

## 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.

**L**e millésime 2021 de *L'Année ophtalmologique* est un cru particulièrement riche en nouveautés, tant sur le plan de la compréhension que des traitements des pathologies de la surface oculaire (SO). Nous avons dû, comme toujours, effectuer une sélection (forcément subjective) de quelques publications marquantes qui changent déjà ou pourraient changer nos pratiques. Nous commencerons par aborder le rôle du microbiote dans la physiologie et la pathologie de la SO, et l'utilisation potentielle du microbiote intestinal pour réguler l'inflammation de la SO. Nous évoquerons ensuite les derniers développements des lumières thérapeutiques dans le traitement des dysfonctions des glandes meibomiennes (DGM), puis le développement d'un nouveau spray intranasal pour traiter la sécheresse oculaire et, enfin, les effets oculaires – pour le moins paradoxaux – du dupilumab, un médicament ayant révolutionné la prise en charge de la dermatite atopique.

### Le microbiote s'invite dans la surface oculaire

#### 1. Le microbiote de la surface oculaire, un acteur essentiel

Le microbiote est un des grands champs d'investigation de la médecine ces dernières années, dans des domaines allant des maladies neuropsychiatriques à la maladie de Crohn [1]... L'année 2021 a mis en lumière le rôle potentiel du microbiote de la SO dans l'homéostasie et les pathologies de cette dernière [2].

Le microbiote est l'ensemble de la flore microbienne qui colonise un tissu, à ne pas confondre avec le microbiome, constitué du matériel génétique des bactéries, virus, champignons et parasites présents dans un prélèvement tissulaire. Le microbiote (et le microbiome) peut être modifié par de nombreux facteurs environnementaux, mais également par le sexe, l'âge, les pathologies sous-jacentes (diabète, maladies auto-immunes...) et certains traitements. Il joue un rôle essentiel dans la régulation immunologique locale. La muqueuse de la SO, directement exposée à l'extérieur, possède son propre microbiote, qui contribue à son homéostasie et notamment à lutter contre les infections. À l'opposé, les déséquilibres du microbiote (dysbioses) de la SO peuvent être impliqués dans certaines pathologies oculaires.

Intéressons-nous d'abord à la physiologie. La colonisation de la SO par son microbiote commence dès la naissance, est significativement modifiée par le type d'accouchement (voie basse ou césarienne), et évolue ensuite en fonction de l'environnement et du régime alimentaire.

Les données de la littérature montrent que 3 grandes familles de bactéries dominent sur les SO normales : les actinobactéries (*Corynebacterium*, *Propionibacterium*), les firmicutes (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) et les protéobactéries (*Pseudomonas*, *Escherichia*). La distribution est très différente entre la conjonctive, le rebord palpébral et la peau palpébrale. En outre, les genres et les espèces retrouvés varient significativement avec l'âge, les pays et peut-être également les techniques d'analyse employées.

Les interactions entre le système immunitaire de la SO et son microbiote sont complexes, impliquant une tolérance, et restent "bonnes"... tant que l'équilibre règne. Le biofilm joue un rôle primordial dans la régulation du microbiote. Il s'agit d'une matrice complexe qui englobe les microorganismes du microbiote, modifie ses interactions avec le système immunitaire et le rend moins sensible aux traitements antibiotiques.

En matière de physiopathologie, les relations de cause à effet entre le microbiote et les maladies de la SO sont encore mal comprises, mais certains exemples donnent à réfléchir. Il s'agit notamment du trachome (causé par *Chlamydia trachomatis*), dans lequel le développement d'une maladie cicatricielle est associé à la présence de corynébactéries. Dans la DGM (**fig. 1**), les résultats divergent, mais une étude a corrélié le niveau de colonisation de la surface par *Staphylococcus* avec le score d'atrophie des glandes en meibographie infrarouge (meiboscore). Concernant l'impact des traitements locaux sur le microbiote, citons l'exemple de l'antisepsie par povidone iodée qui, bien qu'elle soit

## I L'Année ophtalmologique



**Fig. 1 :** Dysfonction meibomienne avec blépharite antérieure, vraisemblablement associée à une modification du microbiote du bord palpébral.

très efficace en termes de prévention du risque infectieux, ne modifie pas fondamentalement le microbiote de la surface oculaire et, contrairement aux traitements prophylactiques par antibiotiques, n'induit pas de résistances.

