernière

serait entre 20 et 60 % [1, 2]. Il est vrai que, lors d'un examen ophtalmologique systématique, il n'est pas rare de découvrir une meibomite sans qu'aucune plainte particulière ne soit exprimée par le patient. Le Pr Baudouin a publié dans le *Journal Français d'Ophtalmologie* une revue sur les dysfonctionnements meibomiens intitulée *Revisiter les dysfonctionnements meibomiens* [3]. Cette synthèse nous rappelle qu'il existe deux grands types de DGM selon l'état de fonction sécrétoire des glandes de Meibomius. L'hyposécrétion qui est liée à une hyperkératinisation du conduit et de l'orifice glandulaire qui conduit à une obstruction, voire parfois à une atrophie de la glande.

À l'opposé, en cas d'hypersecrétion, la sécrétion excessive de lipides par les glandes de Meibomius pathologiques vient altérer le film lacrymal. Dans ce cas, l'affection est souvent à mettre en rapport avec des atteintes dermatologiques (rosacée...). Quel que soit le type de DGM, les étiologies sont nombreuses, aussi bien des pathologies (rosacée, dermite séborrhéique) que des circonstances favorisant (chirurgie réfractive, port de lentilles de contact) [1].

La physiopathologie a pu être synthétisée par le Pr Baudouin qui rappelle que "*les DGM sont très certainement un ensemble intriqué de quatre maladies différentes mais complémentaires : maladie de la peau et des paupières, prolifération bactérienne et/ou parasitaire des glandes de Meibomius, sécheresse oculaire par instabilité du film lacrymal, kératite immuno-inflammatoire, plus rarement infectieuse.*"

Cette entité complexe que représente le DGM s'inscrit au cœur d'un double cercle vicieux :

- le premier concerne l'atteinte palpébrale, au sein de laquelle le DGM favorise la prolifération de bactéries libérant localement des enzymes et des toxines. Celles-ci entraînent une modification de la température de fusion du meibum. Sa plus grande viscosité empêche alors son excrétion normale et le film lacrymal s'en retrouve altéré ;
- le second cercle vicieux s'articule autour de la sécheresse oculaire. Le meibum anormal n'exerce plus son rôle de stabilisation du film lacrymal et de protection vis-à-vis de l'évaporation lacrymale. Il favorise donc l'apparition d'une sécheresse oculaire avec une hyperosmolarité et une inflammation [4]. Ces mécanismes auront un retentissement directement sur le bord palpébral en renforçant l'obstruction des glandes.

C'est l'intrication de ces deux cercles vicieux, bien mise en évidence sur ce schéma physiopathologique, qui permet de comprendre les cibles des différentes options thérapeutiques [5] (*fig. 1*).

2. Une imagerie dynamique des glandes de Meibomius : LipiView® II

L'examen de la surface oculaire classique est indispensable pour faire le diagnostic d'un DGM. Il comprend une évaluation du film lacrymal et des différentes couches qui le composent. L'intégrité et la stabilité de la couche mucinique du film lacrymal, qui est la couche la plus profonde directement au

