Congrès – SFO

Surface oculaire : quand l'inflammation s'en mêle

Compte rendu rédigé par A.-L. BEST
Service d'Ophtalmologie,
CHU de SAINT-PIERRE, LA RÉUNION.

C'est dans le cadre du premier e-congrès de la Société Française d'Ophtalmologie que les Laboratoires Théa ont organisé le samedi 5 septembre un symposium satellite auquel participaient les Prs Béatrice Cochener, Pierre-Jean Pisella et Frédéric Chiambaretta. En voici les points forts.

Sécheresse oculaire et inflammation

D'après la communication du Pr P.-J. Pisella (CHRU, Tours)

La sécheresse oculaire est une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal et 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 des anomalies neurosensorielles jouent des rôles étiologiques [1]. Sa prévalence varie en fonction de l'âge, entre 5 et 50 % [2]. La prise en charge de la sécheresse comprend schématiquement 4 stades : le premier est l'éducation du patient, l'adaptation à son environnement, la suppression des médicaments contenant des conservateurs ainsi que l'utilisation de lubrifiants oculaires associée à une hygiène des paupières ; le deuxième concerne l'utilisation d'anti-inflammatoires de type corticoïdes topiques, le troisième l'administration de sérum autologue et le quatrième l'utilisation de corticoïdes au long cours [3] (***fig. 1***).

Le traitement de l'inflammation est une piste thérapeutique intéressante en complément des substituts lacrymaux. Les anti-inflammatoires disponibles ici sont la ciclosporine et les corticoïdes :

>>> La ciclosporine inhibe la production et la libération des cytokines pro-inflammatoires, tout en régulant positivement la libération des cytokines anti-inflammatoires. Elle peut donc réduire l'inflammation responsable des kératites sévères. L'étude SANSIKA [4] a montré, après analyse *post-hoc*, une amélioration significative d'au moins 3 grades de la CFS (signe d'atteinte de la cornée) sur l'échelle d'Oxford et d'au moins 30 % de l'OSDI (*Ocular Surface Disease Index*). L'effet anti-inflammatoire de la ciclosporine apparaît avec un temps de latence, ce qui représente une limite importante chez des patients volontiers jeunes et en souffrance : dans cette étude, l'amélioration du score d'Oxford n'est en effet significative qu'à partir du 3e mois de traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une douleur (16 %) ou une irritation (9 %) oculaires.

>>> Les corticoïdes : pas moins de 11 études ont démontré l'efficacité des corticoïdes dans le traitement de la sécheresse oculaire. Il faut privilégier des formes sans conservateur, ayant une bonne efficacité, de demi-vie courte, bien tolérées (pression intraoculaire [PIO] non impactée et peu cataractogène) et actives sur la surface oculaire. Les corticoïdes sont particulièrement intéressants en initiation du traitement par ciclosporine, afin de diminuer le temps de latence de cette dernière. Une étude montre que 50 % des patients traités par corticoïdes + ciclosporine rapportent un soulagement de leurs symptômes en 5 semaines *vs* 10 % des patients dans le groupe ciclosporine seule [5].

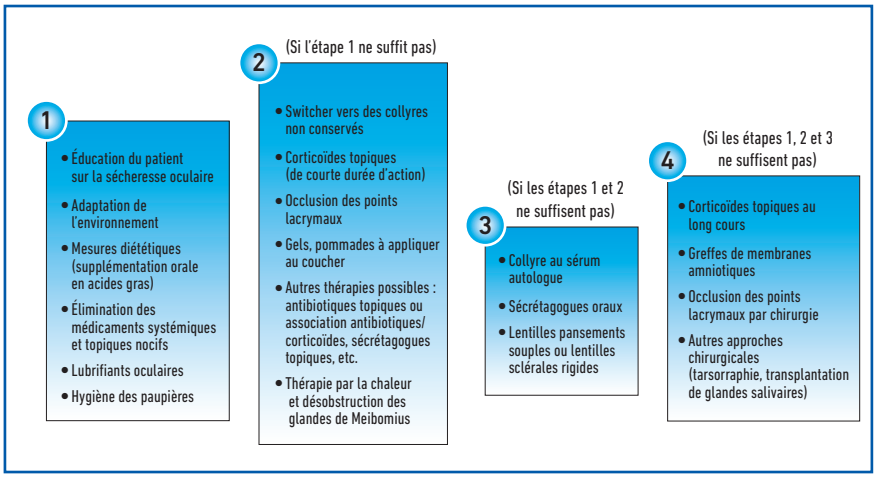

Fig. 1 : La prise en charge de la sécheresse oculaire selon le TFOS DEWS II [3].

