

## Congrès – SFO

# Sécheresse oculaire : une histoire de souffrance

Compte rendu rédigé par le  
Dr C. VIREVIALLE,  
Service d'Ophtalmologie,  
CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

La sécheresse oculaire est une affection multifactorielle à l'origine d'inconfort, de problèmes de vision, d'hyperosmolarité et d'inflammation [1]. Elle va avoir des répercussions importantes au niveau cellulaire mais également au niveau de la qualité de vie des patients. Ces thématiques ont fait l'objet d'un symposium satellite organisé par les Laboratoires Théa, le samedi 6 mai 2017, dans le cadre de la SFO, sous la présidence du Pr Pierre-Jean Pisella.

### La souffrance cellulaire

D'après la communication du  
Pr Bruno Mortemousque (CHU, Bordeaux)

La cellule est un lieu d'échange permanent d'eau et de substances dissoutes au niveau de sa membrane cellulaire semi-perméable, faisant intervenir un transfert sélectif grâce à des facteurs osmotiques.

L'osmose est d'un intérêt fondamental pour les organismes vivants et les plantes. Elle correspond à un flux de solvant d'une solution diluée vers une solution concentrée. Une diminution ou une augmentation de l'osmolarité de l'environnement de la cellule va affecter sa

survie et/ou sa croissance en modifiant la disponibilité de l'eau de la cellule [2].

Une augmentation brusque de l'osmolarité du milieu extérieur, ou **choc hyper-osmotique**, entraîne un rapide flux d'eau vers l'extérieur de la cellule et une brutale diminution du volume du cytoplasme (plasmolyse). En cas de choc sévère, l'adsorption des nutriments, la réplication de l'ADN, et la biosynthèse de macromolécules sont inhibées. À l'inverse, un **choc hypo-osmotique** provoquera un afflux d'eau dans la cellule et par conséquent une augmentation du volume cellulaire et de la pression de turgescence.

L'effet de dessiccation observé au cours de la sécheresse oculaire est dû à la modification des structures et des fonctions de la membrane lipidique cellulaire [3]. La déshydratation intracellulaire qui en résulte entraîne une dénaturation des protéines, une perte de leur structure tridimensionnelle et une perte de leur activité originelle. Une réhydratation simple ne permet pas de restaurer *ad integrum* l'état et les fonctions cellulaires d'origine.

Pour maintenir une certaine homéostasie, la cellule va dégrader une partie de son cytoplasme par ses propres lysosomes qui vont détruire les protéines et les mitochondries endommagées et favoriser le recyclage du matériel cellulaire. Ce mécanisme physiologique d'autophagie est perturbé en cas de sécheresse oculaire.

Toutes ces données concernant le comportement des cellules face aux stress osmotiques sont à la base du développement des nouveaux traitements de la sécheresse oculaire. Les enjeux thérapeutiques sont

multiples et visent non seulement à empêcher la fuite d'eau du cytoplasme cellulaire (**osmorégulation**) mais également à **préserver les structures cellulaires** et leurs fonctionnalités par la **protection des protéines**, la **stabilisation des lipides membranaires** et l'amélioration des processus physiologiques d'**autophagie** pour un renouvellement du matériel cellulaire.

### Sécheresse, qualité de vie et douleurs

D'après la communication du  
Dr Serge Doan (Hôpital Bichat  
et Fondation Rothschild, Paris)

Les altérations de la qualité de vie des patients atteints de sécheresse oculaire sont nombreuses et diverses. Leur impact peut se mesurer par des questionnaires de qualité de vie tel que l'**OSDI** (*Ocular Surface Disease Index*). Il peut s'agir de symptômes classiques comme des gênes à regarder la télévision (rapportées par 71 % des patients souffrant de sécheresse oculaire), ou des renoncements au maquillage (64 %) [4] mais également parfois de véritables dépressions (2,5 fois plus fréquentes). Des enquêtes ont montré que la sécheresse oculaire était à l'origine de nombreux arrêts de travail [5] et pouvait correspondre à l'impact d'une **angine de poitrine de stade 3-4**.

Des douleurs sont souvent décrites par les patients, leur intensité est extrêmement variable et il existe très souvent une discordance importante entre les douleurs et les signes cliniques, en particulier dans les **douleurs dites neuropathiques** qui sont liées à l'altération des neurones cornéens [6].

