Revues générales

Prise en charge de l'œil sec

RÉSUMÉ : La prise en charge de l'œil sec est de plus en plus standardisée, et un rapport international, récemment mis à disposition de tous les ophtalmologistes, confirme cette tendance. La phase diagnostique suit logiquement les étapes de l'interrogatoire, de l'observation sans lampe à fente, puis avec elle, d'abord en lumière blanche puis en lumière bleue après instillation de fluorescéine. L'analyse des paupières est en général réalisée en dernier, pour ne pas influencer celle du film lacrymal. L'examen clinique peut être utilement complété par des examens paracliniques, qui facilitent l'analyse objective, comme pour les glandes de Meibomius par exemple. La stratégie thérapeutique est elle aussi de plus en plus rationalisée, et surtout basée sur les résultats de l'analyse sémiologique. En effet, les collyres sont de plus en plus techniques et visent à compenser un ou plusieurs des mécanismes pathogéniques identifiés chez le patient en question.
En cas d'échappement aux traitements classiques, les immunomodulateurs trouvent une bonne indication.

M. LABETOULLE [1, 2]
[1] Service d'Ophtalmologie, Hôpital Bicêtre, Université Paris Sud, LE KREMLIN-BICÊTRE.
[2] Center for Immunology of Viral infections and Autoimmune diseases (IMVA). IDMIT Infrastructure, CEA, Université Paris Sud, Inserm U118, FONTENAY-AUX-ROSES.

La prise en charge de l'œil sec s'est considérablement modifiée au cours des vingt dernières années. On parle d'ailleurs désormais de maladie de la sécheresse oculaire (DED, acronyme anglosaxon pour *Dry Eye Disease*), plutôt que syndrome de sécheresse oculaire, car plus que d'une association de symptômes, il s'agit bien d'une pathologie. Cependant, les manifestations cliniques sont variables d'un patient à l'autre, et cette variabilité traduit en réalité la diversité des mécanismes pathogéniques mis en jeux [1].

On retrouve cette notion dans la nouvelle définition : "la sécheresse oculaire est une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal, accompagnée de symptômes oculaires dans lesquels l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal, l'inflammation et l'altération de la surface oculaire et les anomalies neurosensorielles jouent un rôle étiologique" [2].

De façon logique, la nouvelle classification du *DEWS Report* rapporte trois principaux types de sécheresse oculaire : l'insuffisance de sécrétion aqueuse, l'insuffisance de stabilité de la couche aqueuse (par anomalie mucinique et/ou lipidique), et enfin les atteintes mixtes (en réalité les plus fréquentes, mais très diverses selon le mode d'entrée dans la maladie). Cette classification précise aussi la place des douleurs neuropathiques, non liées à un syndrome sec, mais qui peuvent en mimer beaucoup des symptômes [3].

Quelle analyse sémiologique réaliser aisément devant une suspicion de DED ?

Elle commence toujours par un interrogatoire [4,5]. Il est indispensable de laisser le patient s'exprimer spontanément, en écoutant bien les mots utilisés pour décrire ses symptômes. Il existe en effet une différence fondamentale entre des sensations de picotements ou de brûlure et des démangeaisons, de même qu'entre des sensations douloureuses chroniques et des exacerbations périodiques, voire paroxystiques [6].

Après la période de verbalisation spontanée, il est possible de faire préciser au patient tous ces points, ainsi que la chronologie des symptômes. On sait globalement que les insuffisances de sécrétion lacrymale ont tendance à générer des symptômes d'autant plus importants qu'on s'éloigne d'une période de fermeture palpébrale (sommeil), alors qu'à l'inverse, les blépharites entraînent une gêne très importante dès le lever. La répartition des périodes douloureuses selon les jours est aussi importante. Des périodes d'exacerbation sur plusieurs semaines peuvent correspondre à des périodes de pollinisation, et sont ainsi indicatrices d'une allergie associée, sinon primitive, au syndrome de sécheresse oculaire.

