L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en surface oculaire ?

A. ROUSSEAU, M. LABETOULLE
Service d'Ophtalmologie, Hôpital de Bicêtre, Université Paris-Sud, LE KREMLIN-BICÊTRE.

Les pathologies de la surface oculaire, bien que très fréquentes, ont longtemps été les parents pauvres de l'ophtalmologie en matière d'innovation diagnostique et thérapeutique. Et bien ce temps est révolu ! Les dernières années et en particulier 2019 ont vu se multiplier les découvertes, tant dans le domaine de la compréhension physiopathologique que les innovations en matière d'imagerie et de traitements. Dans cet article, nous aborderons une sélection non exhaustive des nouveautés les plus récentes qui, on l'espère, allumeront chez le lecteur la flamme de la surface oculaire !

Nouveautés en physiopathologie

1. Le rôle central des mucines dans les pathologies de la surface oculaire

Les mucines dans le film lacrymal, ce n'est pas exactement une nouveauté. Toutefois, la revue générale qui leur a été consacrée en 2019 dans la très prestigieuse *Progress in Retinal and Eye Research* nous a permis de mieux comprendre l'importance de ces glycoprotéines polymorphes dans les pathologies de la surface oculaire et d'ouvrir des perspectives sur les traitements visant à en corriger les déficiences [1]. Ces molécules sont en effet les composants majeurs du mucus, présent à la surface de toutes les muqueuses dont, bien entendu, la surface oculaire.

On distingue à ce niveau les mucines exprimées à la surface du pôle apical des cellules épithéliales cornéennes et conjonctivales, qui permettent l'ancrage du film lacrymal à la surface oculaire, des mucines sécrétées, principalement par les cellules à mucus, qui se mêlent à la phase aqueuse du film lacrymal. Ces 2 composantes se complètent pour stabiliser le film lacrymal et en maintenir l'homéostasie, mais également contribuer aux propriétés rhéologiques du film lacrymal (dont la viscosité diminue sous l'effet des contraintes mécaniques liées aux mouvements des paupières) et, enfin, constituer une barrière contre les agents infectieux. L'expression et la sécrétion des mucines est perturbée par tous les processus inflammatoires et donc dans la quasi-totalité des pathologies de la surface oculaire…

En clinique, il n'existe pas d'outils spécifiques pour évaluer les mucines. Leur exploration est indirecte, notamment à travers la coloration des épithéliums à la fluorescéine et le temps de rupture du film lacrymal (BUT [*break up time*], qui est également influencé par l'intégrité de la couche aqueuse et de la couche lipidique). Les empreintes conjonctivales et la microscopie confocale *in vivo* permettent de visualiser directement les cellules à mucus, dont le nombre et la morphologie peuvent être altérés.

Cette revue est également l'occasion de faire le point sur les outils à notre disposition et en développement pour traiter les déficiences muciniques. Les mucomimétiques (acide hyaluronique, HPguar, carbomères) ont des propriétés rhéologiques proches des mucines et peuvent, dans une certaine mesure, s'y substituer. La lubricine, une glycoprotéine sécrétée par les chondrocytes et les cellules synoviales ayant des similitudes structurelles avec les mucines, semble une option prometteuse pour substituer la couche mucinique des larmes [2]. Les sécrétagogues des mucines comme le diquafosol ou la rébamipide, déjà disponibles en collyres dans certains pays, ont montré leur efficacité pour améliorer les signes et les symptômes de différentes pathologies de la surface oculaire [3]. Ils ne sont malheureusement pas encore disponibles en France. Enfin, les collyres immunomodulateurs (ciclosporine, lifitegrast) mais également les facteurs de croissance des nerfs (NGF) sont bénéfiques pour les cellules à mucus et donc pour la sécrétion mucinique [1].

