

I L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en surface oculaire ?



A. MUSELIER-MATHIEU
Centre ophtalmologique Saint Paul, PARIS.

Quoi de neuf en surface oculaire ? La sécheresse oculaire est plus que jamais un sujet d'actualité et un domaine de recherche intense qui tente de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent cette atteinte et ses répercussions afin de pouvoir apporter aux patients des thérapeutiques toujours plus efficaces.

L'hyperosmolarité : un rôle central dans la sécheresse oculaire

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, il peut parfois conduire à des lésions de la surface oculaire. Il s'accompagne d'une augmentation de

l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de l'unité fonctionnelle que constitue la surface oculaire [1]. Cette définition issue du dernier workshop de 2007 souligne deux notions physiopathologiques que sont l'hyperosmolarité et l'inflammation.

Le déficit de la sécrétion lacrymale et l'hyperévaporation lacrymale sont les deux principaux mécanismes à l'origine d'une hyperosmolarité, élément déterminant au cœur du cercle vicieux bien connu de la sécheresse oculaire. Le travail très intéressant du Dr Warcoin nous aide à mieux comprendre comment l'hyperosmolarité a à la fois des effets intracellulaires et au niveau de la surface oculaire [2]. En effet, en cas de stress hyperosmolaire, la cellule va devoir mettre en place des mécanismes de "survie" pour tenter de s'y adapter. Schématiquement, en cas d'hyperosmolarité, la cellule va subir de façon instantanée une fuite d'eau entraînant alors une concentration ionique intracellulaire et une diminution de son volume.

Ces changements et notamment le déséquilibre ionique seront à l'origine de dommages de l'ADN induisant un ralentissement ou un arrêt du cycle cellulaire. Des systèmes compensatoires et d'adaptation cellulaire seront par la suite mis en place (phénomène de Regulatory Volume Increase qui permettra la restauration du volume cellulaire et une entrée couplée d'ions dans les cellules). Divers facteurs, dont le facteur NFAT5, seront activés et permettront de stimuler l'expression de gènes osmoprotecteurs qui engendreront une accumulation intracytoplasmique d'osmolytes compatibles permettant une survie cellulaire.

L'hyperosmolarité constitue un marqueur essentiel dans la sécheresse oculaire. Elle est mesurable de façon aisée grâce au TearLab mais peu effectuée en pratique courante. Elle est reconnue comme marqueur diagnostique mais, plus qu'une valeur seuil, c'est la différence entre plusieurs mesures ou la valeur la plus importante obtenue après plusieurs dosages qui doit être retenue comme marqueur d'instabilité lacrymale et donc de sécheresse oculaire.

Le traitement de la sécheresse oculaire peut représenter un véritable défi et soulager les patients peut s'avérer très difficile. Le dynamisme de la recherche nous permet de disposer de nouvelles molécules et de nouveaux concepts afin de pouvoir aider au mieux nos patients. Plusieurs approches thérapeutiques sont désormais disponibles pour contrecarrer l'hyperosmolarité notamment grâce aux osmoprotecteurs ou osmorégulateurs. La bioprotection, concept innovant, est connue dans de nombreuses spécialités et désormais dans la sécheresse oculaire avec le tréhalose. Ce disaccharide naturel présente des propriétés diverses dont la principale fonction est de lutter contre la dessiccation. Plusieurs travaux ont montré des résultats très intéressants [3,4].

Une étude récente sur l'intérêt de la complémentation alimentaire en oméga-3 chez des patients présentant un syndrome sec minime à modéré a montré des résultats intéressants [5]. Trois groupes de patients recevaient soit un placebo (huile d'olive), de l'huile de poisson (1 000 mg acide eicosapentaénoïque, EPA et 500 mg acide docosahexaénoïque, DHA) ou de l'huile de krill antarctique, (945 mg/jour d'EPA

I L'Année ophtalmologique

et de 510 mg/jour de DHA). Une diminution significative du score OSDI et de l'osmolarité lacrymale dans le groupe traité par huile de krill antarctique a été retrouvée. Une nouvelle piste de complément alimentaire est donc ouverte et pourra peut-être s'intégrer dans les différentes options de traitement à proposer.

La sécheresse oculaire à l'origine d'une douleur neuropathique

L'œil sec représente un véritable problème de santé publique que ce soit d'un point de vue de la prévalence de la morbidité ou du coût que cela engendre. Les différentes études épidémiologiques montrent que la prévalence de la sécheresse oculaire serait variable de 5 à 30 % selon les études et les critères retenus, et qu'en parallèle le retentissement fonctionnel qu'elle peut entraîner est largement sous-estimé. Parmi ceux-ci, l'altération de la qualité de vie est une donnée à ne pas négliger. La plainte classiquement exprimée par les patients est souvent peu spécifique regroupant souvent les symptômes suivants : irritations ou brûlures oculaires, picotements, vision troublée, douleur oculaire... Cette symptomatologie est souvent difficilement compréhensible et ce d'autant plus que l'on s'attend dans ce cas-là à retrouver une atteinte clinique cornéenne importante. Cependant, il est démontré que chez les patients souffrant de syndrome sec, il existe un manque de corrélation entre signes subjectifs et signes objectifs [6]. Une des hypothèses pouvant expliquer ce manque de corrélation serait liée à la présence d'une dysfonction des voies somato sensorielles impliquant le système nociceptif pouvant séier aussi bien au niveau du premier neurone au niveau cornéen, du deuxième neurone au niveau du système trigéminal que dans les aires cérébrales [7].