De même des périodes très douloureuses, avec à l'inverse des périodes de calme total pourraient faire rechercher des pathologies associées, telles qu'un syndrome de Cogan (dystrophie de la membrane basale de l'épithélium cornéen) ou un syndrome de Thygeson (dépôts blanchâtres granuleux, accrochant en outre la fluorescéine, et de localisation variable d'un jour à l'autre). Il est aussi très utile de profiter de cette période d'interrogatoire pour observer son patient à la lumière diffuse, loin de la lampe à fente. On peut alors apprécier la dynamique spontanée des paupières, la taille de la fente palpébrale, la qualité des clignements et leur fréquence, la présence de mouvements associés des muscles frontaux (évocateurs d'un blépharospasme), et bien évidemment l'aspect de la peau. Des squames dans la région sus-sourcilière ou sur la face cutanée de la paupière supérieure, un pli cutané de Dennie-Morgan (paupière inférieure) avec souvent un aspect pigmenté sous l'œil sont évocateurs d'une allergie qui peut aggraver ou simplement en imposer pour un DED.

À l'inverse, la présence de dépôts importants à la base des cils peut aussi faire évoquer une blépharite antérieure dans le cadre d'une dermatite séborrhéique, ou d'une infestation de demodex. Enfin, des télangiectasies sur les pommettes, *a fortiori* une surface irrégulière du bout du nez (rhinophéma), orientent d'emblée vers une rosacée, elle-même génératrice de DED par dysfonctionnement meibomien.

L'examen de la surface oculaire à la lampe à fente complète logiquement l'étape précédente. Certains signes peuvent être d'emblée évocateurs, avant même l'instillation de colorants. Ainsi, la présence de filaments évoque rapidement une atteinte sévère, et dont la part inflammatoire est probablement importante. Le signe le plus fréquent de sécheresse oculaire, quasi obligatoire, est la réduction du temps de rupture des larmes (*break-up time*, ou BUT). Il est retrouvé dans les trois mécanismes principaux du syndrome de sécheresse oculaire. La fluorescéine permet aussi de préciser le niveau d'altération de la surface cornéenne et conjonctivale.

Dans les syndromes secs où l'insuffisance lacrymale joue un rôle important, la coloration est maximale dans l'espace de la fente palpébrale, avec un aspect en triangle sur les conjonctives temporale et nasale. En revanche, une coloration essentiellement supérieure doit faire évoquer une allergie associée, ou surtout la kératite limbique supérieure (appelée aussi syndrome de Théodore), tandis qu'à l'inverse, une coloration essentiellement inférieure évoque un phénomène de larmes toxiques, dans la cadre d'une blépharite chronique ou des effets iatrogènes de collyres (conservateurs ou autres épithéliotoxiques potentiels, comme les AINS, certains antibiotiques, les corticoïdes,…). On peut aussi profiter de ce temps d'analyse des conjonctives bulbaires et tarsales pour y détecter les signes de pathologies associées (allergie, sarcoïdose…).

Lorsque le patient est examiné pour la première fois, il est légitime de réaliser un test de Schirmer I (sans anesthésie préalable et avec lecture de la bande de papier au bout de 5 minutes de pose). Une valeur inférieure à 5 mm est un indice fort pour une DED avec insuffisance lacrymale majeure. À l'inverse, une valeur supérieure à 10-12 mm, doit faire rechercher une cause palpébrale ou neuropathique, voire évoquer un diagnostic différentiel (par exemple un syndrome de Cogan, une allergie prédominante…).

