Congrès – SFO

La surface oculaire en profondeur

Compte rendu rédigé par le Dr A. FERRERO,
Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, PARIS.

C'est dans le cadre du dernier congrès de la SFO que s'est déroulé un symposium organisé par les Laboratoires Théa et présidé par le Pr Frédéric Chiambaretta. Plusieurs spécialistes de la surface oculaire et de la cicatrisation cornéenne ont pu faire le point sur la sémiologie et les nouvelles classifications en pathologie de surface oculaire. Autour de grandes études scientifiques ou de quelques cas cliniques, les intervenants ont présenté les nouvelles recommandations et les résultats à attendre des nouveaux moyens thérapeutiques à notre disposition.

Nouvelle approche en sécheresse oculaire : le DEWS II lève le voile

D'après la communication du Dr Sihem LAZREG (Alger) et du Pr Frédéric CHIAMBARETTA (Clermont-Ferrand)

Depuis le premier DEWS (2007) [1], il existe des règles consensuelles pour la définition, le diagnostic et la prise en charge de la sécheresse oculaire. En 2011, le MGD *report* est venu compléter le DEWS en traitant le sujet du dysfonctionnement des glandes de Meibomius.

En 2017, 150 experts de 23 pays, répartis en 12 comités, ont mis à jour le DEWS [2, 3] et ont défini la sécheresse oculaire comme "*une maladie multifactorielle de la surface oculaire qui se caractérise par* ***une perte de l'homéostasie du film lacrymal*** *accompagnée de* ***symptômes oculaires****, dans laquelle l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal,* ***l'inflammation*** *et les lésions de la surface oculaire ainsi que les anomalies neurosensorielles jouent un rôle étiologique.*"

1. La sécheresse mixte

Depuis 2017, une nouvelle entité a été ajoutée en plus de la sécheresse par déficience aqueuse et par évaporation : la **sécheresse mixte**. Elle représenterait jusqu'à 70 % des sécheresses oculaires et concernerait les patients présentant des symptômes liés à une maladie de la surface oculaire et souffrant d'associations diverses d'une physiologie anormale des glandes de Meibomius (qui se traduit par un syndrome sec évaporatif) et d'une insuffisance de production de larmes (qui conduit à un syndrome sec par déficience aqueuse).

2. Une nouvelle démarche diagnostique standardisée (*fig. 1*)

>>> Interrogatoire

Le ressenti du patient est central. Des questions de tri ont été établies pour exclure toute autre pathologie pouvant mimer une sécheresse oculaire. Elles identifient le degré de l'inconfort et sa durée, la présence de facteurs déclenchants, la présence et la nature des signes fonctionnels (améliorés ou non par le clignement), la présence de signes associés (prurit, sécrétions, croûtes, sécheresse buccale), une pathologie associée et le caractère uni- ou bilatéral du trouble. Il est aussi recommandé de rechercher des facteurs de risques tels que le tabac, les traitements et le port de lentilles de contact par exemple.

>>> Tests diagnostiques

Quand toute autre pathologie a été écartée et que les éventuels facteurs de risque ont été analysés, les étapes diagnostiques débutent par **l'évaluation des symptômes** grâce à des questionnaires validés. Le choix du DEWS II s'est porté sur **l'OSDI** (*Ocular Surface Disease Index*) et le **DEQ-5** (*5-item Dry Eye Questionnaire*). Si le patient présente un score OSDI > 13 ou DEQ-5 > 6, il faudra réaliser l'un des 3 tests suivants (marqueurs de la perte de l'homéostasie) : T-BUT, mesure de l'osmolarité ou coloration à la fluorescéine (***fig. 1***).

>>> Démarches diagnostiques et spécificité

Une fois que les étapes diagnostiques auront été réalisées, la sécheresse sera classée en évaporative ou par déficit aqueux. La classification est maintenant plus basée sur les signes et les symptômes du patient ; les formes mixtes de sécheresse associant manifestation évaporative et déficit aqueux sont prépondérantes.