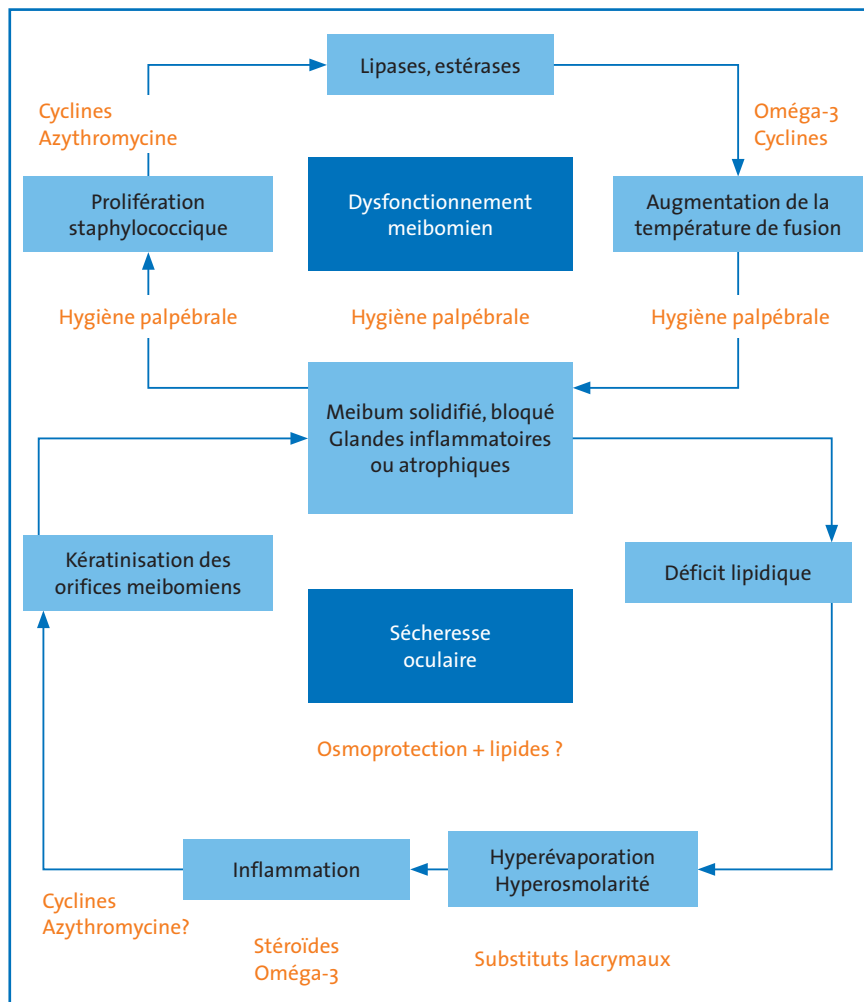


Fig. 1 : Schéma physiopathologique des DGM avec double boucle autoentretenu et cibles thérapeutiques des DGM (d'après l'article de Baudouin, JFO, 2014 [3]).

contact de l'épithélium, est évaluée par le *break-up time* (BUT). 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 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, directement issue des glandes de Meibomius est la plus superficielle, et elle recouvre la couche aqueuse. Elle est étudiée par l'examen du bord libre palpébral qui 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 à l'origine d'une instabilité lacrymale [1].

Une approche diagnostique de la sécheresse oculaire et plus particulièrement du dysfonctionnement des glandes de Meibomius est possible grâce au LipiView®, présent sur le marché depuis quelques années [6]. Ce dispositif permet de réaliser plusieurs examens. Grâce à un système d'interférométrie, une analyse de la qualité du film lacrymal et notamment de sa couche lipidique peut être effectuée [7, 8]. Cette mesure non invasive et rapide permet d'évaluer l'épaisseur de la couche lipidique et la qualité de celle-ci. Grâce à l'analyse des séquences vidéo au ralenti, une évaluation de la dynamique du clignement palpébral est réalisée dans le même temps, révélant la présence d'une éventuelle malocclusion palpébrale, information capitale pour le 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, le MGE (*Meibomian Gland Evaluator*). Il permet d'appliquer une pression constante et standardisée au niveau du bord libre palpébral inférieur en regard de cinq glandes meibomiennes. Le bord libre palpébral est divisé en "secteurs d'analyse" (nasal, central et temporal). La qualité des sécrétions meibomiennes est alors étudiée (fluide, trouble, épaisse...) et le nombre de glandes sécrétantes selon la sévérité du dysfonctionnement meibomien.

Le LipiView® II, commercialisé depuis début 2015, permet désormais l'analyse de la structure des glandes de Meibomius grâce à une meibographie. Deux types de capture sont réalisés : une meibographie dynamique de surface (**fig. 2 et 3 A**) et une transillumination adaptée (grâce à un transilluminateur) (**fig. 2 et 3 B**). Une reconstruction est ensuite réalisée (*Dual-mode imaging* ou DMI combinée) (**fig. 2 et 3 C**). La combinaison de ces images permet de diminuer les artefacts souvent présents

SURFACE OCULAIRE

lors de la réalisation d'une meibographie classique et donc une analyse plus précise de la structure des glandes [6, 9-11]. Le degré d'atrophie des glandes et le degré de dilatation des canaux excréteurs des glandes sont évalués grâce à cette meibographie [11] (**fig. 3**).

Enfin, l'ensemble des 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*) [12]. Il permet d'évaluer la fréquence et la sévérité des symp-

tômes 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...).

Cette phase diagnostique comprend donc quatre étapes qui sont complémentaires et permet d'évaluer la fonction mais aussi la structure des glandes de Meibomius. Cela pourra constituer une aide afin de mieux comprendre les mécanismes de la

sécheresse oculaire, et tout particulièrement des DGM, et de mieux appréhender le traitement à proposer pour chaque patient [13-15].

