

## Congrès – Symposium satellite – 10<sup>es</sup> JIFRO

# Sécheresse oculaire

### Compte rendu rédigé par

le Dr ANTOINE ROUSSEAU,

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Bicêtre,  
LE KREMLIN-BICÊTRE.

C'est dans le cadre des 10<sup>es</sup> Journées de Formation Interactives de Réalités Ophtalmologiques (JIFRO) que les Laboratoires Théa ont organisé un symposium satellite sur le thème de la sécheresse oculaire. Ce symposium très suivi par les congressistes a réuni les Professeurs A. Labbé et M. Labetoulle et un représentant des Laboratoires Théa. Nous vous présentons dans les lignes qui suivent les points forts des communications présentées.

### Souffrance des patients : impact sur la qualité de vie

D'après la communication du Pr Antoine LABBÉ, Paris.

La sécheresse oculaire est une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire qui s'accompagne d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire [1]. Il en résulte une instabilité lacrymale responsable d'une gêne visuelle, et d'un inconfort parfois très invalidant. La sécheresse oculaire est souvent mal considérée : l'évolution peut être frustrante pour les patients et la prise en charge peu gratifiante pour les ophtalmologistes. Pourtant, il s'agit d'une pathologie fréquente – elle concerne 5 à 35 % de la population après 50 ans et jusqu'à 10 % des sécheresses des jeunes

travailleurs de bureau [1, 2] – qui peut avoir un impact considérable sur la qualité de vie. En effet, **près de 60 % des patients sont gênés dans leurs activités quotidiennes, 50 % ont peur de perdre la vue et près de 90 % estiment que leur problème n'est pas pris en compte à juste titre par leur entourage [3]. Schiffman *et al.* ont même démontré que les conséquences sur la qualité de vie de la sécheresse oculaire peuvent atteindre des niveaux comparables à ceux des stades sévères de l'angine de poitrine [4].**

### Comment la sécheresse oculaire altère-t-elle la qualité de vie ?

La qualité de vie englobe plusieurs dimensions : l'état physique, les sensations somatiques, l'état psychologique et le statut social [4]. En ce qui concerne la sécheresse oculaire, on peut évaluer l'atteinte de la qualité de vie sur 3 domaines [5] :

- les symptômes douloureux chroniques ;
- l'atteinte de la fonction visuelle ;
- l'impact sur la santé mentale et la notion de "bien être".

**>>> Le retentissement des symptômes douloureux** de sécheresse oculaire (brûlures, picotements, irritation...) est souvent sous-estimé. Dans une étude prospective sur 489 patients, Pouyeh *et al.* montraient que l'intensité des symptômes de sécheresse oculaire est inversement corrélée à la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne, à la sensation de bien-être et à la capacité de travailler [6].

**>>> Les conséquences de la sécheresse oculaire sur la fonction visuelle** ont longtemps été négligées, car les patients ont le plus souvent une acuité préservée.

Toutefois, l'instabilité du film lacrymal et les irrégularités de la surface cornéenne qui peuvent accompagner l'œil sec entraînent d'authentiques altérations de la fonction visuelle. Ces anomalies ont d'abord été objectivées sur l'acuité visuelle et la sensibilité aux contrastes, qui sont d'ailleurs améliorées avec les substituts lacrymaux et/ou les bouchons méatiques [7]. Des examens plus sophistiqués ont ensuite permis d'affiner la compréhension de ces troubles visuels. Le système "double-pass" (OQAS), qui recueille des informations sur la qualité optique globale de l'œil, ou encore l'analyse dynamique des aberrations optiques après clignement ont permis de corrélérer les altérations de la qualité optique à la sévérité de la sécheresse oculaire [8,9]. Des études ont également permis de comprendre les conséquences de ces anomalies dans la vie quotidienne des patients aussi bien pour des activités de loisir (lecture et télévision) que pour les activités professionnelles (notamment l'utilisation d'ordinateurs) ou la conduite automobile [10]. Deschamps *et al.* ont montré, à l'aide d'un simulateur de conduite, que les performances de conduite, tels que le temps de réponse et la capacité à éviter des obstacles, étaient altérées chez les patients atteints de sécheresse oculaire, avec de surcroît une corrélation inverse entre les scores de symptômes et les performances de conduite [11].