3. L'œil sec induit

Il représente un nouveau chapitre du DEWS II. Il s'agit de syndromes secs iatrogéniques englobant les syndromes secs induits par :

Congrès – SFO

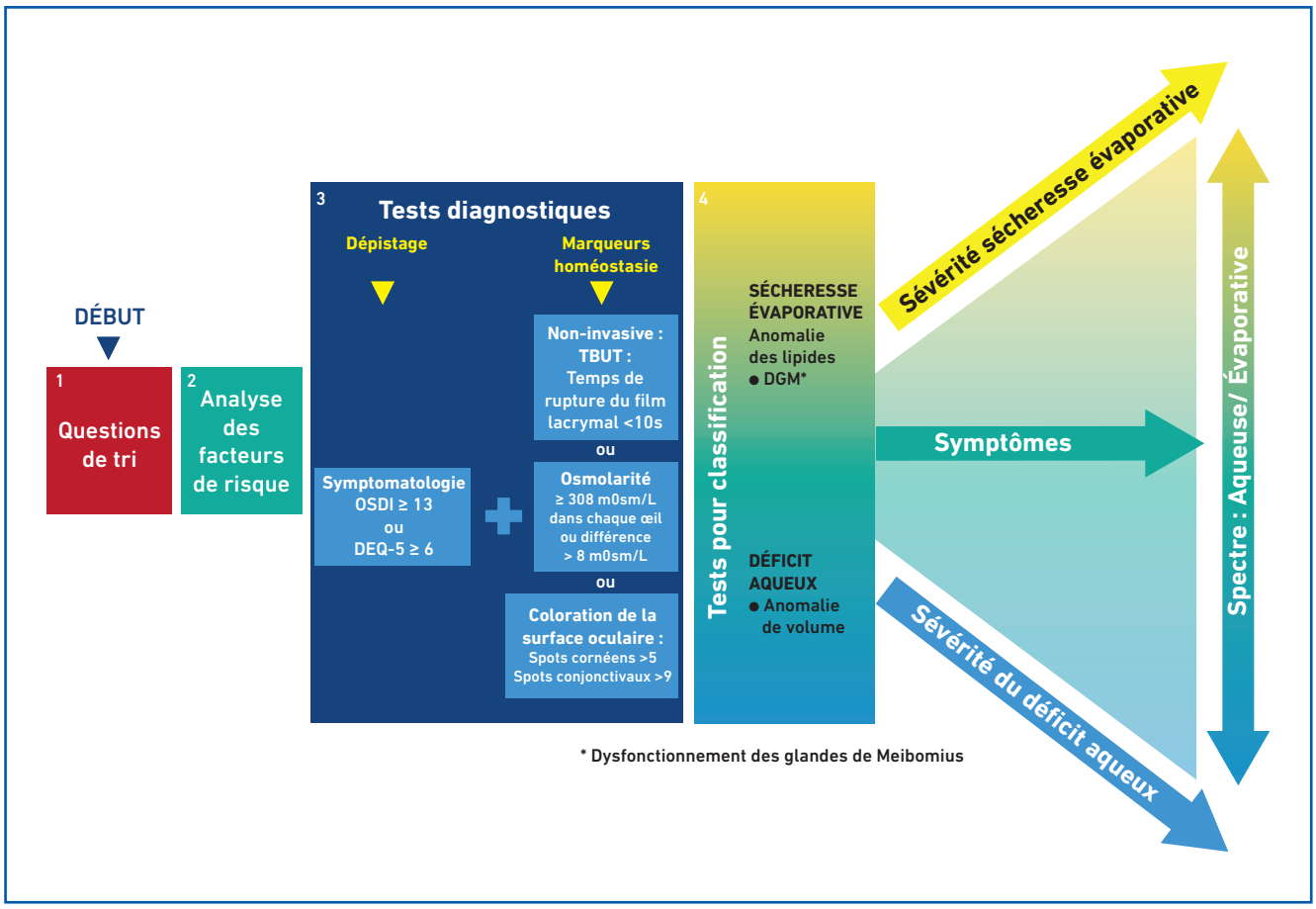


Fig. 1 : Nouvelle arborescence diagnostique de la sécheresse oculaire.

– les médicaments (***tableau I***). Un focus particulier concerne les conservateurs pour lesquels le DEWS II indique qu' "*une exposition chronique aux conservateurs entraine une toxicité et des dommages de la surface oculaire*". Les nouveaux conservateurs récemment développés tels que le Polyquad® et le Purite® auraient des effets toxiques moindres que le BAK ;
– la chirurgie ophtalmique : réfractive, cataracte, paupières. Il est recommandé de détecter et de traiter en préopératoire une sécheresse oculaire ;
– les lentilles de contact ;
– le *graft versus host disease* (réaction du greffon contre l'hôte, GvHD) ;
– les nouvelles procédures cosmétiques non médicales (faux cils implantés, tatouages conjonctivaux).