Congrès – SFO

Trois formulations à base de corticoïdes sont actuellement disponibles sur le marché, se différenciant par leur pouvoir anti-inflammatoire. Le corticoïde de faible puissance représente, en fonction des critères de choix précités, une option envisagée. Ce dernier a démontré son efficacité sur l'hyperhémie conjonctivale, la qualité de vie des patients ainsi que sur la qualité du film lacrymal en cas de sécheresse, mais également l'absence d'augmentation de la pression intraoculaire pendant et après l'arrêt du traitement [6].

Au total donc, l'inflammation est présente en sécheresse oculaire et, pour la traiter, nous disposons de la ciclosporine pour les formes sévères et des corticoïdes de faible puissance en cure courte, soit seuls si la surface n'est pas trop atteinte, soit en première intention associés à une primo-prescription de ciclosporine.

Les blépharites persistantes : *Demodex* coupable ou innocent ?

D'après la communication du Pr F. Chiambaretta (CHU, Clermont-Ferrand)

Les *Demodex* sont des ectoparasites communs retrouvés à la surface du corps humain et mesurant de 0,1 à 0,3 mm. Ils peuvent se propager aux paupières et participer à la sécheresse oculaire et aux dysfonctionnements des glandes de Meibomius (DGM). Deux espèces sont décrites chez l'homme : le *Demodex folliculorum* plus commun dans le prélèvement de cils et le *Demodex brevis*. La présence de *Demodex* au niveau oculaire est fréquente et physiologique et sa prévalence augmente avec l'âge. L'infestation à *Demodex* est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, probablement en raison de la présence d'un plus grand nombre de glandes sébacées.

Les signes oculaires d'infestation à *Demodex* sont la présence de manchons cylindriques pathognomoniques (***fig. 2***) [7], de cils mal orientés, de DGM, d'une inflammation du bord libre des paupières, d'une inflammation de la conjonctive bulbaire ainsi que de la cornée avec des infiltrats cornéens et le développement d'une néovascularisation. Les pathologies associées sont une blépharite, une rosacée oculaire, un ptérygion et une maladie de la surface oculaire. L'infestation des paupières par le *Demodex* est associée à des modifications des bords palpébraux antérieurs et postérieurs et a un rôle pathogène dans les blépharites et les DGM.

Sur le plan thérapeutique, il est recommandé d'associer des mesures d'hygiène palpébrale à un traitement spécifique du *Demodex*. Les antibiotiques ou antiseptiques topiques ou les gels de myotique parasympathomimétique sont de moins en moins utilisés. Les traitements plus récents sont l'ivermectine *per os* (hors autorisation de mise sur le marché [AMM]) et l'huile essentielle d'arbre à thé :

>>> **L'ivermectine** est indiqué dans le traitement de la gale. Il est prescrit hors AMM dans l'infestation à *Demodex* et présente de nombreux effets indésirables (diarrhées, vertiges, nausées).

>>> **L'huile essentielle d'arbre à thé** est une huile essentielle naturelle présentant des propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antifongiques, acaricides et toxiques pour le *Demodex*. Le terpinène-4-ol est l'ingrédient le plus abondant de l'huile essentielle d'arbre à thé et sa concentration à 2,5 % est efficace pour tuer tous les *Demodex in vitro*, avec une tolérance acceptable. Le Blephademodex® (dispositif de classe IIa) des Laboratoires Théa est une association de 2,5 % de terpinène-4-ol à de l'acide hyaluronique, un agent hydratant naturel pour la peau. Son application 1 à 2 fois par jour pendant 28 jours, quelle qu'en soit la posologie, induit une diminution de la gêne oculaire globale et du nombre de manchons de *Demodex* [8]. On retrouve une efficacité similaire de l'ivermectine *per os* et du terpinène-4-ol sur les manchons de *Demodex* [9].

Une équivalence d'efficacité est rapportée entre le traitement local et le traitement général. Une blépharite résistante au traitement classique ou avec collerette doit être traitée. Il faut donner une priorité au traitement local, notamment au Blephademodex®, mieux toléré.