## Congrès – SFO

Ces douleurs neuropathiques sont caractérisées par :

- l’existence d’un fond douloureux spontané et permanent, irradiant volontiers en périoculaire, avec des phases d’exacerbation ;
- une hyperalgésie en réponse à un stimulus douloureux ressenti, comme par exemple le vent ;
- une allodynie : douleurs induites par un stimulus non douloureux (lumière, changements de température de l’air, air conditionné) ;
- une dysethésie : sensations anormales et désagréables ;
- l’association à des comorbidités : céphalées, lombalgies, fibromyalgie.

Les tests aux anesthésiants topiques permettent d’identifier le niveau de la lésion nerveuse. Si la douleur disparaît lors de l’application du topique anesthésiant sur la cornée, l’atteinte est périphérique ; si, au contraire, elle persiste, il s’agit d’une atteinte centrale.

Devant de telles douleurs, il est important d’évaluer le terrain psychologique global. Il s’agit volontiers d’un terrain fragile “avec une personnalité limite dépressive” ou ayant expérimenté des situations psychologiques difficiles.

Les traitements de ces douleurs neuropathiques sont peu nombreux et comportent, outre les traitements habituels du syndrome sec, les verres scléaux, le sérum autologue, des traitements systémiques (anti-épileptiques). Les immunosuppresseurs en collyres pourraient avoir un effet de repousse nerveuse.

### Des cornées abimées qui ne souffrent plus

D’après la communication du  
Pr Marc Labetoulle  
(CHU, Kremlin-Bicêtre)

Plusieurs nocirécepteurs sont présents à la surface de la cornée [7] :

- des **nocicepteurs polymodaux** (70 % des nocicepteurs) sensibles aux dou-

leurs continues, à la chaleur, aux agents chimiques et à l’inflammation ;

- des **mécanorécepteurs** (20 %) sensibles aux douleurs aiguës par contact ;
- et des **récepteurs au froid** (10 %) sensibles à l’évaporation du film lacrymal, aux solutions froides et à l’air frais.

La sensibilité aux stimuli diminue avec l’âge par diminution du nombre de ces nocicepteurs. La destruction des terminaisons nerveuses au niveau même de la cornée, leur inflammation chronique ou le blocage des récepteurs sont responsables d’une hyposensibilité [8].

Mais le blocage des sensations peut se situer plus en amont. Les nocicepteurs cornéens sont en effet reliés à des axones sous-épithéliaux, qui vont passer dans des troncs sous-basaux reliés au ganglion trigéminal. 200 à 3 000 terminaisons nerveuses sont reliées à un seul neurone, le ganglion trigéminal, qui contient 50 000 neurones dont 50 à 450 sont reliés à la cornée. Toute lésion du ganglion trigéminal jusqu’au nocicepteur cornéen peut donc générer une kératopathie non douloureuse. Bien sûr, le blocage peut se faire plus haut encore, sur tout le trajet nerveux jusqu’au cerveau.

La perte de la sensibilité cornéenne entraîne un dysparallélisme entre signes et symptômes, retrouvé dans les douleurs neuropathiques [6], ce qui pose par ailleurs un vrai problème pour la conduite des essais. L’algorithme **ODISSEY** recommandé par l’*European Consensus Group* pour l’évaluation du syndrome sec oculaire peut aider au diagnostic du syndrome sec sévère, même en cas de discordance entre signes et symptômes [9]. Il faut noter que des symptômes anormalement bas sont des signes de sévérité. En effet, le fait de ressentir une gêne ou même une douleur signifie que l’on récupère de la sensibilité cornéenne, c’est donc un signe de vitalité des tissus [10]. Il y aurait par ailleurs une relation inverse entre l’inflammation intracornéenne et la densité des nerfs, avec une perte de sensibilité

chez les patients ayant une inflammation chronique. Le nombre de nerfs cornéens en microscopie confocale (MC) semble augmenter sous immunosuppresseurs au long cours avec donc une régénération neuronale des nerfs cornéens [11].

**Mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent cette souffrance oculaire permet de prendre en charge ces patients de la manière la plus adaptée possible.**

### Des malades qui souffrent et que l’on ne comprend pas

D’après la communication du  
Pr Christophe Baudouin  
(CHNO des Quinze-Vingts, Paris)

Les signes cliniques peuvent parfois paraître discrets lors de l’examen mais les douleurs rapportées par les patients imposent de rechercher d’autres éléments cliniques :

- instabilité lacrymale, *scleral show*, clignement incomplet, inflammation chronique en MC... ;
- dysfonctionnement meibomien, dilatation des glandes, hyperévaporation lacrymale, problèmes de statique palpébrale, Demodex...

Chez les patients atteints de douleurs neuropathiques, l’amincissement du film lacrymal génère son refroidissement en regard de certaines terminaisons nerveuses. Si les récepteurs au froid sont atteints, le seuil douloureux diminue encore entraînant une allodynie. Une stimulation au niveau des noyaux du trijumeau avec activation des cellules gliales se surajoute volontiers ainsi qu’une imprégnation de la douleur dans le cerveau, elle-même alimentée par la douleur périphérique chronique.

Dans l’étude de J. Vehof *et al.* [10], les patients les plus à risque d’avoir un dysparallélisme entre leurs signes et leurs symptômes sont **les patients âgés, ceux atteints des syndromes de Gougerot-Sjögren et de GVH (Graft versus host)**. Ils ont globalement moins de signes qu’at-

tendus par l'atteinte clinique. À l'inverse, les patients atopiques ou traités par anti-histaminiques, les patients dépressifs ou traités par anti-dépresseurs, les patients ayant des douleurs chroniques, les patients atteints d'arthrose, ont plus de signes qu'attendu.

L'impact psychologique peut être aussi majeur chez ces patients. Dans une étude menée par C. Baudouin *et al.* en 2008 [12] portant sur la qualité de vie, les patients **ont l'impression que leur entourage et leur médecin ne prennent pas en considération leurs problèmes** (77 % et 50 % respectivement). **Ils se réveillent déprimés le matin pour 15 % d'entre eux et ont peur de perdre la vue (50 %)**. Enfin, près de 5 % d'entre eux déclarent que, pour eux, la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.

**Il est donc primordial de savoir détecter la répercussion clinique et psychologique de ces patients qui souffrent mais dont l'examen clinique est parfois pauvre.**

### La bioprotection : nouvelle solution pour le confort des patients

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

Il est essentiel d'analyser en premier lieu le mécanisme physiopathologique d'entrée dans le cercle vicieux de la souffrance de la surface oculaire afin d'apporter une solution thérapeutique adaptée [8]. Différentes stratégies thérapeutiques sont en effet à notre disposition avec un arsenal spécifique pour chaque mécanisme d'entrée.

En 2017, les nouveaux enjeux pour la prise en charge de la sécheresse oculaire sont l'osmorégulation et l'homéostasie, ainsi que le maintien des structures cellulaires et de leur fonctionnalité.

Le **tréhalose** est considéré comme un **bioprotecteur naturel** [13, 14]. Au niveau cellulaire, il joue le rôle d'os-

moréulateur 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 [14]. Le tréhalose exerce également une **action protectrice en stabilisant les lipides membranaires et la structure des protéines** lors du stress osmotique [15, 16]. Enfin, il **induit l'autophagie** et concourt, par ces différents mécanismes, à diminuer l'apoptose induite par des conditions environnementales difficiles [17, 18].

L'association acide hyaluronique + tréhalose commercialisée sous le nom de **Théalose®** (dispositif médical) par les Laboratoires Théa permet de **combinaison des propriétés de rémanence et de viscosité de l'acide hyaluronique avec la bioprotection du tréhalose**. Son efficacité a été démontrée dans deux études pivots, randomisées, qui ont porté l'une sur l'effet du **Théalose®** sur les signes et les symptômes de la sécheresse oculaire et l'autre concernant son effet sur l'épaisseur du film lacrymal.

Dans la première étude, **105 patients** atteints de sécheresse oculaire modérée à sévère ont été inclus et traités par **Théalose®** ou par collyre à l'acide hyaluronique seul<sup>1</sup>. Le critère de jugement principal était le score d'Oxford (quantifiant les lésions de kératoconjonctivite sèche) après 1 mois de traitement ; l'évolution des symptômes, le retentissement sur la qualité de vie évalué par l'OSDI ainsi que la satisfaction des patients étaient des critères secondaires de jugement. Dans le groupe traité par **Théalose®**, le **score d'Oxford diminuait chez 44 % des patients après 1 mois et chez 70 % des patients après 3 mois de traitement. Ces chiffres étaient supérieurs à ceux obtenus dans le groupe recevant le collyre à l'acide hyaluronique seul<sup>1</sup>**. À 3 mois, **78,8 % vs 58,5 % (p = 0,02) des patients traités respectivement par Théalose® et le comparateur avaient un score OSDI inférieur au seuil pathologique et le taux de**

**satisfaction des patients était significativement supérieur dans le groupe Théalose®** (60 % vs 40 % ; p = 0,015) [19, 20].