### 2. Quand le microbiote intestinal est utilisé pour traiter la sécheresse oculaire

Au-delà de ces effets locaux, le microbiote – en particulier le microbiote intestinal – pourrait avoir des effets “à distance”. C'est dans cette perspective que des collègues américains ont lancé un essai clinique évaluant l'efficacité d'une transplantation de microbiote fécal (TMF) sur des patients atteints de sécheresse oculaire dans le cadre d'un syndrome de Sjögren [3].

Le rationnel de l'étude est très clair : le syndrome de Sjögren comporte des éléments physiopathologiques communs avec d'autres pathologies inflammatoires – en particulier la maladie de Crohn – dans lesquelles une partie du problème provient d'une dysbiose intestinale (dont le traitement est d'ailleurs parfois efficace). En outre, la maladie de Sjögren est elle-même associée à une dysbiose intestinale, dont la signification (cause ou conséquence) n'est pas encore connue. Par conséquent, il semblait logique d'évaluer l'effet de la TMF sur l'une des principales expressions cliniques du Sjögren : la sécheresse oculaire.

Dans cette étude pilote, l'équipe de Galor (Bascom Palmer Eye Institute) incluait

10 patients atteints de Sjögren qui faisaient l'objet d'une TMF à partir d'un donneur sain unique. Le critère de jugement principal était l'innocuité du traitement. Les critères secondaires étaient les paramètres de la surface oculaire, les modifications du microbiote intestinal, et le phénotype des lymphocytes T circulants à 1 semaine, 1 mois et 3 mois de la TMF. À l'inclusion, le score de coloration cornéenne à la fluorescéine était en moyenne de 5/15 et le score de symptômes OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) à 48 (symptômes sévères). 7 patients sur 10 avaient un test InflammDry positif (présence de métalloprotéinases dans les larmes). Les traitements reçus témoignaient de la sévérité de la sécheresse oculaire : 6 patients étaient traités par collyre à la ciclosporine, 3 par lifitegrast, 3 par collyre au sérum autologue et 4 avaient des bouchons méatiques. Les profils des lymphocytes T des “receveurs” étaient corrélés aux symptômes de sécheresse oculaire.

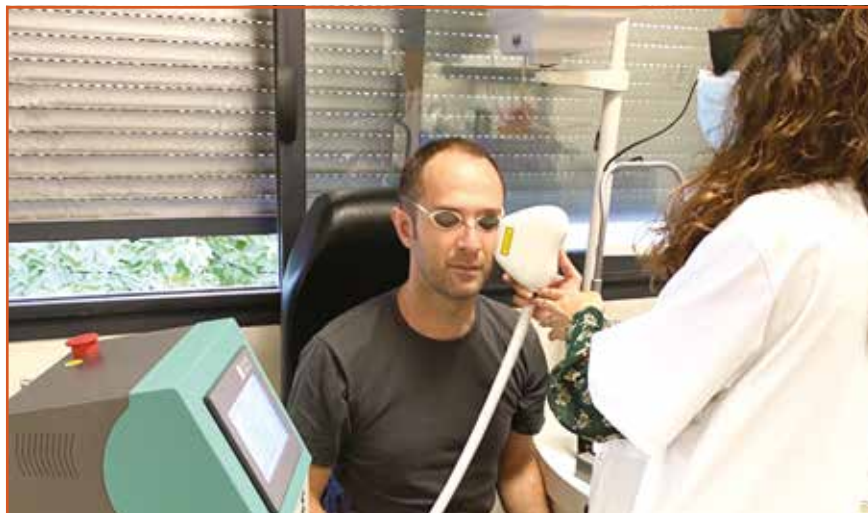
Aucun effet indésirable n'est survenu au décours de la TMF. À 3 mois, les microbiotes des receveurs étaient dans l'ensemble assez peu impactés par la TMF. 5 patients rapportaient une amélioration des symptômes sans qu'aucune différence des paramètres cliniques de sécheresse oculaire ne soit observée au cours du suivi. De même, il n'y avait aucune modi-

fication de phénotype des lymphocytes T. Même si ces premiers résultats ne sont pas spectaculaires, cette étude ouvre donc une nouvelle voie, dont la pertinence devra être confirmée par d'autres études.

