Symposium Théa

La surface oculaire en profondeur

Compte rendu rédigé par le Dr Marine LEGRAND,
Service d'Ophtalmologie,
CHU, KREMLIN-BICÊTRE.

La sécheresse oculaire est un domaine de recherche et d'innovations techniques, en raison de sa prévalence croissante dans la population vieillissante de notre pays. La connaissance de sa physiopathologie ainsi que de ses modalités thérapeutiques est donc incontournable. Ces questions ont fait l'objet d'un symposium organisé par les Laboratoires Théa dans le cadre des 11es Journées Interactives de Formation de Réalités Ophtalmologiques (JIFRO). Présidé par le Professeur Dominique Bremond-Gignac, ce symposium nous a permis de suivre les présentations des Pr Marc Labetoulle, Pr Alexandre Denoyer et du Dr Serge Doan. Nous en rapportons dans ce texte les principaux points forts.

La bioprotection dans l'œil sec : preuves précliniques

D'après la communication du Pr Marc Labetoulle (Kremlin-Bicêtre)

Le *DEWS II* (***fig. 1***) [1] est une nouvelle version du cercle vicieux de l'œil sec déjà décrit par l'équipe du Pr Christophe Baudouin. Il confirme que la sécheresse oculaire est une pathologie multifactorielle caractérisée par une perte d'homéostasie du film lacrymal qui devient instable et hyperosmolaire.

L'inflammation de la surface oculaire est au centre du processus. Elle est le fruit de divers mécanismes dont voici quelques exemples :
– dans l'œil sec, de l'ADN extracellulaire (eDNA) est "relargué" en quantité excessive par les cellules détruites et stimule des récepteurs (TLR9), qui vont entraîner une inflammation chronique *via* de nombreuses protéines (interférons) ;
– il en résulte une augmentation de l'activité des métalloprotéases, une activation des lymphocytes CD4, une libération de cytokines et une activation du complément, ainsi qu'un recrutement de polynucléaires neutrophiles (PNN) et de macrophages ;
– les PNN libèrent des substances (les NETs) toxiques pour les cellules épithéliales, qui augmentent l'hyperosmolarité des larmes. L'activité des nucléases est alors diminuée, les NETs et l'eDNA sont moins dégradés et plus de PNN sont recrutés ;
– l'inflammation entraîne une perte des cellules caliciformes et donc une diminution du mucus, ainsi qu'une perte des cellules épithéliales (lacrymales et meibomiennes) accompagnée d'une diminution de l'eau et des lipides constituant les larmes. Ces dernières deviennent donc hyperosmolaires, ce qui va induire encore plus d'inflammation…

Une des solutions thérapeutiques réside donc dans le traitement de l'hyperosmolarité par les osmoprotecteurs. Le tréhalose est un sucre présent chez de