De plus, la réalisation d'une meibographie pour d'autres pathologies de la surface oculaire peut s'avérer utile afin d'analyser l'aspect des glandes de Meibomius [13].

Des études sont nécessaires afin de démontrer la concordance entre les anomalies structurales et l'atteinte fonctionnelle [16, 17].

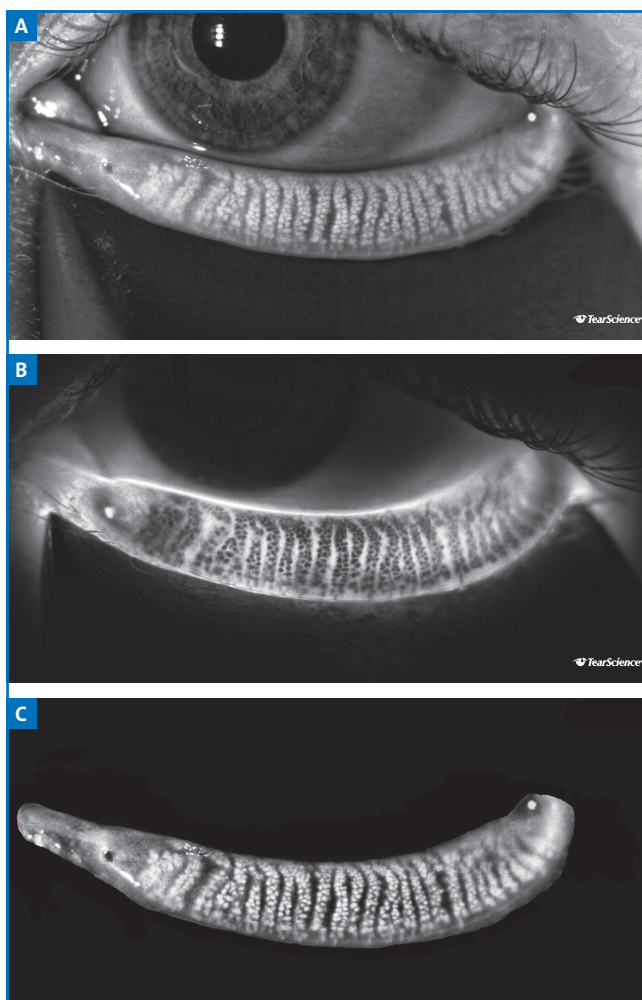


Fig. 2 : LipiView® II : meibographie – sujet sain. **A :** meibographie dynamique de surface ; **B :** transillumination adaptée ; **C :** DMI combinée (Courtoisie du laboratoire TearScience®).

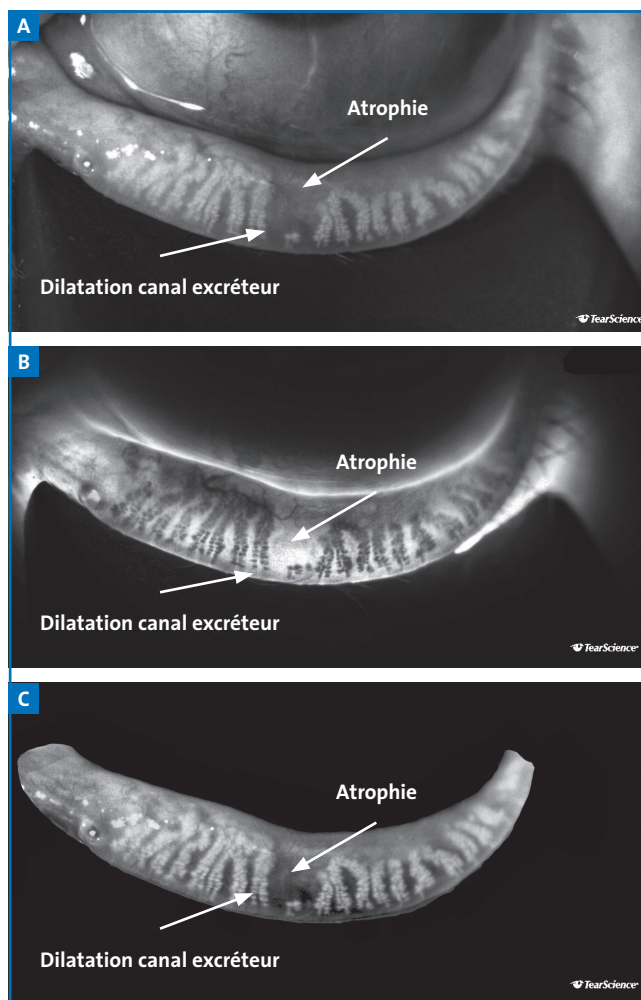


Fig. 3 : LipiView® II : meibographie – atrophie partielle glandes de Meibomius. **A :** meibographie dynamique de surface ; **B :** transillumination adaptée ; **C :** DMI combinée (Courtoisie du laboratoire TearScience®).

