

ACTUALITÉS Symposium satellite

Quoi de neuf en surface oculaire ?

Compte rendu rédigé par le Dr Antoine Rousseau

C'est dans le cadre des 9^{es} JIFRO qu'a été organisé le vendredi 29 janvier dernier, avec le soutien des Laboratoires Théa, un symposium satellite sur le thème "Quoi de neuf en surface oculaire?".

Ce symposium a réuni de nombreux ophtalmologistes autour des Prs Dominique Brémond-Gignac et Frédéric Chiambaretta et du Dr Serge Doan. Nous vous proposons, dans les lignes qui suivent, un résumé des différentes interventions.

La souffrance cellulaire au cœur de l'œil sec

D'après la communication du Pr Dominique Brémond-Gignac (Paris).

Avant de plonger au cœur de la physiopathologie de l'œil sec, replaçons cette pathologie dans son contexte épidémiologique. L'incidence de la sécheresse oculaire a augmenté de près de 50 % ces dernières années : elle représente un quart des motifs de consultation d'ophtalmologie en Amérique du Nord [1]. Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, il s'agit de la troisième pathologie oculaire la plus fréquente, après la cataracte et la DMLA [2]. Cette situation explosive s'explique en partie par l'augmentation des facteurs de risque de l'œil sec (le vieillissement de la population et le nombre de porteurs de lentilles de contacts entre autres). Le point positif est que cela a motivé la réalisation de nombreux travaux, qui en ont complètement bouleversé la compréhension. Ainsi, le syndrome de sécheresse oculaire est désormais considéré comme une pathologie sous-tendue à la fois par des mécanismes inflammatoires et les conséquences de l'hyperosmolarité, qui interagissent pour entretenir un véri-

table cercle vicieux. Les définitions récentes de l'œil sec prennent aussi en compte son impact significatif sur la fonction visuelle et sur la qualité de vie des patients atteints (l'effet de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie serait comparable à celui de l'angine de poitrine modérée à sévère...) [3, 4].

Schématiquement, on distingue les sécheresses oculaires par hyposécrétion lacrymale de celles par excès d'évaporation. Dans les premières, la déficience aqueuse est la conséquence d'une maladie de système comme le syndrome de Sjögren, d'une altération du réflexe lacrymal ou de l'effet de certains médicaments systémiques sur la sécrétion lacrymale.

L'excès d'évaporation est, quant à lui, le plus souvent secondaire à des anomalies du film lipidique dues à une dysfonction meibomienne. Mais les problèmes des clignements (abortifs ou de fréquence insuffisante) de fente palpébrale, de réaction allergique, ou

encore l'effet du port de lentilles de contact ou des conservateurs peuvent également être en cause.

Les études expérimentales récentes ont permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques intimes de cette pathologie. **Plusieurs éléments semblent intriqués et communs aux différentes formes cliniques :**

>>> Le vieillissement tissulaire : un terrain propice

Le vieillissement est la conséquence des effets des radicaux libres de l'oxygène sur les tissus. Ces derniers dénaturent les protéines, les lipides et l'ADN. De plus, avec l'âge, les mécanismes de défense se dégradent. Toute agression de la surface oculaire, même minime, peut vite se transformer en pathologie chronique... On comprend mieux pourquoi le vieillissement constitue l'un des principaux facteurs étiopathogéniques de la sécheresse oculaire.

>>> L'hyperosmolarité : un élément clé de la physiopathologie

L'instabilité et l'hyposécrétion lacrymale ont pour conséquence une hyperosmolarité non seulement lacrymale, mais également cellulaire. En effet, en réponse à l'hyperosmolarité lacrymale, les cellules se déshydratent. Dans un premier temps, ce "stress osmotique" entraîne une modification de la morphologie des cellules, puis rapidement survient une authentique souffrance cellulaire allant jusqu'à l'apoptose. Au niveau conjonctival, les mucocytes, particulièrement fragiles, disparaissent les premiers. Au niveau cornéen, on observe bien sûr une kératite mais, dans ce tissu richement innervé, la souffrance cellulaire est également

responsable d'une inflammation dite neurogène.