**>>> Le retentissement de l'œil sec sur le bien-être et la santé mentale** est un autre élément essentiel. De nombreuses études ont en effet mis en évidence les conséquences de l'œil sec sur les processus cognitifs, l'humeur et la santé mentale. Dans le cadre du syndrome de Goujerot-Sjögren, le risque de dépression est multiplié par 2,5 [5].

Dans la *Beijing Eye Study*, qui étudiait l'association entre la dépression et les symptômes de sécheresse oculaire sur un échantillon de population urbaine et rurale de 4 000 patients, le diagnostic de dépression de même que les symptômes dépressifs étaient plus fréquents chez les patients atteints de sécheresse oculaire [12]. Toutefois, les intrications entre œil sec et dépression sont complexes et il reste difficile de déterminer si l'œil sec induit ou aggrave la dépression. En effet, les traitements psychotropes peuvent altérer la sécrétion lacrymale, l'humeur dépressive peut influencer la perception des symptômes et il n'est pas exclu que des éléments biologiques sous-tendent les liens entre ces deux pathologies.

## Stratégie thérapeutique en sécheresse oculaire

D'après la communication du Pr Marc LABETOUILLE, Le Kremlin-Bicêtre.

Schématiquement, les larmes sont constituées :

- d'une couche mucinique, synthétisée par les cellules caliciformes, dont les glycoprotéines permettent l'ancrage du film lacrymal sur la surface oculaire ;
- d'une couche aqueuse, sécrétée par les glandes lacrymales qui, en plus de l'eau, contient des électrolytes, des protéines anti-infectieuses et des facteurs de croissance ;
- d'une couche lipidique, sécrétée par les glandes meibomiennes, contribuant à la stabilité du film lacrymal et à en diminuer l'évaporation.

On distingue classiquement les sécheresses par hyposécrétion (secondaires à un syndrome de Sjögren ou à une autre cause), qui sont les moins fréquentes (environ 5 à 10 %), des sécheresses par hyperévaporation, nettement majoritaires (35 à 60 %), associées le plus souvent aux dysfonctions des glandes de Meibomius (DGM) mais aussi au port de lentilles de contact ou aux anomalies palpébrales. Mais en réalité, ces deux mécanismes sont associés chez près d'un tiers des malades [13,14].

La sécheresse oculaire peut également être considérée comme **une pathologie de l'unité fonctionnelle lacrymale**, qui comprend les différents constituants de la surface oculaire (conjonctive, cornée, glandes lacrymales et meibomiennes) ainsi que les nerfs sensitifs, moteurs et autonomes qui les relient entre eux [1]. Certains mécanismes déséquilibrent ce système. C'est le cas notamment de l'inflammation, qui va aussi bien diminuer la sécrétion des glandes qu'altérer les nerfs cornéens et donc l'arc réflexe de la sécrétion lacrymale. La diminution relative des androgènes, qui survient avec l'âge aussi bien chez l'homme que chez la femme, peut aussi avoir des conséquences multiples par ses effets pro-inflammatoires.

La sécheresse oculaire résulte le plus souvent d'une intrication de facteurs aboutissant à une instabilité et une hyperosmolarité lacrymale, des altérations des cellules épithéliales et une inflammation chronique de la surface oculaire [15, 16].

### 1. Les substituts lacrymaux et leurs mécanismes d'action

Ils constituent la base du traitement de toute sécheresse oculaire. Ils compensent l'hyposécrétion lacrymale, contribuent à réduire l'hyperosmolarité et permettent de diluer les facteurs inflammatoires. On distingue :

**>>> Les solutions fluides**, très confortables, mais dont le temps de rémanence sur la surface oculaire est court.

**>>> Les gels** qui promeuvent la cicatrisation épithéliale et offrent une meilleure rémanence. Les carbomères et les acides hyaluroniques forment un réseau capable de retenir les molécules d'eau et interagissent avec la couche muqueuse, améliorant ainsi la stabilité du film lacrymal. L'HP guar, associé au borate, a des capacités de réticulation lui permettant de bien couvrir la surface oculaire. Certains gels (carbomères, acide hyaluronique, HP guar) sont rhéo-fluidifiants, c'est-à-dire que leur

viscosité diminue avec les contraintes de cisaillement (peu de résistance à la fermeture des paupières) mais qu'ils redeviennent épais après le clignement, permettant ainsi une meilleure protection de la surface oculaire.