### Différentes lumières au secours des dysfonctions meibomiennes

Nous avons évoqué dans *L'Année ophtalmologique 2020* le traitement des DGM par thérapie par lumière pulsée (ou *Intense Pulsed Light*: IPL). De nouvelles données semblent conforter sa place dans les DGM et une nouvelle modalité thérapeutique, la thérapie par lumière de faible niveau (LLL: *low level light*), est venue enrichir notre palette de traitements, le plus souvent en combinaison avec l'IPL.

Pour rappel, l'IPL consiste en l'application de flashes de lumière polychromatique de large spectre – 500 à 1 200 nm (4 à 5 flashes en général) – avec un dispositif qu'on positionne d'abord sur les téguments de la zone périorbitaire inférieure puis temporale (**fig. 2** ; les yeux sont protégés par des coques). Le traitement est suivi d'un massage des paupières et pour certains auteurs d'une prescription de collyres anti-inflammatoires.



**Fig. 2 :** Traitement par lumière pulsée intense.

## I L'Année ophtalmologique

Le phototype cutané doit être pris en compte pour régler les paramètres de la machine (risque de brûlure cutanée pour les peaux très pigmentées) [4]. Dans l'IPL, l'énergie lumineuse est convertie en chaleur par les chromophores présents dans le derme.

L'IPL réduit les téléangiectasies et diminuerait ainsi l'extravasation de médiateurs inflammatoires vers les glandes de Meibomius. Une équipe chinoise a d'ailleurs récemment démontré que l'IPL permettait la réduction de nombreuses cytokines pro-inflammatoires dans les larmes, associée à une augmentation des inhibiteurs des métalloprotéinases [5]. Dans les DGM, ses autres effets thérapeutiques potentiels 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.

La LLL consiste quant à elle en l'application d'une lumière monochromatique émise par des diodes fixées sur un masque appliqué pendant une quinzaine de minutes. Le traitement agirait par l'action régulatrice des photons sur les processus biologiques (photobiomodulation).

Dans le traitement de la DGM, la LLL est utilisée en complément de l'IPL. Plusieurs études récentes ont montré que cette combinaison permet une amélioration des signes et des symptômes des DGM résistant aux traitements conventionnels [6-8]. Les résultats d'une équipe italienne suggèrent que cette combinaison pourrait être utile pour améliorer les symptômes d'autres types de sécheresse oculaire, notamment dans le cadre du syndrome de Sjögren [9].

### ■ Autres nouveautés

#### 1. De la varénicline en spray intranasal pour traiter l'œil sec ?

L'innervation parasympathique de l'unité fonctionnelle lacrymale a un rôle

majeur. Son activation stimule la sécrétion concomitante de mucine (cellules à mucus), de larmes (glandes lacrymales) et de meibum (glandes de Meibomius). Cette voie constitue donc une cible thérapeutique de choix pour traiter la sécheresse oculaire. À titre d'exemple, les agonistes muscariniques des récepteurs à l'acétylcholine (R-Ach) par voie orale (pilocarpine et céviméline) sont utilisés pour la xérostomie du syndrome de Sjögren et pourraient avoir un effet sur la sécheresse oculaire [10]. Toutefois, ces médicaments n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication et leur passage systémique peut causer des effets indésirables (hypersudation, nausées, diarrhée, polakiurie...) qui en limitent l'utilisation.