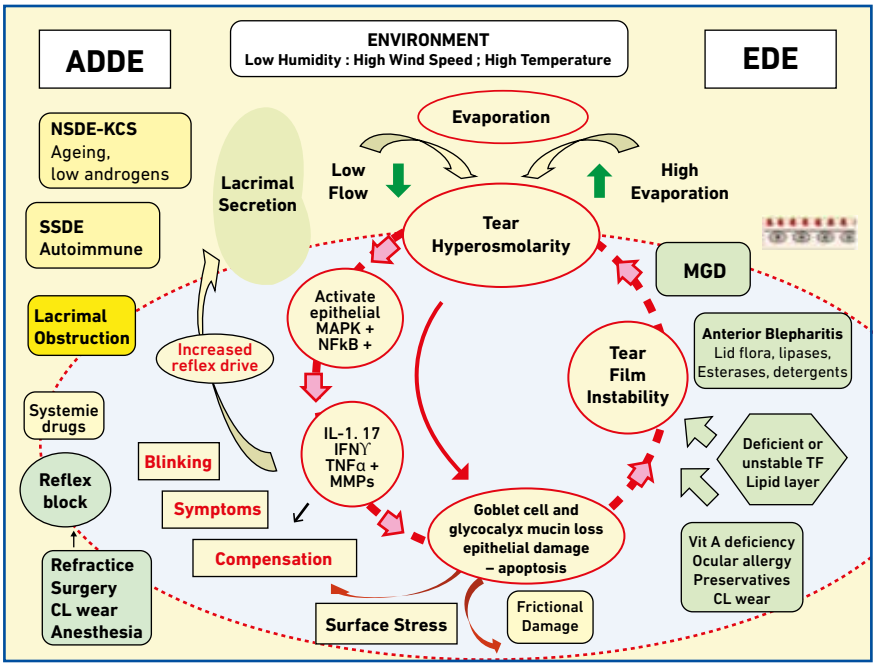


Fig. 1.

Symposium Théa

nombreux êtres vivants et dont le rôle est d'éviter les chocs osmotiques. Il exerce 5 fonctions : osmorégulation, stabilisation des membranes lipidiques, protection des protéines, induction de l'autophagie (mécanisme intracellulaire qui permet de détruire les déchets) et réduction de l'apoptose.

Une étude préclinique a rapporté l'efficacité du tréhalose *versus* le sérum autologue après dessiccation (moins d'apoptose cellulaire) et *versus* le sérum physiologique [2]. D'autres données précliniques ont montré que le tréhalose diminue aussi la néovascularisation cornéenne, son opacification et l'infiltration des cellules inflammatoires après irradiation [3]. En milieu sec, la molécule permet une moindre incidence des ulcérations épithéliales et réduit le nombre d'interleukines retrouvées à la surface de l'œil [4].

Sécheresse oculaire, qualité de vie et chirurgie : une liaison dangereuse

D'après la communication du Pr Alexandre Denoyer (Reims)

La sécheresse oculaire est une source de mécontentement chez un grand nombre de patients après chirurgie oculaire, et cela même si l'acuité visuelle est améliorée. De plus, elle augmente avec l'âge. Dans la chirurgie de la cataracte, elle peut diminuer la satisfaction des patients ; dans la chirurgie réfractive, elle peut diminuer les résultats (régression = myopisation post-LASIK) ainsi que dans la chirurgie filtrante (bulles kystiques inefficaces). La sécheresse oculaire peut également compromettre la sécurité du geste chirurgical si elle est sévère (kératite filamenteuse, kératite neurotrophique).

La physiopathologie de la sécheresse post-chirurgie oculaire est liée à la destruction des nerfs [5] (au moins pendant 6 mois après un LASIK) qui entraîne une inflammation induisant une iatrogénie des collyres postopératoires (AINS et conservateurs). Les anesthésiants locaux et l'ouverture prolongée de l'œil sont également des facteurs importants.