Du bon usage des corticoïdes en chirurgie oculaire

D'après la communication du Pr B. Cochener (CHRU, Brest)

La surface oculaire est une entité virtuelle qui réunit plusieurs acteurs – l'épithélium cornéen, la conjonctive et le film lacrymal –, formant un ensemble dans lequel une double régulation nerveuse et vasculaire s'opère. Un stress, notamment chirurgical, aura un impact neurogène et inflammatoire, source de sécheresse oculaire. Cinq catégories de

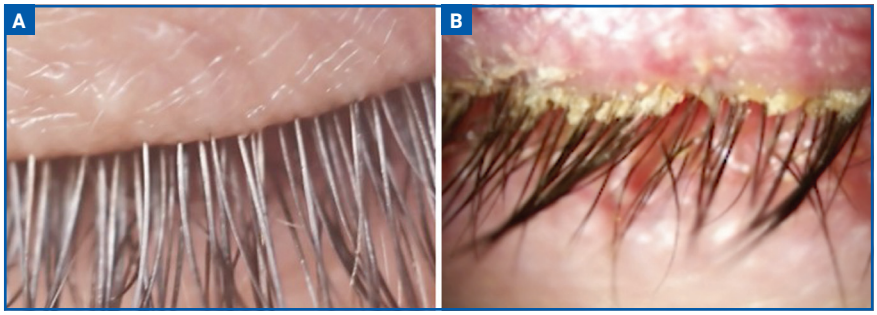

Fig. 2A : Paupière saine. **B :** paupière avec infestation à *Demodex* et manchons cylindriques à la base des cils (photo Dr Merayo).

causes iatrogènes de sécheresse oculaire peuvent être identifiées : la chirurgie ophtalmique, les médicaments, les lentilles de contacts, les procédures ophtalmiques non chirurgicales et les autres causes.

La chirurgie réfractive présente une accumulation de facteurs de risque de sécheresse oculaire (intolérance aux lentilles de contact, allergie, médicaments par collyre conservé). Les chirurgies cornéennes au laser sont responsables d'une agression directe de la cornée par section des nerfs afférents et donc d'une réponse cicatricielle. Les chirurgies intraoculaires telles que l'implantation phaque et la chirurgie du cristallin ne sont pas épargnées. Les facteurs de risque sont majorés par l'âge. Il faut donc les détecter avant l'intervention pour informer le patient et prétraiter la cornée, voire contre-indiquer la chirurgie en cas de sécheresse sévère.

Après chirurgie réfractive, en situation physiologique, il existe une augmentation de la sécrétion lacrymale, des défenses locales et des sécrétions de mucus par activation des terminaisons nerveuses et cornéennes. En cas de surface ou de glande lacrymale pathologique, il y a un épuisement ou une sur-stimulation nerveuse qui devient inefficace, induit un larmoiement paradoxal et aboutit à une "inflammation neurogène".

Après un Lasik (*laser-assisted in-situ keratomileusis*) peut apparaître un retard de repousse épithéliale avec une complication de l'interface à type d'invasion épithéliale, de kératite lamellaire diffuse, de régression réfractive ou de kératite infectieuse entraînant souvent une perte de vision définitive. Le Smile (*small incision lenticule extraction*) permet un respect du plexus nerveux superficiel, ce qui diminue les signes de sécheresse dans les 6 premiers mois [10] (***fig. 3***).

Le traitement après PKR (photokératectomie) comprend des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en cure courte à visée antalgique et des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) instaurés au 4e jour, qui sont modulateurs de la réorganisation cicatricielle. Le traitement post-Lasik ou Smile comprend des AIS pendant 2 semaines associés à des antibiotiques combinés ou flash en prévention des effets secondaires de l'interface.

Après chirurgie de la cataracte, une sécheresse oculaire peut apparaître ou s'exacerber entre 1 et 3 mois après l'arrêt du traitement. Les facteurs incriminés sont les anesthésiques topiques, la toxicité de la lumière du microscope, l'inflammation, la section des nerfs et la perte des cellules caliciformes.

Les conséquences d'un œil sec sont souvent méconnues en préopératoire et donc sous-estimées, un film instable entraîne un risque de mesures instables en préopératoire et augmente les phénomènes de halo en postopératoire. La présence d'un inconfort postopératoire peut être d'origine neuropathique. Il est donc indispensable de tester la sensibilité cornéenne. En cas de sécheresse, il faut informer le patient, détecter et traiter par collyres non conservés : lubrifiant, parfois anti-inflammatoires (AIS en flash), traiter un DGM (chauffer, masser et nettoyer) et discuter la pose de bouchons lacrymaux. Après la chirurgie, un traitement par AINS en prévention du syndrome d'Irvine-Gass est associé à des AIS. Les AINS sont contre-indiqués en cas de sécheresse sévère ou de maladie immunitaire.

La greffe de cornée peut présenter des complications s'il existe une sécheresse ou une blépharite en préopératoire. La corticothérapie topique joue un rôle de choix dans le traitement préventif et curatif des rejets de greffe de cornée, avec sa poursuite durant plusieurs années si nécessaire. La ciclosporine aide à diminuer la corticothérapie et sa dépendance dans les greffes de cornée à risque de rejet. On pourrait avoir recours à une couverture antivirale prolongée combinée au traitement anti-inflammatoire si besoin.