>>> L'inflammation (notamment neurogène) aggrave la situation...

Les stimulations nerveuses consécutives à la souffrance cornéenne vont participer à un relargage de cytokines pro-inflammatoires dans les larmes. Au bout du compte, ces dernières vont induire l'activation des métalloprotéinases qui vont concourir à altérer d'autant plus l'état de la surface oculaire.

>>> La dysfonction des glandes de Meibomius entretient le cercle vicieux

Cette dernière est causée par des modifications de la flore microbienne

conjonctivale et palpébrale, pouvant être la cause ou la conséquence de l'œil sec.

Il existe alors une libération de lipases et de toxines microbiennes qui vont entretenir l'inflammation, et modifier la composition de la couche lipidique des larmes, aboutissant à une instabilité du film lacrymal, qui vient boucler ce cercle vicieux.

Au final, tous ces éléments précipitent le patient dans un authentique cercle vicieux. Le système pathologique peut alors se déconnecter de sa cause initiale pour s'autonomiser complètement [5]. Pour être efficace, le traitement devra alors cibler toutes ces facettes physiopathologiques.

Diagnostic dans l'œil sec

D'après la communication du Dr Serge Doan (Paris).

1. L'interrogatoire : une première étape essentielle

Pour faire un bon diagnostic chez un patient consultant pour sécheresse oculaire, il est toujours intéressant de commencer par un interrogatoire minutieux : les antécédents ophtalmologiques mais aussi généraux, et les traitements en cours donnent parfois la solution. Certains contextes sont évidents : port de lentilles de contact, collyres au long cours, chirurgie réfractive cornéenne, pathologie de système comme le syndrome de Sjögren, ou les dysthyroïdies. L'existence d'un terrain atopique personnel ou familial, ou le caractère saisonnier, peuvent faire suspecter une composante allergique. Parmi les traitements systémiques, les rétinoïdes prescrits pour l'acné, certains psychotropes comme les antidépresseurs de même que les traitements hormonaux substi-

tutifs peuvent déclencher ou aggraver une sécheresse oculaire. Le mode de vie du patient peut également comporter d'autres facteurs aggravants : travail sur écran ou dans des locaux climatisés, tabac, exposition professionnelle à des toxiques.

Les symptômes sont souvent peu spécifiques. La sensation de grain de sable ou de corps étranger, les picotements et brûlures oculaires sont communes à la plupart des pathologies de la surface oculaire. Le larmolement paradoxal (au vent, au froid, à la lecture), l'augmentation des signes pendant la nuit ou au réveil ainsi que la sensibilité à certains éléments environnementaux (climatisation, vent) sont, en revanche, très évocateurs.

L'évaluation du retentissement fonctionnel est essentielle. On pourra s'aider d'une échelle visuelle analogique,

permettant d'appréhender rapidement et efficacement le ressenti du patient.

2. L'examen physique étape par étape

>>> L'examen commence par une inspection du visage et des paupières.

L'existence d'une pathologie cutanée telle qu'une rosacée ou une dermite séborrhéique pourra être décelée en un coup d'œil. L'examen des paupières permet de détecter un ectropion, une lagophtalmie ou encore une exophtalmie. On examinera également la qualité et la fréquence du clignement.

>>> L'examen à la lampe à fente doit être réalisé dans un certain ordre, pour ne pas fausser les résultats [6] :

• On commence sans colorant

Sur la conjonctive bulbaire, on recherchera une hyperhémie, la présence de

ACTUALITÉS Symposium satellite

phlyctènes évocatrices de rosacée. Au niveau tarsal, une conjonctivite papillaire est fréquente sans être toujours allergique, tandis qu'une conjonctivite folliculaire inférieure fera volontiers évoquer une toxicité des collyres. La fibrose conjonctivale est le plus souvent secondaire à des conjonctivites épidémiques ou à des séquelles de trachome. Cependant, en l'absence de tels contextes, on se méfiera d'une maladie fibrosante comme une pemphigoïde des muqueuses. L'examen de la cornée sans colorant recherchera des filaments muqueux qui constituent un signe de sévérité.