Médicaments	Anti-glaucomateux (bêtabloquants, prostaglandines, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, ...)
	Anti-allergiques
	Anti-viraux
	Décongestionants
	Mydriatiques
	Conservateurs (BAK)
	Anesthésiques topiques et locaux
	AINS topiques oculaires

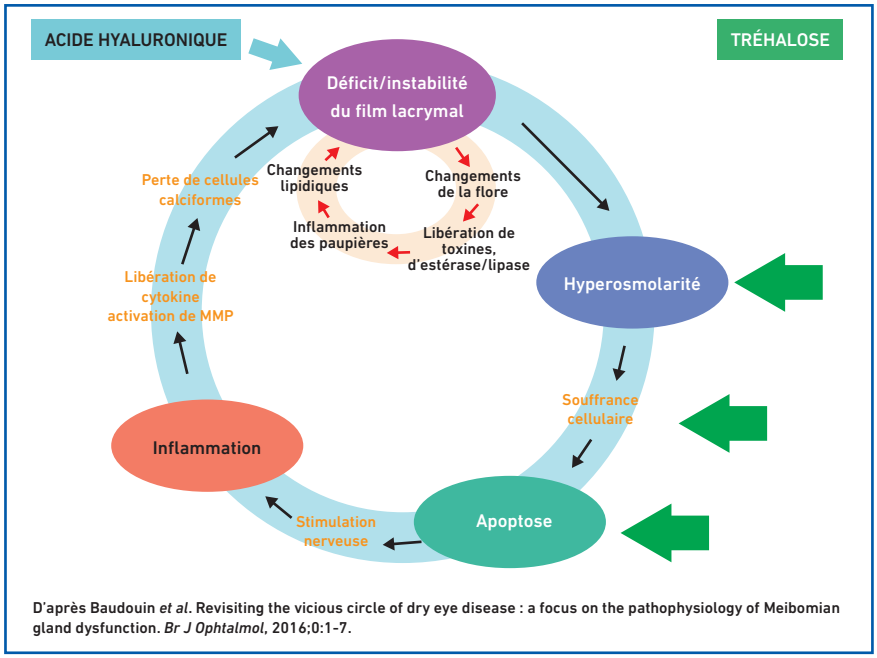
Tableau I : Causes iatrogènes de sécheresse oculaire d'après le TFOS DEWS II *iatrogenic report*.

4. Les traitements : quelles nouveautés ?

Le DEWS II fait également le point sur la prise en charge, il précise notamment que le but des traitements est de "**restaurer l'homéostasie de la surface oculaire en agissant au cœur du cercle vicieux** et en agissant durablement pour éviter un retour dans ce cercle vicieux.

Les stratégies thérapeutiques répondent aux éléments clés de la physiopathologie : supplémentation lacrymale, bioprotecteurs, osmoprotecteurs, anti-inflammatoires, acides gras oméga 3, sérum autologue et mesures environnementales.

Parmi ces options thérapeutiques, le **tréhalose** est défini dans le DEWS II comme un **bioprotecteur naturel** qui permet ainsi une action multiple sur le cercle vicieux (***fig. 2***). L'association de l'acide hyaluronique et du tréhalose contenu dans **Théalose®** (dispositif médical) vont permettre d'agir à différents points du cercle vicieux : instabilité du film lacrymal, hyperosmolarité, souffrance cellulaire et apoptose [4].



D'après Baudouin *et al*. Revisiting the vicious circle of dry eye disease : a focus on the pathophysiology of Meibomian gland dysfunction. *Br J Ophtalmol*, 2016;0:1-7.

Fig. 2 : Cibles du tréhalose.

Cicatrisation cornéenne : l'espoir de la thérapie matricielle

D'après la communication du Pr Béatrice COCHENER (Brest)

1. Ulcère neurotrophique : rappels physiopathologiques

La cornée est densément innervée par des fibres de la branche ophtalmique du nerf trijumeau et les fibres nerveuses sympathiques du ganglion cervical supérieur. Le rôle de cette innervation cornéenne est majeur dans la cicatrisation. Après une agression, elle permet d'augmenter la fréquence du clignement et le larmoiement *via* la libération de neuromédiateurs. Ceux-ci contribuent aussi à la trophicité de la surface oculaire ainsi qu'au renouvellement et à l'équilibre des cellules épithéliales et des kératocytes.

2. La kératopathie neurotrophique : définition

En cas d'atteinte nerveuse, un déséquilibre s'installe avec donc une diminution du clignement, du larmoiement et du renouvellement des cellules épithéliales. Ce déséquilibre peut mener à la formation d'un ulcère neurotrophique.