Les auteurs concluaient qu'il reste encore beaucoup à faire pour mieux évaluer, comprendre et traiter cette composante essentielle du film lacrymal, qui va sans doute constituer dans un avenir proche un axe de recherche essentiel dans le domaine des pathologies de la surface oculaire.

L'Année ophtalmologique

2. Stress oxydatif, lumière bleue et surface oculaire

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre l'agression des cellules et tissus par les radicaux libres et les mécanismes de défense de l'organisme. Il pourrait contribuer aux pathologies de la surface oculaire, très exposée à des agressions "oxydatives" telles que les UV, les polluants atmosphériques, le tabagisme passif, les conservateurs [4]… L'ajout de composés antioxydants dans les topiques oculaires (tels que la vitamine B12 ou l'acide alpha-lipoïque) pourrait être bénéfique.

La lumière bleue a beaucoup fait couler d'encre en 2019. La publication des recommandations de l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) pour limiter l'exposition à la lumière bleue, potentiellement néfaste pour les rythmes biologiques et la rétine, a causé une véritable onde de choc. Du côté de la surface oculaire, des chercheurs de l'Institut de la Vision démontraient que ces longueurs d'onde entraînent un stress oxydatif pour les cellules épithéliales de la surface oculaire, mais également pour les neurones trigéminés, responsables de l'innervation sensitive de la surface oculaire [5, 6].

Nouveautés en imagerie : l'émergence des plateformes d'imagerie multimodale de la surface oculaire

L'année 2019 a vu la montée en puissance de nouvelles plateformes d'imagerie de la surface oculaire, combinant plusieurs outils d'évaluation de la surface oculaire. Parmi ces derniers, la meibographie infrarouge permet d'étudier la morphologie des glandes de Meibomius (GM) : elles offrent une visualisation précise du contour des glandes, permettant ainsi la quantification d'une éventuelle atrophie. Outre une meilleure évaluation de la pathologie, les clichés meibographiques facilitent la compréhension des patients et donc leur adhérence au traitement (***fig. 1***).

L'interférométrie du film lacrymal est souvent intégrée dans ces plateformes. Elle permet une mesure indirecte de l'épaisseur de la couche lipidique du film lacrymal entre les clignements. Cette technologie peut aider au diagnostic des sécheresses par instabilité du film lacrymal. Les machines fournissent soit une mesure quantitative objective, soit une image des franges d'interférence à comparer à des images de référence. Certaines plateformes permettent également une mesure automatisée du BUT avec fluorescéine (FBUT), voire sans fluorescéine ou NIBUT (*non invasive break up time*) reposant sur une analyse de la stabilité des reflets des mires du disque de Placido. Le NIBUT est désormais considéré comme un des éléments diagnostiques de la sécheresse oculaire, mais les valeurs seuils dépendent beaucoup des techniques et des machines utilisées [7].

L'autre outil disponible dans certains appareils est l'analyse vidéo du clignement, qui permet de compter le nombre de clignements au cours d'un laps de temps et surtout le nombre de clignements incomplets, dont le rôle dans la physiopathologie des dysfonctionnements des glandes de Meibomius (DGM) est désormais attesté [8, 9] (***fig. 2***). Enfin, certains appareils permettent également une mesure plus ou moins automatisée de la hauteur du ménisque lacrymal, réalisée sur un cliché de la surface oculaire, ou encore une évaluation semi-quantitative de l'hyperhémie conjonctivale. Un topographe cornéen peut être associé.

Nouveau concept thérapeutique : l'importance cruciale d'évaluer et de respecter la surface oculaire lors de la chirurgie de cataracte

Si des anomalies de surface sont détectées chez la grande majorité des candidats à la chirurgie de la cataracte, leur caractère souvent asymptomatique nous a longtemps incité à en faire peu de cas. Et pourtant, qui n'a pas été empoisonné par des problèmes de surface en post-opératoire d'une chirurgie pourtant sans histoire… Une publication synthétique parue l'année dernière dans le *Journal Français d'Ophtalmologie* nous aide à mieux comprendre et anticiper cet effet secondaire fréquent de la chirurgie la plus pratiquée dans le monde [10].