• On poursuit l'examen avec la fluorescéine

Le temps de rupture du film lacrymal est réalisé en premier : il est considéré comme pathologique en dessous de 10 secondes. On analyse ensuite la localisation des ponctuations conjonctivales et cornéennes. Dans une sèche-

resse par hyposécrétion lacrymale, elles se situent classiquement dans l'aire interpalpébrale (**fig. 1**). Lorsqu'elles prédominent en inférieur, on évoquera une blépharite, une toxicité des collyres ou une malocclusion, tandis qu'une atteinte supérieure fera suspecter une kératoconjonctivite limbique supérieure, ou une conjonctivite allergique. La classification d'Oxford simplifiée permet de quantifier la prise de fluorescéine, facilitant ainsi l'évaluation et le suivi [7].

On examine ensuite le bord libre à la recherche de signes de blépharite, puis on recherche une dysfonction meibomienne à l'origine d'une sécheresse par hyperévaporation. Les orifices meibomiens peuvent être inflammatoires ou bouchés, parfois atrophiques. L'expression des glandes de Meibomius permet de vérifier si le meibum est normal, c'est-à-dire huileux et clair, ou bien turbide, voire pâteux [8]. La présence de télangiectasies du bord libre est

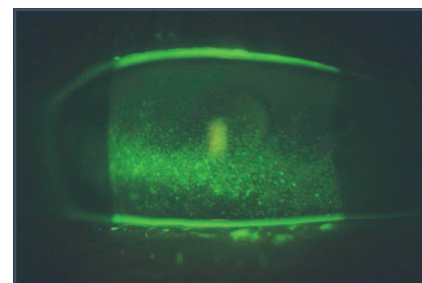


FIG. 1: Kératite dans l'aire palpébrale évocatrice d'hyposécrétion.

évocatrice de rosacée palpébrale. On recherche également des anomalies des cils comme un trichiasis. On terminera par le test de Schirmer sans anesthésie. Une imprégnation inférieure à 5 mm à 5 minutes est pathologique et signe une sécheresse par hyposécrétion.

Ces éléments cliniques permettront donc de mieux cerner le mécanisme de la sécheresse oculaire, d'en établir la sévérité et d'en adapter au mieux le traitement.

Nouvelle avancée dans le traitement de l'œil sec : la bioprotection

D'après la communication du Pr Frédéric Chiambaretta (Clermont-Ferrand).

La rose de Jéricho est un exemple frappant des capacités d'adaptation de la nature. Cette plante peut se passer d'eau pendant plusieurs années, et retrouver toute sa vivacité à la première pluie, ce qui lui a valu le surnom de "plante de la résurrection". Cette capacité à survivre en anhydrobiose lui est conférée par une petite molécule : le tréhalose.

1. Le tréhalose : un bioprotecteur naturel

Isolée pour la première fois par Marcellin Berthelot en 1859, le tré-

halose est un disaccharide constitué de deux molécules de glucose reliées ensemble. Il s'agit par conséquent d'une molécule très stable, de faible viscosité et de faible poids moléculaire. Présent dans tous les règnes à l'exception des mammifères, le tréhalose est considéré comme un bioprotecteur naturel [9, 10]. Il participe aux réserves de carbone et d'énergie, mais joue également un rôle d'osmorégulation et de protection contre les conditions thermiques extrêmes – la dessiccation – et les effets du stress oxydant [10, 11]. Ces propriétés expliquent l'intérêt grandissant de la communauté

scientifique pour cette molécule, comme en témoigne l'augmentation exponentielle du nombre de publications dont elle fait l'objet (actuellement plus de 6 000 références indexées sur PubMed).