La kératopathie neurotrophique est une maladie rare caractérisée par une diminution de la sensibilité cornéenne entraînant une rupture spontanée de l'épithélium et donc un obstacle à la cicatrisation cornéenne. Plusieurs étiologies peuvent être mises en évidence, les plus fréquentes sont le diabète, l'herpès, toutes les chirurgies ophtalmologiques, les causes iatrogènes (AINS locaux) et la paralysie du trijumeau.

Quelle que soit l'étiologie, l'altération nerveuse conduit à des troubles trophiques. Le défect épithélial qui en résulte peut induire une fonte stromale secondaire en déclenchant une activation des macrophages et une apoptose des kératocytes. L'évolution mène à l'apparition d'une fibrose (cicatrice cornéenne) mais peut aller jusqu'à la perforation. La classification de Mackie [5] est toujours d'actualité et permet de classer les atteintes neurotrophiques en trois stades selon la gravité (***tableau II***).

Stade 1
● Hyperhémie conjonctivale ● Diminution du temps de rupture du film lacrymal ou *break-up time* (BUT) ● Kératite ponctuée superficielle à la fluorescéine
Stade 2
● Ulcération épithéliale persistante à bords arrondis ou ovalaires ● Kératite entourée d'une zone de fragilité épithéliale ● Œdème stromal ● Tyndall cellulaire et protéique en chambre antérieure ● Épaississement des bords de l'ulcère qui peuvent s'enrouler
Stade 3
● Lyse stromale ● Perforation possible

Tableau II : Stades cliniques de la kératite neurotrophique d'après Mackie [5].

Congrès – SFO

B. Cochener a rappelé que, **devant tout ulcère et plus généralement devant tout retard d'épithélialisation supérieur à 7 jours, il faut penser à évaluer la sensibilité cornéenne**. Cette évaluation peut être réalisée à l'aide d'un esthésiomètre de Cochet-Bonnet ou à l'aide d'une compresse effilée appliquée à la surface de la cornée.

3. Traitement de la kératopathie neurotrophique

Il n'existe pas actuellement de traitement permettant une réparation nerveuse. La stratégie thérapeutique est médicale ou interventionnelle.

Sur le plan médical, les substituts lacrymaux (acide hyaluronique) constituent la première ligne de traitement. **Les lentilles sclérales, le sérum autologue et maintenant la thérapie matricielle sont venus compléter cet arsenal**. Il est nécessaire d'éviter d'abord l'aggravation clinique. En cas d'impasse, il ne faut pas hésiter à proposer une fenêtre thérapeutique pour éviter une toxicité iatrogène. **Les traitements utilisés doivent être sans conservateur**.

La thérapie matricielle, Cacicol®, est un dispositif médical de la famille des agents régénérateurs (RGTA : *ReGeneraTing Agent*) [6]. Il s'agit d'un biopolymère qui, lorsqu'il est **appliqué sur la cornée, protège les facteurs de croissance et élimine les facteurs de lyse périphériques** (enzymes lytiques liées à l'inflammation). Il **favorise la réparation du maillage stromal sous-jacent et donc la cicatrisation épithéliale**.

Ce dispositif est déjà utilisé dans d'autres domaines (peau, os, muscle…). En ophtalmologie, son utilisation recommandée par le Pr. Cochener est de 1 goutte tous les 3 jours, pendant 8 jours. **Dès l'amélioration clinique, une phase d'entretien est recommandée** *.

* La notice de Cacicol® préconise 1 à 2 gouttes une fois par semaine. Ce dosage peut être ajusté par l'ophtalmologiste.

La thérapie matricielle est une nouvelle alternative thérapeutique [7]. En fonction des séries, **on retrouve une cicatrisation dans 65 % des cas sur un terrain neurotrophique**. Elle a pour **avantage son administration aisée et son mode de fonctionnement**.

L'ensemble de ces stratégies thérapeutiques ne permettent pas hélas d'agir sur le facteur neurogène causal ; la thérapie ciblée viserait à assurer la repousse nerveuse. Des essais cliniques prometteurs recourant au facteur de croissance NGF (*Nerve Growth Factor*) ont été conduits et ont permis d'engager les démarches d'une mise sur le marché contrôlée de ce traitement.

Il n'est pas rare qu'en l'absence d'efficacité du traitement médical, des alternatives chirurgicales soient à discuter : la greffe de membrane amniotique uni- ou multicouche, selon la profondeur de l'ulcère, y occupe la première place. Parfois, en cas de perforation, elle peut se combiner à l'application de colle biologique.