Enfin, **la chirurgie du glaucome** est souvent réalisée après échec des traitements médicaux et donc après exposition à la toxicité des collyres. Les conservateurs contenus dans les collyres sont antibactériens et favorisent la pénétration du principe actif. Leur toxicité est dose- et temps-dépendante. En peropératoire, l'inflammation entraîne une réponse cicatricielle excessive caractérisée par une fibrose conjonctivale, favorisant l'échec de la trabéculectomie. La gestion thérapeutique de la chirurgie du glaucome se fait de la façon suivante : en préopératoire, un examen de la surface oculaire doit se faire, une fenêtre

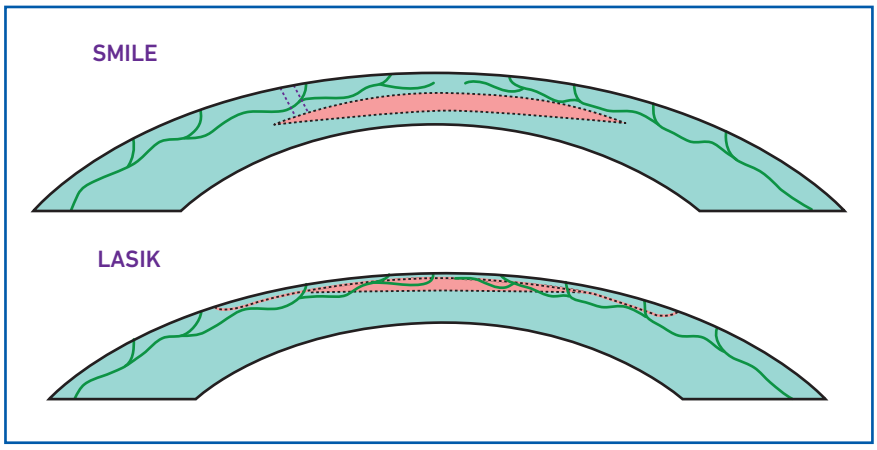

Fig. 3 : Smile, un plexus nerveux préservé.

Congrès – SFO

thérapeutique peut être réalisée en cas d'inflammation majeure et, enfin, les stéroïdes peuvent être utiles s'il existe des signes d'inflammation de la surface oculaire. En peropératoire, les AIS, la mitomycine C et le 5FU sont utilisés en prévention. En postopératoire enfin, les corticoïdes sont indiqués pour moduler l'inflammation et la cicatrisation sans consensus sur la durée du traitement, avec un suivi de la PIO régulier.

Les chirurgies oculaires sont une des principales voies d'accès au cercle vicieux de la sécheresse oculaire, il faut savoir y penser. L'inflammation est un facteur de chronicité à détecter et contrôler. Si l'inflammation accompagne toute chirurgie, cela ne signifie pas traitement anti-inflammatoire dans tous les scénarios mais besoin d'une modulation et d'une parcimonie dans son usage.

BIBLIOGRAPHIE

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK *et al.* TFOS DEWS II. Definition and classification report. *Ocul Surf*, 2017;15:276-283.
2. Nelson JD, Craig JP, Akpek EK *et al.* TFOS DEWS II Introduction. *Ocul Surf*, 2017;15:269-275.
3. Jones L, Downie LE, Korb D *et al.* TFOS DEWS II Management and therapy report. *Ocul Surf*, 2017;15:580-634.
4. Leonardi A, Van Setten G, Amrane M *et al.* Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol*, 2016;26:287-296.
5. Byun Y, Kim T, Kwon SM *et al.* Efficacy of combined 0.05% cyclosporine and 1% methylprednisolone treatment for chronic dry eye. *Cornea*, 2012;31:509-513.
6. Kallab M, Szegedi S, Hommer N *et al.* Topical low dose preservative-free hydrocortisone reduces signs and symptoms in patients with chronic dry eye: a randomized clinical trial. *Adv Ther*, 2020;37:329-341.
7. Gao YY, Di Pascuale MA, Li W *et al.* High prevalence of Demodex in eyelashes with cylindrical dandruff. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005;46:3089-3094.
8. Messaoud R, El Fekih L, Mahmoud A *et al.* Improvement in ocular symptoms and signs in patients with Demodex anterior blepharitis using a novel terpinen-4-ol (2.5%) and hyaluronic acid (0.2%) cleansing wipe. *Clin Ophthalmol*, 2019;13:1043-1054.
9. Navel V, Mulliez A, Benoist d'Azy C *et al.* Efficacy of treatments for Demodex blepharitis: A systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf*, 2019;17:655-669.
10. Mastropasqua L, Nubile M, Salgari N *et al.* Preserving corneal neural architecture with a flapless technique. *CRST Europe*, 2015:22-25.

L'auteure 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.