2. L'action du tréhalose au niveau cellulaire

Pour assurer leurs fonctions, les protéines doivent conserver une structure qui nécessite une certaine hydratation. En s'agrégeant autour des protéines, le tréhalose maintient leur état d'hydratation, préservant ainsi leur structure et

leur activité [11]. La bicouche lipidique est, elle aussi, dénaturée par la dessiccation et ne retrouve pas toujours sa structure native après réhydratation. Là encore, le tréhalose joue un rôle protecteur en stabilisant les lipides membranaires lors des stress osmotiques [12]. En outre, il joue un rôle d'osmorégulateur en équilibrant les pressions osmotiques de part et d'autre de la membrane cellulaire, permettant ainsi à la cellule de faire face à d'éventuels stress osmotiques [10]. Enfin, le tréhalose induit l'autophagie (un mécanisme naturel de recyclage des organites intracytoplasmiques), et concourt, par ces différents mécanismes, à diminuer l'apoptose induite par les conditions environnementales difficiles [13, 14].

Toutes ces propriétés sont à l'origine des différentes applications du tréhalose dans le domaine de la santé. On l'utilise ainsi comme adjuvant dans les milieux de conservations des organes avant transplantation, pour la cryoconservation des ovocytes, mais aussi comme excipient visant à préserver la structure de protéines fragiles utilisées à des fins thérapeutiques (comme certains anticorps monoclonaux).

3. Tréhalose et sécheresse oculaire

Les propriétés du tréhalose ont incité les chercheurs à étudier son potentiel dans la sécheresse oculaire, d'abord dans des études expérimentales, notamment sur des modèles en 3 dimensions d'épithélium cornéen soumis à une dessiccation. Dans une première étude, la dessiccation était précédée d'un traitement avec différents substituts lacrymaux (dont l'acide hyaluronique) : le tréhalose montrait la meilleure efficacité dans la protection des cellules et le maintien des fonctions des membranes cellulaires [15]. Dans une seconde étude, le prétraitement par tréhalose permettait un maintien de l'épaisseur de l'épithélium et une amélioration significative de la viabilité cellulaire (par diminution de l'apoptose)

[16]. *In vivo*, sur des modèles animaux de sécheresse oculaire, le tréhalose permettait de réduire les lésions de kératite sèche, la néovascularisation cornéenne, mais également de diminuer l'apoptose des cellules à mucus, les cytokines pro-inflammatoires et les métalloprotéinases lacrymales [17, 18].

Ces résultats prometteurs ont permis de passer aux études cliniques, qui allaient confirmer les données expérimentales. La première étude est celle de Matsuo *et al.* Les auteurs ont inclus 34 patients atteints d'œil sec, dont un œil recevait du tréhalose et l'autre du sérum physiologique. Après 1 mois de traitement, l'amélioration de la kératoconjunctivite sèche était significativement supérieure dans l'œil traité par tréhalose, avec une très bonne tolérance [19]. La même équipe comparait ensuite, dans une étude randomisée en double insu, l'effet du tréhalose avec celui de collyres à l'acide hyaluronique et aux dérivés celluloseux. Chez ces patients atteints de syndrome sec modéré à sévère, l'efficacité du tréhalose sur les signes de kératoconjunctivite (scores de coloration conjunctivo-cornéenne) après 8 semaines de traitement était significativement supérieure aux autres collyres testés [20].

4. Une nouvelle association pour traiter l'œil sec : tréhalose + acide hyaluronique

Cette association permet de combiner les propriétés de rémanence et de viscosité de l'acide hyaluronique avec la bioprotection du tréhalose. Dans une étude randomisée en double insu portant sur 60 patients souffrant d'œil sec, Schmidl *et al.* ont comparé l'épaisseur du film lacrymal après traitement par acide hyaluronique seul *versus* une association tréhalose à 3 % et acide hyaluronique à 0,15 %. L'association permettait une augmentation significative de l'épaisseur du film lacrymal jusqu'à 4 heures après l'instillation contre seulement 40 minutes pour

l'acide hyaluronique seul, démontrant ainsi l'effet synergique de l'association sur l'hydratation et la lubrification de la surface oculaire [21].

Le tréhalose a fait la preuve tant expérimentale que clinique de son efficacité, et sa combinaison avec l'acide hyaluronique semble synergique. L'arrivée prochaine de cette association dans l'arsenal thérapeutique de l'œil sec nous dotera d'une nouvelle arme pour prendre en charge cette pathologie impactant la qualité de vie, dont la fréquence est en augmentation.