Dans la deuxième étude, également randomisée, portant sur **60 patients** souffrant d'œil sec, Schmidl *et al.* ont montré que **Théalose®** permettait une **augmentation significative de l'épaisseur du film lacrymal jusqu'à 2 heures après une 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].

**L'association acide hyaluronique et tréhalose rejoint l'arsenal thérapeutique à notre disposition avec une bonne efficacité de protection de la surface oculaire et une amélioration du ressenti des patients.**

### BIBLIOGRAPHIE

1. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*, 2007;5:75-92.
2. POTTS M, Desiccation tolerance of prokaryotes. *Microbiol Rev*, 1994;58:755-805.
3. CROWE JH, HOEKSTRA FA, CROWE LM. Anhydrobiosis. *Annu Rev Physiol*, 1992;54:579-599.
4. BAUDOUIN C, CREUZOT-GARCHER C, HOANG-XUAN T *et al.* Creating a specific diagnostic and quality-of-life questionnaire for patients with ocular surface disease. *J Fr Ophtalmol*, 2003;26:119-130.
5. BUCHHOLZ P, STEEDS CS, STERN LS *et al.* Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. *Ocul Surf*, 2006;4:155-161.
6. NICHOLS KK, NICHOLS JJ, MITCHELL GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*, 2004 ;23:762-770.
7. BELMONTE C, ACOSTA MC, MERAYO-LLOVES J *et al.* What Causes Eye Pain? *Curr Ophthalmol Rep*, 2015;3:111-121.
8. BOURCIER T, ACOSTA MC, BORDERIE V *et al.* Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005;46:2341-2345.

<sup>1</sup> Vismed® Multi (dispositif médical).

## Congrès – SFO

9. BAUDOIN C, ARAGONA P, VAN SETTEN G *et al.* ODISSEY European Consensus Group members. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol*, 2014;98: 1168-1176.
10. 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.
11. LEVY O, LABBÉ A, BORDERIE V, *et al.* Increased corneal sub-basal nerve density in patients with Sjögren syndrome treated with topical cyclosporine A. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017;45:455-463.
12. 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. *J Fr Ophtalmol*, 2008;31:369-378.
13. ELBEIN AD, PAN YT, PASTUSZAK I *et al.* New insights on trehalose: a multi-functional molecule. *Glycobiology*, 2003;13:17F-27r.
14. LUYCKX J, BAUDOIN C. Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. *Clin Ophthalmol*, 2011;5:577-581.
15. JAIN NK, ROY I. Effect of trehalose on protein structure. Protein science : a publication of the Protein Society. 2009;18:24-36.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. CHIAMBARETTA F, DOAN S, LABETOULLE M *et al.* HA-trehalose Study Group. A randomized, controlled study of the efficacy and safety of a new eyedrop formulation for moderate to severe dry eye syndrome. *Eur J Ophthalmol*, 2017;27:1-9.
20. M'GARRECH M *et al.* Méthodes d'exploration clinique de la surface oculaire. *Surface oculaire*. Paris, France.
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'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# réalités

OPHTALMOLOGIQUES



ABONNEZ-VOUS  
et recevez la revue  
chez vous

FEUILLETER LA REVUE >

ACCUEIL
DOSSIERS ▾
ARTICLES ▾
PHOTO/VIDÉOTHÈQUE ▾
REVUE DE PRESSE
PATRIMOINE ▾
CONTACT



L'enfant et l'exposition à la lumière bleue par le biais des écrans d'ordinateurs, tablettes et jeux

Par J. Leld

REVUES GÉNÉRALES

REVUES GÉNÉRALES



Problèmes de réfraction, astigmatisme, myopie, hypermétropie, presbytie, strabisme, cataracte, glaucome, maladie de la rétine, diabète, infection oculaire, traumatisme oculaire, chirurgie oculaire, réfraction.