**>>> Les substituts lipidiques** peuvent être utiles en cas de dysfonction meibomienne. Il en existe plusieurs catégories :  
 – les lipides cationiques ont une affinité pour les membranes cellulaires chargées négativement, leurs propriétés sont utilisées pour pallier à une couche lipidique défaillante, mais également comme véhicule pour faciliter la pénétration de molécules dans l'épithélium cornéen ;  
 – les triglycérides à chaînes moyennes sont les lipides les plus souvent associés aux substituts lacrymaux ;  
 – les phospholipides anioniques comprennent les lipides apolaires, à la surface du film lacrymal, qui réduisent l'évaporation, et les lipides polaires qui permettent l'ancrage du film lipidique à la phase aqueuse du film lacrymal.

**>>> Les osmoprotecteurs** constituent un nouvel adjuvant des substituts lacrymaux. Ils protègent les cellules épithéliales des effets de l'hyperosmolarité et permettent de réduire le signal inflammatoire. Les principaux osmoprotecteurs utilisés pour le traitement de la sécheresse oculaire sont l'érythritol, la taurine, le glycérol, la L-carnitine et le tréhalose (**tableau I**).

### 2. Les autres outils thérapeutiques

**Dans le cas des dysfonctions meibomiennes** (dont la fréquence atteint 40 % de la population générale, et 80 à 90 % chez les patients atteints de sécheresse oculaire), d'autres traitements sont nécessaires pour restaurer la physiologie des glandes meibomiennes. Les soins de paupières sont les plus simples à réaliser. Dans les cas difficiles, d'autres dispositifs (marquages CE) plus sophistiqués sont maintenant disponibles, comme le Blephasteam® (lunettes chauffantes), le Lipiflow® (système qui chauffe et comprime les glandes de meibomius), le sondage avec les sondes

## Congrès – Symposium satellite – 10<sup>es</sup> JIFRO

Famille de substitut lacrymal	Classe thérapeutique	Substances actives
<b>Solutions fluides</b>	Dérivés du sérum physiologique	– Chlorure de sodium
	Polymères de vinyl	– Acide polyvinylique (PVA) – Polyvinylpyrrolidone (plus couramment dénommée povidone)
<b>Gels</b>	Dérivés celluloseux	– Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC ou hypromellose) – Carboxyméthylcellulose (CMC ou carmellose)
	Carbomères	– Carbomères
	Hyaluronates de sodium	– Hyaluronate de sodium
	HPguar	– Hydroxypropyl guar
<b>Substituts lipidiques</b>	Emulsions lipidiques	– Lipides cationiques – Phospholipides anioniques – Triglycérides à chaîne moyenne
<b>Osmoprotecteurs</b>	Osmorégulateurs	– L-carnitine, érythritol, taurine, glycérol, tréhalose

Tableau I : Les différents substituts lacrymaux.

de Maskin, le fraisage du bord libre et des orifices meibomiens ou encore la thérapie par lumière pulsée. Quand les soins de paupière ne suffisent plus, on peut recourir à l'utilisation de tétracycline semi-synthétique par voie générale (en respectant les contre-indications), qui a une action anti-inflammatoire et inhibe les métalloprotéinases [17]. Son efficacité sur les DGM est désormais établie [18].

Les anti-inflammatoires peuvent être utiles soit pour passer des caps difficiles (on favorisera alors les collyres corticoïdes en cure courte ou dexaméthasone ou fluorométholone à dose dégressive ou), soit pour les formes récalcitrantes et sévères (on utilisera alors les collyres à la ciclosporine qui permettent de diminuer les signes fonctionnels et l'utilisation de substituts lacrymaux [20]).