Vient enfin la phase de synthèse où est comparée l'intensité des symptômes subjectifs et celle des signes objectifs [7]. Même s'il est classique d'observer un dysparallélisme entre ces deux éléments, une incohérence majeure évoque certaines situations cliniques particulières. Ainsi, une cornée particulièrement altérée mais avec une plainte minime doit faire évoquer une composante neurotrophique à cette kératopathie (rechercher alors des antécédents d'infection cornéenne, de chirurgie cornéenne ou des voies trigéminales, de lésion tumorale intracrânienne…). Dans ce cas-là, un test de sensibilité de la cornée avec un bout de coton (stérile) permet de rapidement comprendre l'absence de douleurs. Cette insensibilité cornéenne majeure peut aussi se voir dans les formes sévères et anciennes de syndrome sec. À l'inverse, des plaintes subjectives majeures malgré une surface oculaire très peu altérée, orientent vers des situations particulières. La première est la kératite limbique supérieure, car même des formes anatomiquement frustres peuvent être très gênantes. De même, une allergie majeure peut générer ce type de tableau, mais là encore, l'analyse de la conjonctive tarsale (et de la peau périoculaire) permet souvent de rétablir le diagnostic. Cette discordance peut être aussi observée dans les cas de blépharospasmes paroxystiques, et le diagnostic peut être méconnu si l'examen tombe à un moment où les crises spastiques sont réduites.

Enfin, les tableaux les plus discordants sont observés dans les syndromes dits neuropathiques et/ou le syndrome du "*short break-up time*". Pour ce dernier, le tableau typique associe un BUT souvent bas, un test de Schirmer I relativement

Revues générales

POINTS **FORTS**

- L'examen d'une sécheresse oculaire nécessite une certaine rigueur dans la conduite de l'analyse des signes et aussi un temps de consultation suffisant pour en couvrir les différents aspects.
- Une analyse méthodique permet de cerner aisément les mécanismes en jeu, dans la plupart des cas.
- Les collyres prescrits doivent être adaptés aux mécanismes pathogéniques identifiés chez le patient en question.
- Les traitements immunomodulateurs (dont la cyclosporine) sont réservés aux formes résistantes à une prise en charge conventionnelle.

conservé, et des symptômes marqués à type de douleurs d'intensité variable et de photophobie, notamment déclenchées par des efforts visuels sur écran. La pathogénie de ces formes particulières de DED est encore mal connue, et ferait intervenir des pics brefs mais puissants d'hyperosmolarité et de défaut de mouillabilité de la surface oculaire. Quant aux douleurs cornéennes neuropathiques, elles font probablement intervenir des dysfonctionnements de la boucle de régulation sensitive du système trigéminé [3].

Comment adapter les thérapeutiques en fonction des symptômes ?

Les substituts lacrymaux sont bien entendu les traitements de première ligne quel que soit le niveau de gravité du syndrome sec [8-10]. Pour les formes minimes, il est classique de choisir des collyres mouillants plutôt liquides, afin de ne pas limiter la vision après les instillations tout en favorisant le rétablissement de l'homéostasie de la surface oculaire. Dans les formes modérées, il est classique de choisir des polymères (dérivés de la cellulose, carbomères, HP-guar, et/ou hyaluronate) tout en proposant aussi un collyre plus liquide, le patient choisissant son produit en fonction de sa gêne et de son activité (conduite automobile par exemple). Enfin, dans les formes sévères, les polymères à rémanence maximale sont indispensables, en demandant au patient d'adapter la fréquence des instillations, jusqu'à une fois par heure si besoin. Bien entendu, les déficits associés peuvent être compensés aussi par des traitements topiques comme des substituts lipidiques et aussi ceux des polymères qui ont des propriétés muco-mimétiques.

Compte tenu de la fréquence d'un certain niveau de DGM chez les patients souffrant de sécheresse oculaire (60 à 80 % des patients en pratique clinique), les règles d'hygiène palpébrale sont très souvent salutaires. Les antibiotiques à visée anti-inflammatoire utilisés *per os* (cyclines, macrolides) ou par voie topique (macrolides, hors AMM) peuvent être utiles dans les formes de DGM insuffisamment soulagées par des mesures d'hygiène palpébrale.