La varénicline est quant à elle un agoniste nicotinique sélectif des R-Ach indiqué par voie orale (0,5 et 1 mg) dans le sevrage tabagique de l'adulte après échec des substituts nicotiniques. Ce médicament a fait l'objet, dans ses premières années de commercialisation, d'une surveillance étroite et même d'un déremboursement temporaire en raison d'alertes sur la possible survenue d'effets secondaires cardiovasculaires et neuropsychiatriques sévères. Toutefois, les données rassurantes de larges études de pharmacovigilance lui ont permis d'être à nouveau prise en charge à partir de 2015. Il n'en reste pas moins que la varénicline est très souvent pourvoyeuse d'effets indésirables, en particulier de nausées.

L'OC-01 est un spray intranasal de varénicline qui se fixe aux R-Ach des voies trigémინées de la cavité nasale antérieure et stimule ainsi les sécrétions de l'ensemble de l'unité fonctionnelle lacrymale. Un poster au congrès de l'ARVO 2021 (*Association for Research and Vision in Ophthalmology*) rendait compte des premiers résultats d'un essai contrôlé randomisé ayant comparé la varénicline en spray nasal à raison de deux instillations par jour à deux posologies différentes (0,6 mg/mL, n = 260 ;

1,2 mg/mL, n = 246) à un placebo (n = 252) pendant 28 jours [11]. Le critère d'inclusion visait "large" [12] : tous les patients ayant utilisé ou souhaité utiliser un substitut lacrymal au cours des 6 derniers mois étaient éligibles. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec un test de Schirmer I (sans anesthésie) > 10 mm à 5 min. Les autres paramètres mesurés étaient le test de Schirmer après anesthésie (ou test de de Jones, peu habituel dans ce type d'essai) et un score de symptômes à la fin du traitement (entre autres, mais les données complètes ne sont pas publiées).

Concernant ces deux paramètres, les deux concentrations donnaient des résultats nettement supérieurs au placebo (on ne dispose pas encore des autres résultats). Il n'y avait aucun effet secondaire sévère, mais un écoulement nasal après le spray était rapporté chez plus de 95 % des patients.

Une étude pharmacologique (phase I sur 22 volontaires sains) publiée en fin d'année 2021 permet de se rassurer quelque peu sur la tolérance du médicament [13]. En effet, après une instillation intranasale de la dose forte d'OC-01 (1 spray nasal dans chaque narine de 50 µL à 1,2 mg/mL), la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) et l'aire sous la courbe (AUC) du médicament représentaient respectivement 7 et 7,5 % de celles mesurées après absorption par voie orale d'un comprimé de varénicline à 1 mg. Après normalisation des doses, la C<sub>max</sub> et l'AUC de l'OC-01 étaient 39 et 33 % inférieures à celles de la varénicline orale, témoignant d'une absorption moindre du médicament par voie intranasale.

Le spray intranasal de varénicline n'a donc pas encore révélé tous ses secrets, mais il semble être un candidat prometteur dans le traitement de l'œil sec. La publication complète des résultats de l'étude de phase III permettra sans aucun doute de se faire une idée plus précise.

## I L'Année ophtalmologique

### 2. Quand les antiallergiques provoquent des conjonctivites allergiques...

La dermatite atopique (DA) est une pathologie très fréquente, dont les formes modérées à sévères peuvent avoir un impact majeur sur la qualité de vie des patients atteints (enfants, adolescents et adultes). Le traitement médicamenteux reposait jusqu'à peu sur les corticoïdes topiques (parfois appliqués pendant de longues périodes et sur de grandes surfaces), les immunosuppresseurs topiques (tacrolimus en pommade) et avec un recours aux immunosuppresseurs systémiques (notamment la ciclosporine) dans les formes les plus sévères [14].

Le dupilumab est un nouveau traitement biologique qui a déjà profondément changé la prise en charge de maladies allergiques, au premier rang desquelles la DA. Son efficacité sur les atteintes cutanées est suffisamment probante et, après une première AMM obtenue dans la DA de l'adulte modérée à sévère nécessitant un traitement systémique en 2018, il a obtenu l'autorisation en 2020 dans la même indication chez l'adolescent, puis en 2021 chez l'enfant de plus de 6 ans [15]. De manière schématique, le dupilumab agit en inhibant deux interleukines impliquées dans la voie Th2 (IL4 et IL13), centrales dans certaines maladies allergiques et en particulier dans la DA [16].