Bibliographie :

1. DOUGHTY MJ, FONN D, RICHTER D *et al.* A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci*, 1997;74:624-631.
2. ELLWEIN LB, URATO CJ. Use of eye care and associated charges among the Medicare population: 1991-1998. *Arch Ophthalmol*, 2002;120:804-811.
3. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*, 2007;5:108-152.
4. TAHIRI JOUTEI HASSANI R, BAUDOUIN C, DENOYER A. L'œil sec : épidémiologie. In : PISELLA PJ, BAUDOUIN C, HOANG-XUAN T, editors. Surface Oculaire (rapport de la Société Française d'Ophtalmologie) : Elsevier Masson ; 2015. p. 149-159.
5. BAUDOUIN C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2007;30:239-246.
6. EL HAMDOUI M, DENOYER A, BAUDOUIN C. L'œil sec : l'enquête diagnostique. In : PISELLA PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T, editors. Surface Oculaire (Rapport de la Société française d'Ophtalmologie). Paris : Elsevier Masson ; 2015. p. 201-212.
7. BRON AJ, EVANS VE, SMITH JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*, 2003; 22:640-650.
8. 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.
9. ELBEIN AD, PAN YT, PASTUSZAK I *et al.* New insights on trehalose: a multifunctional molecule. *Glycobiology*, 2003;13:17r-27r.
10. LUYCKX J, BAUDOUIN C. Trehalose: an intriguing

ACTUALITÉS

Symposium satellite

- ing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. *Clin Ophthalmol*, 2011;5:577-581.
11. JAIN NK, ROY I. Effect of trehalose on protein structure. *Protein Science* : a publication of the Protein Society, 2009;18:24-36.
 12. RICKER JV, TSVETKOVA NM, WOLKERS WF *et al*. Trehalose maintains phase separation in an air-dried binary lipid mixture. *Biophysical Journal*, 2003;84:3045-3051.
 13. UCHIDA K, UNUMA K, FUNAKOSHI T *et al*. Activation of Master Autophagy Regulator TFEB During Systemic LPS Administration in the Cornea. *Journal of Toxicologic Pathology*, 2014;27:153-158.
 14. ZHANG X, CHEN S, SONG L *et al*. MTOR-independent, autophagic enhancer trehalose prolongs motor neuron survival and ameliorates the autophagic flux defect in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Autophagy*, 2014;10:588-602.
 15. HILL-BATOR A, MISIUK-HOJLO M, MARYCZ K *et al*. Trehalose-based eye drops preserve viability and functionality of cultured human corneal epithelial cells during desiccation. *BioMed Research International*, 2014;2014:2921-2939.
 16. HOVAKIMYAN M, RAMOTH T, LOBLER M *et al*. Evaluation of protective effects of trehalose on desiccation of epithelial cells in three dimensional reconstructed human corneal epithelium. *Curr Eye Res*, 2012;37:982-989.
 17. CHEN W, ZHANG X, LIU M *et al*. Trehalose protects against ocular surface disorders in experimental murine dry eye through suppression of apoptosis. *Experimental Eye Research*, 2009;89:311-318.
 18. LI J, ROUBEIX C, WANG Y *et al*. Therapeutic efficacy of trehalose eye drops for treatment of murine dry eye induced by an intelligently controlled environmental system. *Molecular Vision*, 2012;18:317-329.
 19. MATSUO T, TSUCHIDA Y, MORIMOTO N. Trehalose eye drops in the treatment of dry eye syndrome. *Ophthalmology*, 2002;109:2024-2029.
 20. MATSUO T. Trehalose versus hyaluronan or cellulose in eyedrops for the treatment of dry eye. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 2004;48:321-327.
 21. SCHMIDL D, SCHMETTERER L, WITKOWSKA KJ *et al*. Tear film thickness after treatment with artificial tears in patients with moderate dry eye disease. *Cornea*, 2015;34:421-426.

L'auteur a déclaré être consultant pour les laboratoires Théa.