La très intéressante revue du Dr Galor et ses différents articles nous apprennent que les douleurs oculaires chroniques

sont plus fréquentes chez les patients qui ont une dysfonction dans leur appareil sensitif oculaire. Elles peuvent se manifester sous différentes formes : dysesthésies spontanées, allodynies, hyperalgies ou anomalies morphologiques ou fonctionnelles du nerf cornéen [7-11]. Au sein des douleurs associées à l'œil sec, certains patients décrivent des douleurs transitoires tandis que d'autres se plaignent de douleurs chroniques. Il existerait 2 grands types de douleurs associées à l'œil sec. D'une part la douleur nociceptive généralement transitoire plus généralement secondaire à une atteinte tissulaire ou une inflammation. D'autre part, la douleur neuropathique, définie comme une douleur qui serait la conséquence d'une lésion ou d'une maladie qui affecte le système somato sensoriel et serait plus fréquemment chronique. Cette nouvelle approche de la maladie de l'œil sec reste pour l'instant peu mise en œuvre dans la pratique quotidienne. Les tests permettant d'évaluer la sensibilité cornéenne ne parviennent en effet pas à évaluer cette dysfonction. Des questionnaires spécifiques ou une analyse morphologique des nerfs cornéens grâce à la microscopie confocale semblent être actuellement les meilleurs outils. La compréhension des mécanismes sous-jacents pourra-t-elle nous aider à mieux à développer de nouvelles thérapeutiques et à mieux soulager nos patients ?

L'œil sec quelle est la perception des patients et l'impact sur leur qualité de vie

Le retentissement de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie des patients fait l'objet de plus en plus de travaux. Plusieurs équipes ont décrit un retentissement sur la qualité de la fonction visuelle et son impact sur les actes de la vie quotidienne [12]. Une étude observationnelle du Pr Labetoulle menée sur 706 patients de 5 pays européens nous rappelle que la sécheresse oculaire est une pathologie chronique pouvant

être invalidante et ayant un retentissement important sur la qualité de vie des patients [13]. Les patients ayant participé présentaient un diagnostic de syndrome sec, devaient être âgés de plus de 40 ans, non porteurs de lentilles de contact et utiliser des substituts lacrymaux de façon quotidienne depuis au moins 6 mois. Chaque patient répondait à divers questionnaires (traduits dans 5 langues différentes) dont les thèmes abordés étaient les suivants : données démographiques, histoire de leur pathologie d'œil sec, diagnostic de leur syndrome sec, traitement utilisé, perception de la sécheresse oculaire et impact sur leur qualité de vie. Les patients devaient spontanément décrire à l'aide de 4 mots la sensation ressentie.

Dans la population française de l'étude, une irritation, des brûlures oculaires ou des picotements étaient le plus souvent cités (**tableau I**). Les patients présentaient en moyenne des symptômes de sécheresse oculaire depuis environ 62 mois. Le délai de diagnostic de leur sécheresse oculaire était d'environ 1 an chez 28 % des patients et supérieur à une année chez environ 13 % d'entre

Terme utilisé	Pourcentage
Démangeaisons : grattent	16
Irrités	24
Sec	12
Énervé/dérangeant	4
Brûlent	32
Gêne	33
Sable	23
Piquer/picotement	35
Larmes	9
Troublée	9
Corps étranger	1
Griffer	1
Collage	1
Lourd/fardeau	1
Enflés/gonflés	1

Tableau I : Termes spontanés utilisés en français pour décrire les symptômes de sécheresse oculaire.

I L'Année ophtalmologique

eux. 66 % des patients percevaient leur syndrome sec comme un inconfort, 19 % comme une maladie et 12 % comme un handicap. Le principal retentissement exprimé était le port des lunettes de soleil, l'évitement de l'air conditionné, la gêne à la lecture ou à l'utilisation des écrans. Les principaux facteurs identifiés comme retentissant de façon négative sur la perception et sur la qualité de vie des patients étaient le temps écoulé pour arriver au diagnostic et la fréquence d'utilisation des substituts lacrymaux.

Des molécules anti inflammatoires

L'inflammation représente un des mécanismes centraux du cercle vicieux de la sécheresse oculaire. Il est parfois nécessaire d'avoir recours à des thérapeutiques anti inflammatoires pour soulager les patients présentant une sécheresse oculaire invalidante. Les corticoïdes locaux sont particulièrement efficaces mais ne peuvent être prescrits au long cours. La ciclosporine locale est un agent immunosuppresseur bien connu grâce à son action anti inflammatoire puissante médiée par une inhibition de l'activation lymphocytaire, une réduction de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, une inhibition de l'apoptose [14-16].