### Vers la fin de la souffrance cellulaire avec la bioprotection

D'après la communication des Laboratoires Théa.

#### 1. Le tréhalose : un bioprotecteur naturel des cellules

Le tréhalose est un disaccharide constitué de deux molécules de glucose. Il

s'agit 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 [21, 22]. C'est notamment par cette propriété innovante, que la rose de Jéricho est capable de survivre pendant des années sans eau et de reverdir dès le retour de l'eau dans son milieu.

Au niveau cellulaire, le tréhalose joue le rôle d'osmorégulateur en équilibrant les pressions osmotiques de part et d'autre de la membrane cellulaire, empêchant ainsi la fuite d'eau du cytoplasme lors d'éventuels stress osmotiques [22]. Cependant, son mécanisme d'action ne s'arrête pas à l'osmorégulation puisqu'il va en plus avoir une action protectrice en stabilisant les lipides membranaires et la structure des protéines lors des stress osmotiques [23, 24]. 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 [25, 26].

Toutes ces propriétés sont à l'origine des différentes applications du tréhalose dans

le domaine de la santé. Il est utilisé notamment comme adjuvant dans les milieux de conservation des organes (poumons, pancréas, foie) avant transplantation (dont il améliore les capacités de régénération), mais également pour la cryoconservation des ovocytes.

#### 2. Le tréhalose dans la sécheresse oculaire : les études précliniques

Les propriétés du tréhalose ont incité les chercheurs à étudier son potentiel dans la sécheresse oculaire, d'abord dans des études expérimentales et notamment sur des modèles en 3 dimensions d'épithéliums cornéens soumis à une dessiccation. Dans l'étude de Hovakimyan *et al.*, le prétraitement par tréhalose permettait un maintien de l'épaisseur de l'épithélium cornéen et une amélioration significative de la viabilité cellulaire (par diminution de l'apoptose) [27]. Dans l'étude de Cejkova réalisée sur des modèles animaux de sécheresse oculaire, l'efficacité du tréhalose était comparée à celle du collyre au sérum autologue, le tréhalose permettait une diminution du nombre de cellules apoptotiques plus marquée et une meilleure efficacité quant à la restauration de l'intégrité cornéenne [28].

### 3. L'association tréhalose + acide hyaluronique (Théalose®) : les preuves cliniques

Dans ces études, l'association permet de combiner les propriétés de rémanence et de viscosité de l'acide hyaluronique avec la bioprotection du tréhalose.

L'efficacité clinique de Théalose® a été démontrée dans une étude prospective randomisée multicentrique évaluant son effet sur les signes et les symptômes de sécheresse oculaire [29]. 105 patients atteints de sécheresse oculaire modérée à sévère ont été inclus et traités par Théalose® (tréhalose 3 % + acide hyaluronique à 0,15 %) ou par collyre à l'acide hyaluronique à 0,18 % à raison de 3 à 6 gouttes par jour. Le critère de jugement principal était le score d'Oxford (quantifiant les lésions de kératoconjonctivité sèche) après 1 mois de traitement. Les critères secondaires étaient le score d'Oxford à 3 mois, l'évolution des symptômes, le retentissement sur la qualité de vie (évalué par le score OSDI : *Ocular Surface Disease Index*) et la satisfaction des patients. Dans le groupe Théalose®, le score d'Oxford diminuait de 44 % après 1 mois de traitement et de 70 % après 3 mois de traitement. De plus, à 3 mois, la proportion de patients avec un score OSDI inférieur au seuil pathologique était significativement plus importante dans le groupe Théalose® (78,8 % vs 58,5 %,  $p = 0,02$ ) et le taux de satisfaction des patients était significativement supérieur dans le groupe Théalose® (60 % de patients très satisfaits vs 40 %,  $p = 0,015$ ).

Dans une autre étude randomisée en double insu portant sur 60 patients souffrant d'œil sec modéré, Schmidl *et al.* comparaient l'épaisseur du film lacrymal après une instillation d'acide hyaluronique seul ou de Théalose®. Ce dernier 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 [30].