SURFACE OCULAIRE

Pour le moment, peu de centres en France disposent de ce nouveau dispositif diagnostique qui est associé à un système thérapeutique, le LipiFlow® [18].

Une ciclosporine locale bientôt disponible

La ciclosporine topique à une concentration de 0,1 % est indiquée chez les patients présentant une kératoconjonctivite sèche (notamment secondaire à un syndrome de Gougerot-Sjögren) résistante aux traitements conventionnels locaux. Elle est actuellement disponible en autorisation temporaire d'utilisation sous le nom d'Ikervis®. Sa posologie est d'une goutte par jour.

Ce traitement permet d'améliorer le confort et la symptomatologie des patients ainsi que de diminuer l'inflammation locale [19]. Le 23 janvier dernier, le laboratoire Santen a annoncé que le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments avait rendu un avis favorable pour l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'Ikervis® [20].

Son indication est la suivante : *“traitement de la kératoconjonctivite sèche chez des patients adultes présentant une kératite sévère ou des lésions de la cornée qui ne s'améliorent pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux”*.

Cette AMM, tant attendue depuis plusieurs années par les praticiens, devrait permettre une mise à disposition du produit d'ici quelques mois pour les ophtalmologues.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren : un nouveau test diagnostique ?

Le dosage du marqueur inflammatoire MMP9 dans les larmes permet, si le taux est élevé, de suspecter une sèche-

resse oculaire avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 94 % [21]. Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGJ) est une maladie auto-immune qui associe classiquement une xérostomie, une xérophtalmie, une asthénie, des arthralgies... Les femmes sont majoritairement atteintes, et il peut être primitif ou secondaire, associé ou non à d'autres pathologies auto-immunes. Ce syndrome est souvent sous diagnostiqué malgré la présence de critères précis mais peu spécifiques. La biopsie des glandes salivaires reste encore de nos jours l'examen de référence pour établir le diagnostic.

Une étude récente aurait montré un délai moyen de diagnostic de 4,7 ans après l'apparition des premiers symptômes. Dans un premier travail, une équipe américaine avait montré chez les souris NOD, modèle murin établi de SGJ, une augmentation de l'expression et de l'activité de la cathepsine S dans les cellules des glandes lacrymales et dans les larmes, par rapport à un groupe contrôle. Un deuxième travail a évalué l'intérêt de l'estimation de l'activité de la CTSS dans les larmes en tant que biomarqueur du syndrome de Gougerot-Sjögren [22].

Dans cette étude, 278 sujets ont été inclus (73 patientes atteintes de syndrome de Gougerot-Sjögren, 79 patientes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, 40 atteintes de lupus systémique, 12 présentant une maladie systémique autre, 10 présentant une blépharite, 31 présentant une sécheresse oculaire non spécifique et 33 témoins sains). Après instillation d'un anesthésique local, un test de Schirmer a été réalisé chez tous les patients puis les larmes éluées, recueillies et l'activité CTSS mesurée.

L'activité CTSS médiane était significativement plus élevée dans les larmes des malades atteints de SGJ (primaire ou secondaire) que pour les autres

groupes. On ne retrouvait pas de différence significative entre les patients atteints de SGJ primaire et secondaire ($p = 0,84$). Les niveaux d'activité CTSS dans les larmes étaient indépendants des valeurs du test de Schirmer ou des taux d'auto-anticorps sériques.

L'activité CTSS médiane dans les larmes des malades atteints de SGJ primitif était 3,8 fois plus élevée que dans les larmes de ceux avec une maladie auto-immune sans SGJ ($p < 0,0001$) et 37,8 fois plus élevée que pour les témoins ($p < 0,0001$).

Chez les patients avec un SGJ secondaire, cette activité était 4,2 fois plus élevée que chez les malades avec maladie auto-immune sans SGJ ($p < 0,0001$) et 42 fois plus que chez les témoins ($p < 0,0001$).