Fig. 1 : Meibographie infrarouge avec analyse automatisée de l'atrophie meibomienne avec la plateforme multimodale d'imagerie LacryDiag.

L'Année ophtalmologique

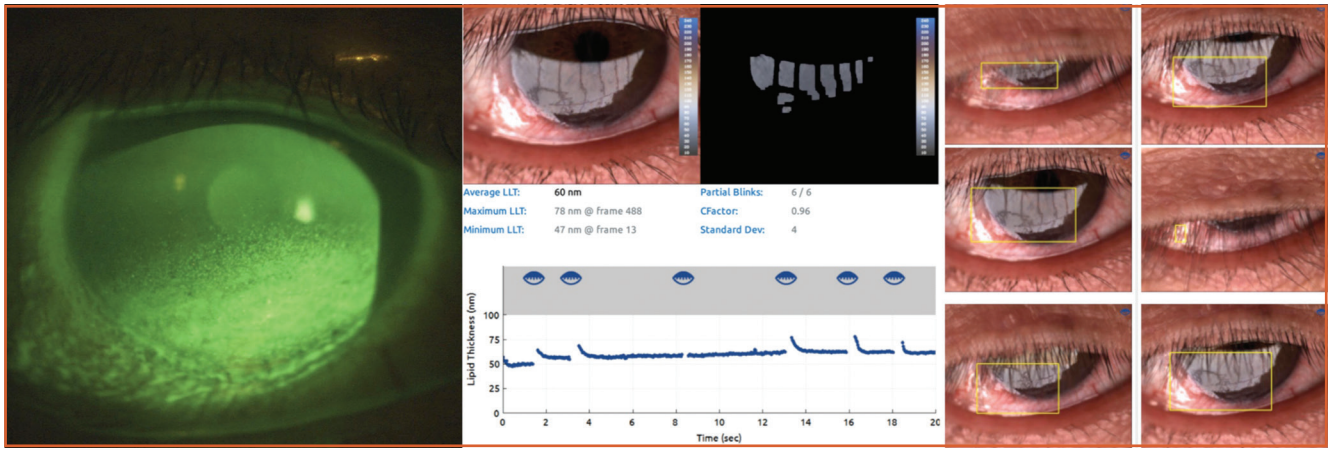

Fig. 2 : Patiente atteinte d'une pathologie de surface complexe associant kératopathie neurotrophique par section chirurgicale du V et clignement abortif en partie secondaire à l'anesthésie cornéenne. **À gauche**, la kératite ponctuée superficielle prédomine en inférieur. **Au milieu**, rapport de l'analyse vidéo du clignement qui retrouve 6 clignements incomplets sur les 6 survenus pendant la vidéo. Par ailleurs, la mesure de l'épaisseur du film lipidique par interférométrie (LLT pour *lipid layer thickness*) est diminuée. **À droite**, clichés des 6 clignements sur lesquels la malocclusion est évidente.

Tout d'abord, la chirurgie de la cataracte constitue une épreuve pour la surface oculaire : les collyres préopératoires, l'antisepsie nécessaire mais agressive à la povidone iodée, l'exposition à la lumière et au dessèchement pendant l'opération, le traumatisme chirurgical, l'inflammation postopératoire, les collyres postopératoires… Du coup, la moindre fragilité préexistante peut être décompensée. En outre, le calcul d'implant peut être faussé par un film lacrymal défaillant, avec un *shift* hyperopique fréquent et parfois un décalage de l'axe de l'astigmatisme pouvant grever le résultat des implants toriques. Une bonne évaluation préopératoire de la surface oculaire est donc indispensable, elle permettra de traiter une éventuelle pathologie et de diminuer le risque d'inconfort postopératoire.

