

Congrès – SFO

Autophagie : nouveau concept en sécheresse oculaire

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

Lors du dernier congrès de la SFO, le Pr Marc Labetoulle a abordé un sujet novateur en sécheresse oculaire : l'autophagie. Pour commencer, les mécanismes de la maladie de l'œil sec, maladie ayant une composante inflammatoire dont la pathogénie a très bien été décrite dans le cercle vicieux par le Pr Christophe Baudouin, ont été rappelés. Au sein de ces différents mécanismes, l'hyperosmolarité joue un rôle central qui peut, à elle seule, entraîner une inflammation ou en être la conséquence.

Les osmoprotecteurs permettent de réguler cette inflammation et il semble que l'autophagie en soit un mécanisme d'action majeur. Plusieurs osmoprotecteurs – les acides aminés (la taurine), les polyols (l'érythritol), les sucres (le tréhalose), les méthylamines (la L-carnitine) – sont aujourd'hui disponibles dans des collyres sur le marché français.

Le tréhalose est un disaccharide naturel. Sa structure chimique glucosée, absente chez les mammifères, est présente dans des organismes comme les crustacés ou les plantes et est utilisée en médecine dans la préservation des organes avant la réalisation de greffes. Le tréhalose possède 5 fonctions protectrices sur les cellules : préservation des structures cellulaires, préservation de la fuite d'eau du cytoplasme lorsque les cellules sont soumises à la dessiccation, stabilisation des membranes lipidiques, réduction de l'apoptose des cellules soumises à un stress et induction de l'auto-

phagie par renouvellement intracellulaire [1, 2] (fig. 1).

L'autophagie est le système naturel d'auto-nettoyage de la cellule. Elle met en jeu des

protéines LC3-I et LC3-II qui constituent, avec les déchets de la cellule, un phagophore qui se complète et devient un autophagosome. Lorsque l'autophagosome rencontre un lysosome présent de façon

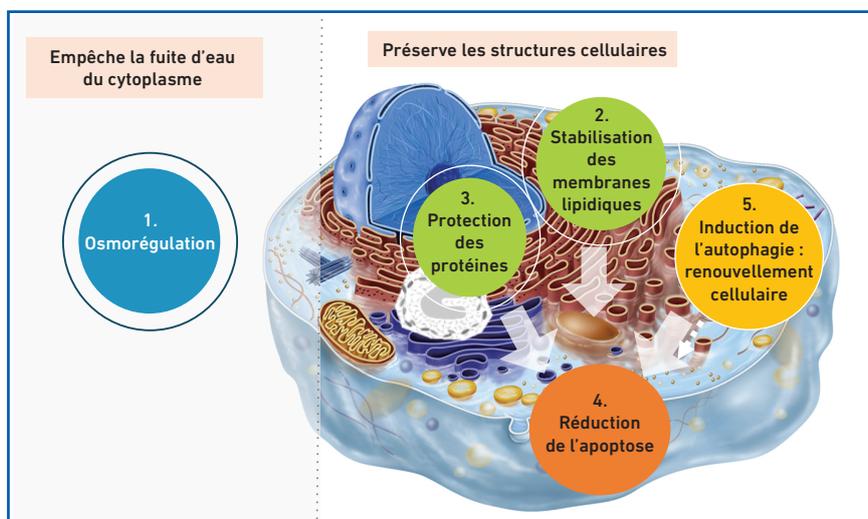


Fig. 1 : Les 5 fonctions protectrices du tréhalose [1, 2].

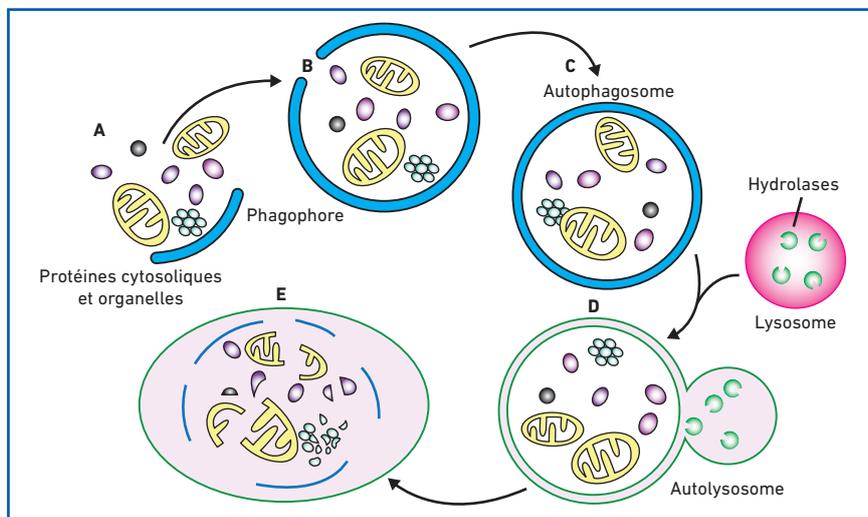


Fig. 2 : Description schématique de l'autophagie. Le matériel cytosolique altéré ou non utile est séquestré par une membrane, le phagophore (A et B), qui va progressivement former un véritable sac et aboutir à l'autophagosome (C). La membrane de ce dernier va fusionner avec un lysosome exposant le matériel enchâssé aux hydrolases (D). Le contenu de l'autolysosome ou phagolysosome est ainsi complètement dégradé (E) [3].

Congrès – SFO

naturelle dans les cellules et de composition très acide, la vésicule s'autolyse (autolysosome) et s'autodigère [3] (**fig. 2**).

L'étude de l'autophagie induite ou modifiée par le tréhalose a été permise par une modification de la protéine LC3 rendue phosphorescente, ainsi elle peut être suivie après incubation avec différents produits dans les cellules.