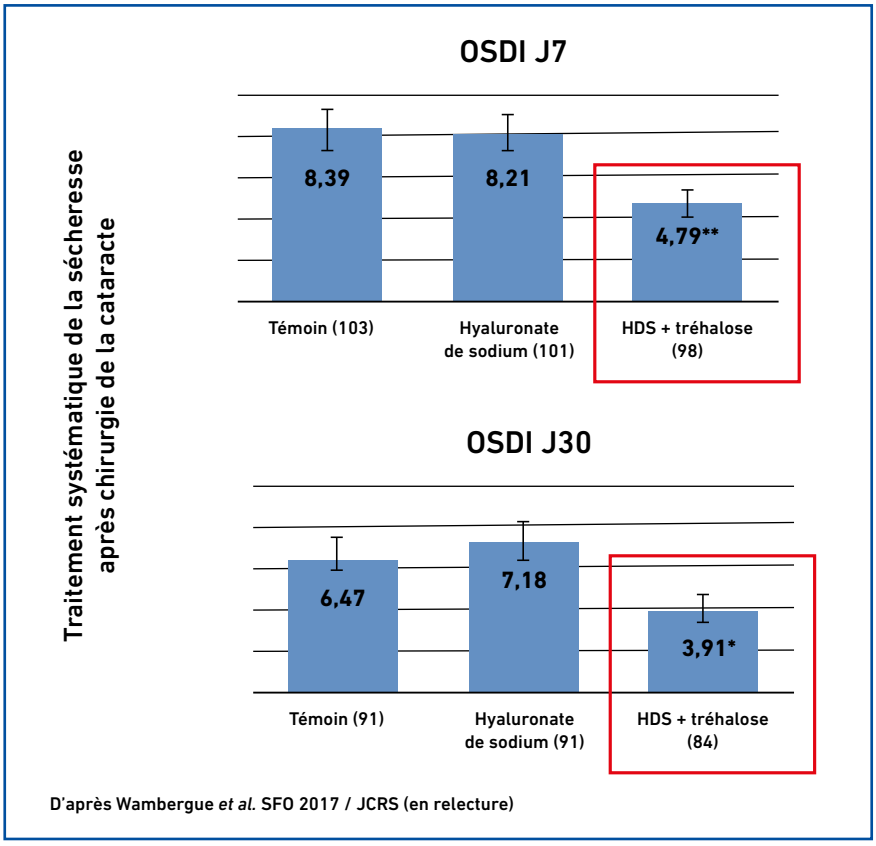
Les conséquences de la sécheresse oculaire sont nombreuses : diminution de la qualité de vie et de la vision des contrastes (à mesure qu'on s'éloigne du clignement), des aptitudes à la conduite (perception moins rapide de l'environnement), augmentation de l'absentéisme au travail, des traitements chroniques, des problèmes psychologiques (dépressions), etc.

Pour la composante neurogène de la maladie, le sérum autologue serait efficace en apportant tous les facteurs de croissance qui ne peuvent plus l'être naturellement par les nerfs sectionnés. Mais son utilisation est compliquée du fait de la nécessité d'un prélèvement sanguin en milieu hospitalier et des règles de conservation strictes notamment.

Les héparanes sulfates, tel Cacicol® (dispositif médical) piègent les molécules de l'inflammation et sont intéressantes en cas d'ulcère post-phacoémulsification avec un mauvais pronostic visuel.

Comment gérer en pratique ?

– identifier et informer les patients à risque ;
– traiter les facteurs favorisants : insuffisance lacrymale (Gougerot-Sjögren), dysfonction des glandes de Meibomius, atopie ;
– proposer un traitement mouillant sans chlorure de benzalkonium systématique en postopératoire (améliore la satisfaction et l'OSDI, (***fig. 2***) ;
– éviter les AINS et les conservateurs…



D'après Wambergue *et al.* SFO 2017 / JCRS (en relecture)

Fig. 2.

On pourra proposer le traitement suivant en collyres : un antibiotique pendant 3 jours, un corticoïde pendant 15 jours, un AINS pendant 1 mois, Théalose® (dispositif médical) X 3/j.

Les anti-inflammatoires pour la surface oculaire en 2018

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

La gamme des corticoïdes s'est réduite après l'arrêt de la commercialisation de deux chefs de file de la classe. Parmi les solutions cortisoniques encore disponibles, l'une ne pénètre pas dans l'œil et la deuxième, au pouvoir plus fort, est la seule sans conservateur. Les Laboratoires Théa devraient prochainement mettre sur le marché une nouvelle alternative dans cette classe, en proposant un collyre sans conservateur au pouvoir cortisonique plus faible que ceux existant. Cela permettait d'éviter les effets indésirables généralement rencontrés avec les collyres corticoïdes.