Une revue complète du Dr Levy nous rappelle qu'elle est indiquée à une concentration de 0,1 % chez les patients présentant une kératoconjonctivite sèche (et notamment secondaire à un syndrome de Goujérot-Sjögren) résistante aux traitements conventionnels locaux [16]. Elle est actuellement disponible en rétrocession dans les pharmacies des établissements hospitaliers et des cliniques sous le nom d'Ikervis. Sa posologie est d'une goutte par jour. Elle devrait arriver en officine prochainement facilitant sa prescription et sa dispensation.

Le Lifitegrast, antagoniste du LFA-1 (Lymphocyte function associated antigen-I) est une molécule déjà disponible

depuis quelques mois aux États-Unis [17]. Son action immunomodulatrice permet en empêchant la liaison aux ICAM à la surface des lymphocytes T d'inhiber le recrutement et l'activation de ces derniers et de diminuer l'activité des cytokines. Les différents travaux ont montré une amélioration de la coloration conjunctivo-cornéenne et des signes subjectifs chez des patients présentant une sécheresse oculaire. Des études seront nécessaires pour définir la place de cette nouvelle classe thérapeutique en Europe.

BIBLIOGRAPHIE

1. Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *The ocular surface*, 2007,5:179-193.
2. WARCOIN E, CLOUZEAU C, BRIGNOLE-BAUDOIN F *et al.* Hyperosmolarity: Intracellular effects and implication in dry eye disease. *Journal francais d'ophtalmologie*, 2016,39:641-651.
3. CHIAMBARETTA F, DOAN S, LABETOULLE M *et al.* A randomized, controlled study of the efficacy and safety of a new eyedrop formulation for moderate to severe dry eye syndrome. *European journal of ophthalmology*, 2017,27:1-9.
4. PINTO-BONILLA JC, DEL OLMO-JIMENO A, LLOVET-OSUNA F *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.
5. DEINEMA LA, VINGRYS AJ, WONG CY *et al.* A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial of Two Forms of Omega-3 Supplements for Treating Dry Eye Disease. *Ophthalmology*, 2017,124:43-52.
6. VEHOFF J, SILLEVIS SMITT-KAMMINGA N, NIBOURG SA *et al.* : Predictors of Discordance between Symptoms and Signs in Dry Eye Disease. *Ophthalmology*, 2017,124:280-286.
7. GALOR A, LEVITT RC, FELIX ER *et al.* Neuropathic ocular pain: an important yet underevaluated feature of dry eye. *Eye*, 2015,29:301-312.
8. GALOR A, ZLOTCAVITCH L, WALTER SD *et al.* Dry eye symptom severity and persistence are associated with symptoms of neuropathic pain. *Br J Ophthalmol*, 2015,99:665-668.
9. GALOR A, COVINGTON D, LEVITT AE *et al.* Neuropathic Ocular Pain due to Dry Eye is Associated with Multiple Comorbid Chronic Pain Syndromes. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 2016,17:310-318.
10. GALOR A, LEVITT RC, MCMANUS KT *et al.* Assessment of Somatosensory Function in Patients With Idiopathic Dry Eye Symptoms. *JAMA Ophthalmology*, 2016,134:1290-1298.
11. CRANE AM, LEVITT RC, FELIX ER *et al.* Patients with more severe symptoms of neuropathic ocular pain report more frequent and severe chronic overlapping pain conditions and psychiatric disease. *Br J Ophthalmol*, 2017,101:227-231.
12. BENITEZ-DEL-CASTILLO J, LABETOULLE M *et al.* Visual acuity and quality of life in dry eye disease: Proceedings of the OCEAN group meeting. *The ocular surface*, 2016.
13. LABETOULLE M, ROLANDO M, BAUDOIN C *et al.* Patients' perception of DED and its relation with time to diagnosis and quality of life: an international and multilingual survey. *Br J Ophthalmol*, 2016.
14. GALATOIRE O, BAUDOIN C, PISELLA PJ *et al.* Flow cytometry in impression cytology during keratoconjunctivitis sicca: effects of topical cyclosporin A on HLA DR expression]. *Journal francais d'ophtalmologie*, 2003,26:337-343.
15. LABBE A, BAUDOIN C, ISMAIL D *et al.* Pan-European survey of the topical ocular use of cyclosporine A. *Journal francais d'ophtalmologie*, 2017.
16. LEVY O, LABBE A, BORDERIE V *et al.* Topical cyclosporine in ophthalmology: Pharmacology and clinical indications. *Journal francais d'ophtalmologie*, 2016,39:292-307.
17. HOLLAND EJ, LUCHS J, KARPECKI PM *et al.* Lifitegrast for the Treatment of Dry Eye Disease: Results of a Phase III, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial (OPUS-3). *Ophthalmology*, 2017,124:53-60.

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