Qu'en est-il des rétines artificielles ?



Cinq questions capitales pour la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique

[www.realites-ophtalmologiques.com](http://www.realites-ophtalmologiques.com)

La FMC de l'ophtalmologiste d'aujourd'hui  
pour préparer la médecine de demain

# DÉJEUNERS-DÉBATS/SYMPOSIUM SATELLITE

Déjeuner-Débat : salle Lulli – Jeudi 25 janvier 2018

## Regards croisés sur la DMLA

Président : **Dr Gérard Mimoun (Paris)**

12 h 45  
–  
14 h 00

- 12 h 45 – 13 h 25 : **Regards croisés sur l'imagerie de la DMLA**  
Table ronde animée par le **Dr Gérard Mimoun (Paris)**  
Avec le **Dr Typhaine Grenet (Paris)**
- 13 h 25 – 14 h 00 : **Regards croisés sur l'organisation des centres DMLA**  
Table ronde animée par le **Dr Gérard Mimoun (Paris)**  
Avec le **Dr Aude Couturier (Paris)**

organisé par  **NOVARTIS**

Symposium Satellite : amphithéâtre Richelieu – Jeudi 25 janvier 2018

## DMLA exsudative et OMD : comment faire en pratique pour optimiser le traitement de ces patients ?

Modérateur : **Pr Jean-François Korobelnik (Bordeaux)**

15 h 30  
–  
16 h 00

- Données pratiques sur la prise en charge du patient DMLA naïf  
**Dr Maté Strehö (Rueil-Malmaison)**
- Données pratiques sur la prise en charge du patient OMD naïf  
**Pr Jean-François Korobelnik (Bordeaux)**

organisé par  **Science For A Better Life**

Déjeuner-Débat : salle Lulli – Vendredi 26 janvier 2018

## La surface en profondeur

Modératrice : **Pr Dominique Brémond-Gignac (Paris)**

12 h 45  
–  
14 h 00

- La bioprotection en sécheresse oculaire : preuves précliniques  
**Pr Marc Labetoulle (Paris)**
- Impact de la sécheresse sur la qualité de vie et après chirurgie de la cataracte  
**Pr Alexandre Denoyer (Paris)**
- Actualités 2018 en inflammation  
**Dr Serge Doan (Paris)**
- Cicatrisation et cornée : innovation thérapeutique et cas cliniques  
**Pr Dominique Brémond-Gignac (Paris)**

organisé par  **LABORATOIRES Théa**  
Moteur d'innovation

# Lucentis<sup>®</sup>, un traitement efficace sur tous les néovaisseaux choroïdiens quelle que soit leur étiologie

  
**LUCENTIS<sup>®</sup>**  
RANIBIZUMAB  
10 mg/ml solution injectable

**PUISSANT.  
PRÉCIS.  
PROUVÉ.**



## Lucentis<sup>®</sup> est indiqué chez les adultes :



- **Dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC)<sup>1#</sup>**  
*Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de septembre 2017 (demande d'admission à l'étude).*

Exemples d'étiologies de NVC : Stries angioïdes, choriorétinopathie séreuse centrale, choriorétinopathie idiopathique, choriorétinopathie post-inflammatoire, étiologies diverses<sup>1</sup>



- **En 1<sup>ère</sup> intention** dans le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF)<sup>1,2</sup>



- **En 1<sup>ère</sup> intention** dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)<sup>1,3</sup>



- **En 1<sup>ère</sup> intention** dans le traitement de la baisse visuelle inférieure ou égale à 5/10 due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), réservé aux formes diffuses et aux formes impliquant le centre de la macula après une prise en charge optimale du diabète et des facteurs de risque associés à l'OMD<sup>1,4</sup>



- **En 1<sup>ère</sup> intention** dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)<sup>1,2</sup>

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Lucentis<sup>®</sup> est un médicament d'exception : la prescription doit être accompagnée d'une ordonnance de médicament d'exception et ne peut avoir lieu que dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

Les mentions légales sont disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

# Autre que la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte et à une DMLA.

\* Photo non représentative de la taille réelle.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Lucentis<sup>®</sup>. 2. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Lucentis<sup>®</sup>. 20/05/2015. 3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Lucentis<sup>®</sup>. 17/06/2015. 4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Lucentis<sup>®</sup>. 02/12/2015.