L'analyse des cellules incubées avec du tréhalose montre une augmentation de l'autophagie. En revanche, l'association acide hyaluronique et tréhalose, réalisée dans le Théalose[®], dispositif médical de classe IIb, présente un effet synergique des deux molécules pour induire l'autophagie.

L'utilisation d'une deuxième sorte de protéine modifiée, avec un double marquage en fluorescence verte et rouge, a permis de démontrer que le cycle autophagique est induit de façon complète par l'ajout de tréhalose alors que l'ajout d'acide hyaluronique seul permet de déclencher le système autophagique mais pas de le terminer. **Il y a donc une véritable synergie entre l'acide hyaluronique et le tréhalose qui permet d'augmenter cette autophagie.**

L'autophagie est impliquée chez les patients souffrant d'une sécheresse oculaire. Dans les glandes salivaires *in vivo* chez l'animal, il est démontré que l'autophagie est dérégulée lorsque les glandes salivaires sont soumises à un stress inflammatoire et la régulation de l'autophagie permet de réduire l'adaptation au stress inflammatoire [4].

Les marqueurs de l'autophagie sont significativement plus élevés dans les yeux secs de patients atteints de syndromes de Sjögren et il est retrouvé une activation de l'autophagie dans les lymphocytes T des glandes salivaires chez

ces patients. Ils sont fortement corrélés aux marqueurs de la sécheresse oculaire, illustrant le lien entre un marqueur biologique et un marqueur clinique dans le cadre de l'autophagie [5].

Les études *in vivo* chez l'homme montrent que le taux des marqueurs LC3 est corrélé au test de Schirmer et à la coloration de la surface par la fluorescéine, en lien avec un degré plus élevé de stress intracellulaire autophagique chez ces patients.

Il existe différentes molécules capables d'activer l'autophagie comme la rapamycine ou le tréhalose, ou de la bloquer comme la chloroquine. Ce blocage peut avoir un intérêt pour réduire une partie des symptômes des patients, notamment dans le Sjögren.

L'activation de l'autophagie par la rapamycine chez l'animal réduit l'intensité des kératites d'exposition alors que le blocage par la chloroquine l'aggrave. Un collyre à la rapamycine a démontré chez l'animal sa capacité à diminuer les kératites induites de façon expérimentale [6].

Chez l'homme, la lacrytine stimule l'autophagie dans les cellules cornéennes qui sont soumises à des cytokines pro-inflammatoires [7]. Dans les cellules cornéennes inflammées de façon expérimentale par du chlorure de benzalkonium, la présence de lacrytine permet de réduire cette inflammation par une régulation du système autophagique. *In vivo*, chez l'animal, la lacrytine appliquée en topique permet de réduire le marquage de la surface oculaire à la lissamine en corrélation avec l'induction du système autophagique.

Conclusion

Il existe une corrélation entre un mécanisme biologique et des données cliniques.

Les connaissances sur la pathologie et la pathogénie de la maladie de l'œil sec continuent de progresser, la description de ces nouveaux mécanismes ouvre vers de nouvelles solutions thérapeutiques et permet de mieux comprendre leur efficacité.

Ces données sont la démonstration que l'expérimentation préclinique est indispensable pour améliorer la prise en charge de nos patients par le développement de nouveaux médicaments, cela permet un gain de temps pour définir les meilleurs indications et réduire les effets indésirables dans les essais cliniques et dans la vraie vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. JONES L, DONNIE LE, KORB D *et al*. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf*, 2017;15:575-628.
2. UCHIDA K, UNUMA K, FUNAKOSHI T *et al*. Activation of master autophagy regulator TFEB during systemic LPS administration in the cornea. *J Toxicol Pathol*, 2014;27:153-158.
3. BONNIAUD. Autophagie : autocannibalisme ou autodéfense ? *Rev Mal Respir*, 2008;25:8-10.
4. MORGAN-BATHKE M, LIN HH, ANN DK *et al*. The Role of Autophagy in Salivary Gland Homeostasis and Stress Responses. *J Dent Res*, 2015;94:1035-1040.
5. ALESSANDRI C, CICCIA F, PRIORI R *et al*. CD4 T lymphocyte autophagy is upregulated in the salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients and correlates with focus score and disease activity. *Arthritis Res Ther*, 2017;19:178.
6. WANG G, XUE Y, WANG Y *et al*. The role of autophagy in the pathogenesis of exposure keratitis. *J Cell Mol Med*, 2019;23:4217-28.
7. SRINIVASAN S, THANGAVELU M, ZHANG L *et al*. iTRAQ quantitative proteomics in the analysis of tears in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:5052-5059.

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

Théalose[®], flacon 10ml, flacon 15ml, boîte de 30 unidoses. Solution pour la protection, l'hydratation et la lubrification de la surface oculaire indiquée pour le traitement du syndrome de l'œil sec modéré à sévère. Dispositifs médicaux de classe IIb. CE0459 — Fabricant: Laboratoires Théa. Lire attentivement les instructions d'utilisation figurant dans la notice. Solution ophtalmique aqueuse, stérile, sans conservateur, hypotonique et de pH neutre. Posologie: 1 goutte dans chaque œil, 4 à 6 fois par jour. Peut être utilisé chez les porteurs de lentilles de contact. Précautions d'utilisation: Ne pas utiliser en cas d'antécédents d'allergie à l'un des constituants. Interactions: Espacer d'au moins 10 minutes l'administration de deux produits oculaires. Effets secondaires: Irritation oculaire modérée possible dans de rares cas. Conservation: Flacon: 3 mois après ouverture du flacon. Unidose: Jeter l'unidose ouverte immédiatement après utilisation. Conserver les récipients unidoses non ouverts dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière. A conserver à une température inférieure à 25°C.