Une nouvelle classe, les SEGRAs (*Selective Glucocorticoid Receptor Agonists*), permettrait également de s'affranchir de l'un des effets indésirables des corticoïdes qu'est l'hypertonie oculaire car elle est dénuée d'effet minéralocorticoïde. Concernant la survenue de cataracte, des études cliniques sont en cours.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont une action antalgique très intéressante mais sont grévés d'un risque de kératolyse, qui doit faire éviter leur prescription en cas de fragilité épithéliale cornéenne.

Les inhibiteurs de la calcineurine inhibent les interleukines 2 et les lymphocytes T et n'ont donc pas d'effet dans l'allergie non sévère dont le mécanisme n'est pas médié par les lymphocytes T. Les formes magistrales à 0,5 % et 2 % permettent une épargne corticoïde, tandis que les dosages plus faibles (formes magistrales à 0,05 % ou à 0,1 %) ont une indication dans la sécheresse oculaire. Une forme vétérinaire existe même à 0,2 %.

Sécheresse oculaire	**Corticoïde 1 semaine en aigu AINS si pas de kératite**	Immunosuppresseur à **0,05 % ou 0,1 % en chronique**
Allergies sévères (vernale, atopique)	Corticoïde 3-4 jours	Immunosuppresseur à 0,5 % ou 2 % uniquement pendant la phase inflammatoire (saison)
Rosacée	Soins de paupières Antibiotique en collyre	Corticoïde si infiltrats catarrhaux Immunosuppresseur au moins 6 mois si de façon chronique
Kératite à adénovirus avec infiltrats nummulaires	Corticoïde que si BAV et à partir de J21, décroissance TRÈS progressive	Immunosuppresseur si cortico-dépendance
Kératite à HSV	Antiviral + corticoïde en aigu	Si néovascularisation ou kératite lipidique : corticoïde faible Si inflammation : Immunosuppresseur

Tableau I.

Certains antibiotiques – cyclines et macrolides – sont utilisés pour leur effet anti-inflammatoire. Les cyclines ont de nombreux effets indésirables et contre-indications (enfant, soleil, grossesse) et une demi-vie courte ce qui oblige à une prise plutôt en continu…

Les biothérapies (anticorps monoclonaux) ont, quant à elles, des indications dans certaines pathologies auto-immunes (pemphigoïde, Mooren réfractaire) ou dans des allergies sévères.

Le ***tableau I*** montre des exemples de conduites thérapeutiques.

Cicatrisation et cornée : innovation thérapeutique et cas cliniques

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

Si la cicatrisation est retardée, lors d'ulcères chroniques, il existe un risque de fibrose avec perte de la transparence cornéenne.

Comment accélérer cette cicatrisation ?

Les mouillants sans conservateur sont une option thérapeutique dont la technologie s'est améliorée au fil du temps (du simple sérum physiologique jusqu'au Théalose®).

Le Cacicol® (famille du RGTA : RégénéraTing Agent), actuellement disponible, est également intéressant de par son mode d'action original. Analogue des héparanes sulfates, il initie le processus naturel de régénération tissulaire jusqu'à restauration complète de la matrice extracellulaire.

Après avoir montré son intérêt en dermatologie dans les ulcères trophiques des membres inférieurs, cette thérapie matricielle a démontré son efficacité dans les ulcères de cornée [6] (***fig. 3***).

Deux cas cliniques pédiatriques ont été présentés par le Pr D. Bremond-Gignac :
– une brûlure thermique par retour de flamme chez un enfant de 8 ans : l'utilisation de Cacicol® a permis une cicatrisation complète et une analgésie en 48 h ;
– un enfant de 6 ans atteint d'un KID syndrome (insuffisance limbique majeure