La combinaison du tréhalose avec l'acide hyaluronique semble donc synergique. Théalose® permet une amélioration du score d'Oxford comparable à celle obtenue par le collyre à l'acide hyaluronique mais une épaisseur du film lacrymal plus augmentée. L'amélioration des scores de symptômes et de qualité de vie ainsi que la satisfaction procurée par le traitement est plus importante chez les patients traités par Théalose®.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf*, 2007;5:75-92.
2. UCHINO M, SCHAUMBERG DA, DOGRU M *et al.* Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology*, 2008;115:1982-1988.
3. BAUDOIN C, CREUZOT-GARCHER C, HOANG-XUAN T *et al.* Severe impairment of health-related quality of life in patients suffering from ocular surface diseases. *Journal francais d'ophtalmologie*, 2008;31:369-378.
4. SCHIFFMAN RM, WALT JG, JACOBSEN G, DOYLE JJ *et al.* Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology*, 2003;110:1412-1419.
5. STEVENSON HA, JONES ME, ROSTRON JL *et al.* UK patients with primary Sjogren's syndrome are at increased risk from clinical depression. *Gerodontology*, 2004;21:141-145.
6. POUYEH B, VITERI E, FEUER W *et al.* Impact of ocular surface symptoms on quality of life in a United States veterans affairs population. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:1061-66.e3.
7. NILFOROUSHAN MR, LATKANY RA, SPEAKER MG. Effect of artificial tears on visual acuity. *Am J Ophthalmol*, 2005;140:830-835.
8. TAN CH, LABBE A, LIANG Q *et al.* Dynamic change of optical quality in patients with dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:2848-2854.
9. DENOYER A, RABUT G, BAUDOIN C. Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease. *Ophthalmology*, 2012;119:1811-1818.
10. MILJANOVIC B, DANA R, SULLIVAN DA *et al.* Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:409-415.
11. DESCHAMPS N, RICAUD X, RABUT G *et al.* The impact of dry eye disease on visual performance while driving. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:184-189.e3.
12. LABBE A, WANG YX, JIE Y *et al.* Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study. *The British journal of ophthalmology*, 2013;97:1399-1403.
13. LEMP MA, CREWS LA, BRON AJ *et al.* Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea*, 2012;31:472-478.
14. TONG L, CHAURASIA SS, MEHTA JS *et al.* Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:3449-3454.
15. BAUDOIN C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *Journal francais d'ophtalmologie*, 2007;30:239-246.
16. BAUDOIN C, ARAGONA P, MESSMER EM *et al.* Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf*, 2013;11:246-258.
17. DURSUN D, KIM MC, SOLOMON A *et al.* Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids. *Am J Ophthalmol*, 2001;132:8-13.
18. VAN ZUUREN EJ, FEDOROWICZ Z, CARTER B *et al.* Interventions for rosacea. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;Cd003262.
19. MANTELLI F, DI ZAZZO A, SACCHETTI M *et al.* Topical azithromycin as a novel treatment for ocular rosacea. *Ocular immunology and inflammation*, 2013;21:371-377.
20. STEVENSON D, TAUBER J, REIS BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of

## Congrès – Symposium satellite – 10<sup>es</sup> JIFRO

- moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology*, 2000;107:967-974.
21. ELBEIN AD, PAN YT, PASTUSZAK I *et al.* New insights on trehalose: a multi-functional molecule. *Glycobiology*, 2003;13:17r-27r.
22. LUYCKX J, BAUDOIN C. Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. *Clin Ophthalmol*, 2011;5:577-581.
23. JAIN NK, ROY I. Effect of trehalose on protein structure. Protein science : a publication of the Protein Society. 2009;18:24-36.
24. 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.
25. UCHIDA K, UNUMA K, FUNAKOSHI T. Activation of Master Autophagy Regulator TFEB During Systemic LPS Administration in the Cornea. *Journal of toxicologic pathology*, 2014;27:153-158.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE Avis de la Commission sur Thealose. Haute Autorité en Santé; [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-08/thealose\\_21\\_juillet\\_2015\\_4921\\_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-08/thealose_21_juillet_2015_4921_avis.pdf).
30. 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 ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.