Enfin, si l'ensemble de ces signes ne se résout pas avec les traitements précédemment cités, les thérapeutiques anti-inflammatoires trouvent alors leur place. Les corticoïdes n'ont habituellement pas d'indication dans la sécheresse oculaire, sinon dans les très rares périodes de poussée inflammatoire aiguë ; ils doivent alors être prescrits à doses réduites pendant une courte période, pour éviter les effets iatrogènes (cataracte, glaucome). Ce sont en réalité les immunomodulateurs au long cours qui trouvent leur indication dans ces formes sévères rebelles au traitement habituel.

Pour l'instant, la ciclosporine est la seule molécule de cette classe actuellement disponible dans ce cadre, sous forme d'une émulsion cationique à 0,1 %, qui doit être instillée à raison de 1 goutte par jour, en prévenant le patient des possibles sensations de piqûre après l'instillation (10 à 15 % des cas). Ces effets indésirables sont cependant d'autant mieux tolérés que l'information préalable a été donnée. D'autres molécules anti-inflammatoires devraient rapidement arriver sur le marché.
Il est aussi indispensable de ne pas oublier de traiter les facteurs associés, en particulier les allergies qui sont fréquentes dans la population générale.

Enfin, dans les formes les plus sévères, des mesures plus lourdes peuvent être prises, en commençant par la pose de bouchons lacrymaux (après avoir contrôlé l'inflammation locale), le port de lunettes à chambre humides, voire celui de lentilles sclérales ou encore l'instillation de sérum autologue.

D'autres stratégies thérapeutiques sont actuellement en cours de développement, dont celles à partir d'acides gras essentiels (par voie générale mais aussi par voie topique), de même que d'autres immunomodulateurs (lifitegrast, tacrolimus,…), mais ces traitements ne sont pas encore disponibles en France (le lifitegrast devrait très bientôt être sur le marché français). L'autre stratégie thérapeutique basée sur la compensation des déficits en androgènes, pourrait aussi améliorer certaines conditions pathologiques tels que les dysfonctionnements meibomiens, mais ces traitements sont là encore en cours de développement.

En conclusion, la prise en charge de la maladie de sécheresse oculaire apparaît comme de plus en plus standardisée, depuis le diagnostic jusqu'au choix des

thérapeutiques. Les étapes d'analyse sémiologique et d'enquête étiologique peuvent être réalisées rapidement lorsqu'on a pris quelque peu l'habitude de les pratiquer régulièrement. Il devient alors possible d'adapter les stratégies thérapeutiques de façon logique et adaptée à chaque situation. Bien entendu, dans tous les cas, la surveillance des patients est indispensable, tout en leur expliquant qu'il s'agit d'une maladie chronique dont la diminution des symptômes est souvent relativement lente, même sous traitement adapté.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baudouin C. Un nouveau schéma pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire. *J Fr Ophtalmol*, 2007;30: 239-246.
2. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK *et al.* TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*, 2017;15:276-283.
3. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM *et al.* TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf*, 2017;15:404-437.
4. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R *et al.* TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf*, 2017;15:539-574.
5. M'Garrech M, Rousseau A, Barreau E *et al.* Méthodes d'exploration clinique de la surface oculaire *In*: Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T, eds. Surface oculaire: Elsevier, 2015.
6. Labetoulle M, Rolando M, Baudouin 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*, 2017;101:1100-1105.
7. Baudouin C, Aragona P, Van Setten G *et al.* Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:1168-1176.
8. Rousseau A, M'Garrech M, Barreau E *et al.* Substituts lacrymaux. In: Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T, eds. Surface oculaire: Elsevier, 2015.
9. Baudouin C, Rousseau A, Tahiri Joutei Hassani R *et al.* Stratégies thérapeutiques dans la sécheresse oculairee. *In*: PISELLA PJ, BAUDOUIN C, HOANG-XUAN T, eds. Surface oculaire: Elsevier, 2015.
10. Jones L, Downie LE, Korb D *et al.* TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*, 2017;15:575-628.

L'auteur a déclaré exercer occasionnellement des fonctions de consultant pour les laboratoires Alcon, Allergan, Bausch & Lomb, Dompe, MSD, Novartis, Santen, Shire et Théa.