D'autres solutions peuvent être mises en œuvre pour diminuer le traumatisme chirurgical : les mydriatiques intracamérulaires permettent de réduire la charge de toxicité des collyres préopératoires et diminuent ainsi l'inconfort postopératoire [11]. L'utilisation de collyres postopératoires non conservés et l'adjonction de substituts lacrymaux peuvent aussi être utiles. Enfin, dans les cas de sécheresse sévères, les collyres aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doivent, dans la mesure du possible, être évités, sous peine de s'exposer à une aggravation de la kératite, voire à la constitution d'un ulcère cornéen…

Les nouveaux dispositifs de traitement des dysfonctions des glandes de Meibomius

En termes d'innovation thérapeutique, la palme 2019 en surface oculaire revient sans hésiter aux dispositifs dédiés au traitement des dysfonctions meibomiennes.

1. Les dispositifs qui combinent chaleur et expression mécanique

Le chef de file est le LipiFlow. Ce dernier se compose d'un "activateur" qui prend littéralement les paupières en étau et permet une application contrôlée de chaleur sur les glandes de Meibomius, avec compression des paupières par un coussinet gonflable. Plusieurs études ont montré qu'un seul traitement (d'une durée de 12 minutes) permet une augmentation du temps de rupture du film lacrymal et une amélioration des symptômes efficace pendant plusieurs mois (à condition de continuer les soins de paupières) [12].

2. La thérapie par lumière pulsée

Avec la thérapie par lumière pulsée (ou *Intense Pulsed Light* : IPL), l'énergie lumineuse (source de lumière polychromatique de large spectre : 500 à 1 200 nm) est convertie en chaleur par les chromophores présents dans le derme [13]. L'IPL réduit les télangiectasies et diminuerait ainsi l'extravasation de médiateurs inflammatoires vers les glandes de Meibomius. Dans le DGM, les autres effets thérapeutiques potentiels de l'IPL sont un remodelage du tissu conjonctif désorganisé par la blépharite, une diminution de la flore locale et un effet thermique bénéfique pour les sécrétions meibomiennes [13]. En pratique, le phototype cutané doit être pris en compte pour le réglage des paramètres de la machine. Une coque de protection est placée sur les yeux, et la peau située latéralement et en inférieur des bords palpébraux est traitée. Le traitement est suivi d'un massage des paupières et, pour certains auteurs, d'une prescription de collyres anti-inflammatoires.

Une étude ayant inclus 58 patients atteints de DGM, randomisés dans un groupe contrôle et un groupe traité par IPL, a très récemment confirmé l'intérêt de cette modalité de traitement pour

L'Année ophtalmologique

POINTS **FORTS**

- Les mucines jouent un rôle essentiel dans l'homéostasie de la surface oculaire et pourraient constituer un nouvel enjeu thérapeutique dans le futur.
- Les nouvelles plateformes d'imagerie multimodale ont désormais leur place dans le diagnostic et la prise en charge des pathologies de la surface oculaire.
- Les nouveaux dispositifs de traitement des dysfonctions meibomiennes (mécaniques et physiques) facilitent le traitement de cette pathologie extrêmement fréquente.
- Une émulsion de ciclosporine a prouvé son efficacité dans le traitement des kératoconjonctivites vernales.

améliorer les signes et les symptômes de DGM [14].

3. La désobstruction mécanique des orifices des glandes de Meibomius

Elle s'effectue à l'aide de sondes à usage unique [15] ou bien d'une brosse rotative.

Nouveaux collyres, nouvelles indications…

1. Substituts lacrymaux

Parmi les nouveautés en matière de substituts lacrymaux, les collyres combinant plusieurs principes actifs visant à substituer plusieurs couches déficientes du film lacrymal sont désormais en pointe. Ces combinaisons associent le plus souvent un acide hyaluronique, un ou plusieurs osmorégulateurs et parfois un substitut lipidique. L'ajout d'antioxydant (en l'occurrence, l'acide alpha-lipoïque) dans ce type de collyre est une nouveauté de 2019 et repose sur les données évoquées plus haut dans cet article [4].