Enfin, très exceptionnellement, le recouvrement conjonctival ou la tarsorraphie représentent des stratégies d'ultime recours. Il est à noter que la greffe de cornée, dans ce contexte de désordre neurotrophique sous-jacent, est de très mauvais pronostic car de vitalisation compromise.

4. Une autre utilisation possible de la thérapie matricielle : les ulcères épithéliaux iatrogènes (postopératoires : *cross-linking* et PKR)

Plusieurs études ont montré que l'utilisation de la thérapie matricielle favorisait la cicatrisation postopératoire sur des yeux sains. Son utilisation en postopératoire diminue la douleur, l'hyperhémie et favorise une réparation plus rapide. B. Cochener a rapporté une étude montrant que **61 % des yeux traités étaient cicatrisés totalement à J3 *versus* 11 % pour les yeux non traités**.

Cas cliniques chez l'enfant

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

Les ulcères chroniques sont des pathologies difficiles à prendre en charge. En pratique courante à l'Hôpital Necker, les praticiens sont confrontés à des maladies rares pour lesquelles il n'existe pas de standard thérapeutique. Dans les pathologies de surface, les traitements par agents mouillants sont toujours très importants. Les nouvelles molécules peuvent parfois résoudre des situations difficiles comme l'a illustré D. Bremond-Gignac à travers deux cas cliniques.

Pour rappel, comme mentionné dans la notice de Cacicol®, son utilisation n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. **Les cas cliniques présentés ci-après reflètent un partage d'expérience relatif à l'utilisation de ce produit**. Le premier cas est celui d'un enfant de 8 ans ayant eu une brûlure oculaire thermique par retour de flamme. L'atteinte était bilatérale et limbique sur plus d'un quart de la cornée. L'enfant présentait une photophobie intense et des douleurs importantes. Après 2 jours d'hospitalisation et malgré la prescription de vitamine A, d'agents mouillants et d'antalgiques majeurs, aucune amélioration n'a été observée. L'instauration d'un traitement par RGTA (Cacicol®) a permis une cicatrisation en 48 h, avec une disparition complète des signes fonctionnels.

Le second cas présenté est celui d'un enfant de 6 ans atteint d'une maladie rare d'origine génétique : le KID syndrome (insuffisance limbique majeure avec kératite et photophobie intense, ichtyose et surdité). L'examen retrouvait une kératinisation et un épaississement des bords libres palpébraux, une hypotrichose des cils avec une opacification et une néovascularisation cornéenne totale. Un traitement par immunosuppresseur pendant 6 mois a permis une amélioration très modérée mais une persistance de la douleur et de la photophobie. Après

3 mois, l'instauration d'un traitement par RGTA a entraîné une amélioration clinique et une diminution des signes fonctionnels (analgésie et diminution de la photophobie).

L'utilisation de RGTA dans les brûlures cornéennes pourrait diminuer les douleurs et augmenter la vitesse de cicatrisation. Dans les pathologies sévères de la surface oculaire avec insuffisance limbique, le RGTA permettrait une amélioration des symptômes.

Conclusion

Il existe de nombreux travaux et innovations sur la classification et la prise en charge des troubles de la surface oculaire. **Une bonne connaissance de ces pathologies et de leur classification permet d'adapter les prises en charge et d'améliorer les résultats cliniques**.

Avec un arsenal de plus en plus varié à notre disposition, il est **essentiel de mieux connaître les nouveaux moyens thérapeutiques : la bioprotection et la thérapie matricielle en font partie**. Ces nouveaux traitements peuvent aussi être utilisés pour résoudre des situations nouvelles ouvrant des champs d'actions très larges.

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. http://www.tearfilm.org/
3. Craig JP *et al.* TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf*, 2017;4:802-812.
4. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P *et al.* Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of Meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol*, 2016;0:1-7.
5. Mackie I. Neuroparalytic keratitis. In: Fraunfelder F, Roy FH, Meyer SM. Eds. Current ocular therapy. WB Saunders: 1995.
6. Barritault D, Gilbert-Sirieix M, Rice KL *et al.* RGTA® or ReGeneraTing Agents mimic heparan sulfate in regenerative medicine: from concept to curing patients. *Glycoconj J*, 2017;34:325-338.
7. Guerra M, Marques S, Gil JQ *et al.* Neurotrophic Keratopathy: Therapeutic Approach Using a Novel Matrix Regenerating Agent. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017;33:662-669.

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

Ce compte rendu de symposium a pour objectif de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises, ces données ne doivent pas être mises en pratique.