La mesure de l'activité de la cathepsine S (CTSS) dans les larmes semble donc apparaître, à la lumière de cette étude, comme un nouveau biomarqueur simple, rapide, économique et non invasif pour le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren.

L'année met la surface oculaire à l'honneur

La surface oculaire sera à l'honneur en 2015 puisque le rapport du prochain congrès de la Société Française d'Ophtalmologie y sera consacré. Des thématiques variées seront abordées par de nombreux auteurs de renom, et cet ouvrage deviendra une référence quant aux pathologies de surface. Rendez-vous en mai 2015 pour le découvrir.

Bibliographie

1. TOMLINSON A, BRON AJ, KORB DR *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2011;52:2006-2049.

2. UCHINO M, SCHAUMBERG DA. Dry Eye Disease: Impact on Quality of Life and Vision. *Curr Ophthalmol Rep*, 2013;1:51-57.
3. BAUDOUIN C. Revisiting meibomian gland dysfunction. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2014;37:757-762.
4. BAUDOUIN C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2007;30:239-246.
5. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The Ocular Surface*, 2007;5:75-92.
6. ZEEV MS, MILLER DD, LATKANY R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clinical Ophthalmology*, 2014;8:581-590.
7. FINIS D, PISCHEL N, BORRELLI M *et al.* Factors influencing the measurement of tear film lipid layer thickness with interferometry. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 2014;231:603-610.
8. FINIS D, PISCHEL N, SCHRADER S *et al.* Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 2013;32:1549-1553.
9. NGO W, SRINIVASAN S, SCHULZE M *et al.* Repeatability of grading meibomian gland dropout using two infrared systems. *Optometry and Vision Science*: official publication of the American Academy of Optometry, 2014;91:658-667.
10. WISE RJ, SOBEL RK, ALLEN RC. Meibography: A review of techniques and technologies. *Saudi Journal of Ophthalmology*: official journal of the Saudi Ophthalmological Society. 2012;26:349-356.
11. GRENON SLS, GRENON J, ROSINO J *et al.* A Novel Meibographer with Dual Mode Standard Noncontact Surface Infrared Illumination and infrared transillumination. Orlando, Florida, USA: Association for Research in Vision and Ophthalmology. 2014;Poster 20 A0008.
12. FINIS D, PISCHEL N, KONIG C *et al.* Comparison of the OSDI and SPEED questionnaires for the evaluation of dry eye disease in clinical routine. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 2014;111:1050-1056.
13. ALSUHAIBANI AH, CARTER KD, ABRAMOFF MD *et al.* Utility of meibography in the evaluation of meibomian glands morphology in normal and diseased eyelids. *Saudi Journal of Ophthalmology*: official journal of the Saudi Ophthalmological Society. 2011;25:61-66.
14. MENZIES KL, SRINIVASAN S, PROKOPICH CL *et al.* Infrared Imaging of Meibomian Glands and Evaluation of the Lipid Layer in Sjogren's Syndrome Patients and Nondry Eye Controls. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2015;56:836-841.
15. FENG Y, GAO Z, FENG K *et al.* Meibomian gland dropout in patients with dry eye disease in China. *Current Eye Research*, 2014;39:965-972.
16. MURAKAMI DBC, PULT H, KORB DR. Meibomian Gland Function Cannot Be predicted By Meibography In Patients Symptomatic For Dry Eye. Orlando, Florida, USA: Association for Research in Vision and Ophthalmology. 2014;Poster 27-A0015.
17. EOM Y, LEE JS, KANG SY *et al.* Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls. *American Journal of Ophthalmology*, 2013;155:1104-1110 e2.
18. BAUMANN A, COCHENER B. Meibomian gland dysfunction: a comparative study of modern treatments. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2014;37:303-312.
19. GALATOIRE O, BAUDOUIN C, PISELLA PJ *et al.* Flow cytometry in impression cytology during keratoconjunctivitis sicca: effects of topical cyclosporin A on HLA DR expression. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2003;26:337-343.
20. SAS S. AMM pour Ikervis. <http://www.santen.com/en/news/20150123pdf>. 2015.
21. SAMBURSKY R, DAVITT WF 3RD, LATKANY R *et al.* Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. *JAMA Ophthalmology*, 2013;131:24-28.
22. HAMM-ALVAREZ SF, JANGA SR, EDMAN MC *et al.* Tear cathepsin S as a candidate biomarker for Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:1872-1881.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.