2. Immunomodulateurs

Le lifitegrast est un immunomodulateur bloquant l'interaction entre LFA1 (situé à la surface des lymphocytes T) et ICAM 1, présente sur les cellules présentatrices de l'antigène, les cellules vasculaires endothéliales et les cellules épithéliales. Plusieurs études de grande ampleur menées ces dernières années (OPUS 1 à 3) ont montré l'efficacité d'un collyre au lifitegrast sur les signes et les symptômes de patients atteints de sécheresse oculaire avec une efficacité obtenue dès 14 jours, soit plus rapidement que le délai habituellement nécessaire avec les collyres à la ciclosporine [16]. Approuvé depuis 2017 aux États-Unis, ce collyre n'est malheureusement pas encore disponible en France.

L'émulsion cationique de ciclosporine à 0,1 %, disponible en pharmacie hospitalière depuis 2 ans pour traiter les kératoconjonctivites sèches sévères, pourrait bien voir évoluer le spectre de ses indications. En effet, une grande étude multicentrique internationale sur les kératoconjonctivites vernales (***fig. 3***) a montré son efficacité dans cette forme sévère d'allergie, à la posologie d'une goutte 4 fois par jour [17].

3. Facteurs de croissance

En 2019, on a bien cru que le collyre au facteur de croissance des nerfs (ou NGF pour *Nerve Growth Factor*), commercialisé sous le nom d'Oxervate, serait mis à disposition (au moins dans les centres spécialisés) pour traiter les ulcères neurotrophiques récalcitrants [18]. Malheureusement, le traitement, bien qu'autorisé, n'est pas encore remboursé (même dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation). Il faudra donc encore un peu de patience – et sans doute même beaucoup de patience – pour utiliser ce collyre dans des situations plus courantes telles que les sécheresses oculaires, dans lesquelles le collyre semble également très efficace pour restaurer, entre autres, la sécrétion lacrymale [19]…

On espère également la mise à disposition des technologies facilitant la préparation de collyres dérivés du sang, très utiles pour les sécheresses rebelles et les ulcères trophiques. À cet égard, la technologie Endoret, qui comporte, d'une part, un équipement (qui peut être installé dans des structures de soins plus simples) pour élaborer un collyre au

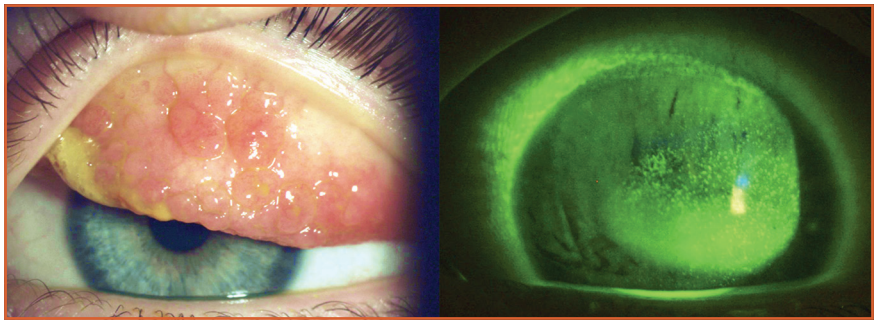

Fig. 3 : Papilles géantes et kératite ponctuée superficielle dans le cadre d'une kératoconjonctivite vernale.

plasma riche en facteur de croissance à partir du sang du patient et, d'autre part, un système de conditionnement qui permet au patient de repartir avec 3 mois de collyres, pourrait être une solution.