Symposium Théa

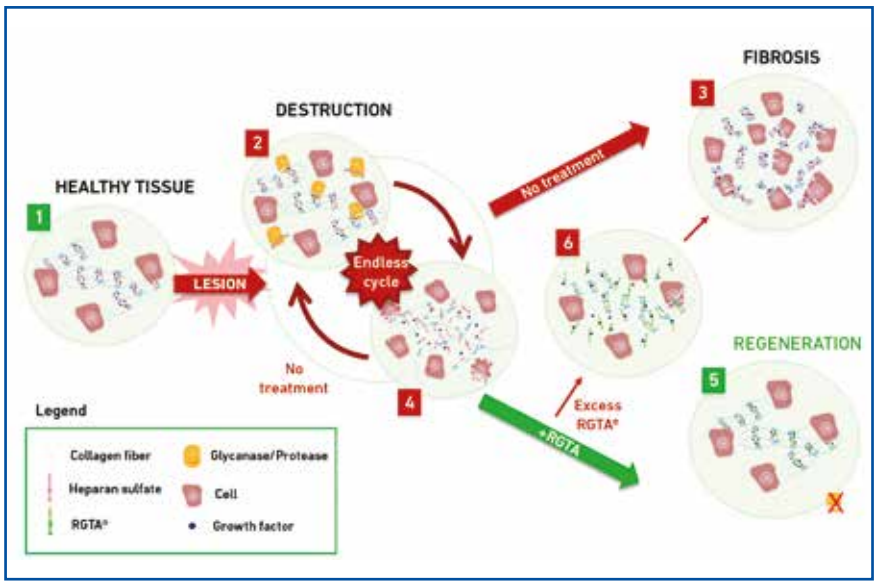


Fig. 3.

avec kératite et photophobie intense, ichtyose et surdité) : l'immunosuppresseur à 1 % n'avait permis qu'une amélioration modeste de la symptomatologie, alors que le Cacicol® a permis une nette diminution des douleurs.

Conclusion

Ces dernières années ont vu l'arrivée de nouvelles thérapeutiques venant étoffer l'armoire à pharmacie de la surface oculaire.

En sécheresse oculaire, la bioprotection avec Théalose® (dispositif médical) permet d'apporter, en plus du classique acide hyaluronique, la protection des cellules en souffrance. Dans des situations postopératoires générant des sécheresses, son utilisation pourrait être généralisée afin d'améliorer la satisfaction des patients.

En inflammation, de nouvelles alternatives vont être prochainement proposées et pourraient pallier l'absence de certaines spécialités.

Dans le domaine de la cicatrisation cornéenne, la nouvelle thérapie matricielle Cacicol® pourra, quant à elle, être utilisée dans les problèmes de cicatrisation cornéenne, et notamment dans les ulcères qui suivent une sécheresse sévère, avec de bons résultats chez l'adulte comme chez l'enfant.

Après Théalose®, Cacicol® souligne la volonté d'innovation permanente des Laboratoires Théa, en proposant chaque année de nouvelles thérapeutiques adaptées au quotidien de l'ophtalmologiste.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bron AJ. *et al.* TFOS DEWS II Pathophysiology Report. *The Ocular Surface*, 2017;15:438-510.
2. Chen W *et al.* Trehalose Protects against Ocular Surface Disorders in Experimental Murine Dry Eye through Suppression of Apoptosis. *Exp Eye Res*, 2009;3:311-318.
3. Cejkova *et al.* Trehalose treatment accelerates the healing of UVB-irradiated corneas. Comparative immunohistochemical studies on corneal cryostat sections and corneal impression cytology. *Histol Histopathol*, 2012;27:1029-1040.
4. Li *et al.* Therapeutic efficacy of trehalose eye drops for treatment of murine dry eye induced by an intelligent controlled environmental system. *Mol Visc*, 2012;18:317-329.
5. Denoyer A, Landman E, Trinh L *et al.* Dry eye disease after refractive surgery: comparative outcomes of small incision lenticule extraction *versus* LASIK. *Ophthalmology*, 2015;122:669-676.
6. Barritault *et al.* RGTA® or ReGeneraTing Agents mimic heparan sulfate in regenerative medicine: from concept to curing patients. *Glycoconj J*, 2017;34:325-338.

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

Information réalisée en collaboration avec les Laboratoires Théa