Enfin, la mise à disposition de membranes amniotiques déshydratées par lyophilisation (Visio Amtrix) facilite la logistique des greffes de membrane amniotique, souvent réalisées en urgence, puisqu'elles permettent de disposer d'un stock au bloc opératoire. Ces membranes s'hydratent au contact des larmes, se suturent facilement et seraient aussi efficaces que les membranes amniotiques classiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baudouin C, Rolando M, Benitez Del Castillo JM *et al.* Reconsidering the central role of mucins in dry eye and ocular surface diseases. *Prog Retin Eye Res*, 2019;71:68-87.
2. Lambiase A, Sullivan BD, Schmidt TA *et al.* A Two-week, randomized, double-masked study to evaluate safety and efficacy of lubricin (150 mug/mL) eye drops versus sodium hyaluronate (HA) 0.18% eye drops (Vismed®) in patients with moderate dry eye disease. *Ocul Surf*, 2017;15:77-87.
3. Holland EJ, Darvish M, Nichols KK *et al.* Efficacy of topical ophthalmic drugs in the treatment of dry eye disease: A systematic literature review. *Ocul Surf*, 2019;17:412-423.
4. Seen S, Tong L. Dry eye disease and oxidative stress. *Acta Ophthalmol*, 2018;96:e412-e420.
5. Marek V, Melik-Parsadaniantz S, Villette T *et al.* Blue light phototoxicity toward human corneal and conjunctival epithelial cells in basal and hyperosmolar conditions. *Free Radic Biol Med*, 2018;126:27-40.
6. Marek V, Potey A, Reaux-Le-Goazigo A *et al.* Blue light exposure in vitro causes toxicity to trigeminal neurons and glia through increased superoxide and hydrogen peroxide generation. *Free Radic Biol Med*, 2019;131:27-39.
7. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R *et al.* TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf*, 2017;15:539-574.
8. Jie Y, Sella R, Feng J *et al.* Evaluation of incomplete blinking as a measurement of dry eye disease. *Ocul Surf,* 2019;17:440-446.
9. Su Y, Liang Q, Su G *et al.* Spontaneous eye blink patterns in dry eye: clinical correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:5149-5156.
10. Labetoulle M, Rousseau A, Baudouin C. Management of dry eye disease to optimize cataract surgery outcomes: Two tables for a daily clinical practice. *J Fr Ophtalmol*, 2019;42:907-912.
11. Labetoulle M, Findl O, Malecaze F *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of a standardised intracameral combination of mydriatics and anaesthetics for cataract surgery. *Br J Ophthalmol*, 2016;100:976-985.
12. Finis D, Hayajneh J, Konig C *et al.* Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf*, 2014;12: 146-154.
13. Vora GK, Gupta PK. Intense pulsed light therapy for the treatment of evaporative dry eye disease. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015;26:314-318.
14. Xue AL, Wang MTM, Ormonde SE *et al.* Randomised double-masked placebo-controlled trial of the cumulative treatment efficacy profile of intense pulsed light therapy for meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf*, 2020 [Epub ahead of print].
15. Maskin SL. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 2010;29:1145-1152.
16. Haber SL, Benson V, Buckway CJ *et al.* Lifitegrast: a novel drug for patients with dry eye disease. *Ther Adv Ophthalmol*, 2019;11:2515841419870366.
17. Bremond-Gignac D, Doan S, Amrane M *et al.* 12-month results of cyclosporine a cationic emulsion in a randomized, study in patients with pediatric vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 2019 [Epub ahead of print].
18. Bremond-Gignac D, Daruich A, Robert MP *et al.* Recent innovations with drugs in clinical trials for neurotrophic keratitis and refractory corneal ulcers. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019;28:1013-1020.
19. Sacchetti M, Lambiase A, Schmidl D *et al.* Effect of recombinant human nerve growth factor eye drops in patients with dry eye: a phase IIa, open label, multiple-dose study. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:127-135.

A. Rousseau est consultant pour Théa, Horus Pharma, Alcon, Allergan. M. Labetoulle est consultant pour Théa, Alcon, Allergan, Dompé, Santen.