Malheureusement, comme d'autres révolutions thérapeutiques (on pense notamment aux immunothérapies anti-cancer), ce traitement s'accompagne d'effets secondaires pour le moins inattendus chez les patients traités pour DA... Le signalement d'un taux plus élevé de conjonctivites chez les patients recevant le médicament est apparu dès les premiers essais cliniques dans la DA, mais a surtout été largement confirmé dans les études ultérieures en vraie vie, où la fréquence des conjonctivites sous dupilumab atteint près de 30 %, avec une multiplication des publications au

cours des deux dernières années sur ce qui constitue désormais une entité nosologique : la maladie de surface oculaire induite par le dupilumab (ou DIOSD : *Dupilumab-Induced Ocular Surface Disease*).

Dans une revue complète publiée tout récemment dans le *Journal Français d'Ophtalmologie*, un groupe de spécialistes français des maladies allergiques oculaires (ophtalmologistes, dermatologues, allergologues) fait un point complet et donne des recommandations pratiques sur ce problème émergent que tout ophtalmologiste est susceptible de rencontrer [16]. Tout d'abord, les facteurs de risque de conjonctivite sous dupilumab sont la sévérité de la DA, les antécédents de conjonctivite allergique, la présence de certains marqueurs sériques d'allergie et la concentration sérique de dupilumab (en relation inverse avec le risque de survenue de conjonctivite). Des hypothèses physiopathologiques commencent à émerger : l'inhibition de l'IL4 et de l'IL13 pourrait avoir un effet délétère sur les cellules à mucus en diminuant leur densité. En outre, elle favoriserait la prolifération des *Demodex*, ce qui pourrait contribuer à l'inflammation de la surface.

Cliniquement, le DIOSD est une conjonctivite inflammatoire qui ressemble souvent à une conjonctivite allergique (**fig. 3**) : hyperhémie, prurit, gêne, papilles... Des formes plus sévères avec infiltrats cornéens périphériques ont également été rapportées [17]. Le



**Fig. 3 :** Conjonctivite papillaire chez un patient sous dupilumab pour dermatite atopique.

traitement est adapté en fonction de la sévérité : substituts lacrymaux et collyres antiallergiques dans un premier temps, collyres corticoïdes en cure courte et collyre ou topiques immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine) en cas de corticodépendance.

Une bonne collaboration entre les prescripteurs de dupilumab (le plus souvent des dermatologues ou des allergologues) et l'ophtalmologiste est indispensable. Chez les patients ayant un antécédent de conjonctivite, un bilan ophtalmologique initial assorti d'une bonne information est recommandé [16].

Le pronostic du DIOSD est globalement bon et permet le plus souvent de maintenir le traitement par dupilumab. L'arrivée de nouveaux médicaments de la même classe ou agissant sur des voies proches permettra peut-être de diminuer l'incidence de ces effets paradoxaux [18].

### BIBLIOGRAPHIE

1. TAVAKOLI P, VOLLMER-CONNA U, HADZI-PAVLOVIC D *et al.* A review of inflammatory bowel disease: a model of microbial, immune and neuropsychological integration. *Public Health Rev*, 2021;42:1603990.
2. ARAGONA P, BAUDOUIN C, BENITEZ DEL CASTILLO JM *et al.* The ocular microbiome and microbiota and their effects on ocular surface pathophysiology and disorders. *Surv Ophthalmol*, 2021;66:907-925.
3. WATANE A, CAVUOTO KM, ROJAS M *et al.* Fecal microbial transplant in individuals with immune-mediated dry eye. *Am J Ophthalmol*, 2022;233:90-100.
4. MIN JS, YOON SH, KIM KY *et al.* Treatment effect and pain during treatment with intense pulsed-light therapy according to the light guide in patients with meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 2022;41:177-182.
5. LI Q, LIU J, LIU C *et al.* Effects of intense pulsed light treatment on tear cytokines and clinical outcomes in meibomian gland dysfunction. *PLoS One*, 2021;16:e0256533.

6. NAUDIN T, THOREL D, TÉTART F *et al.* [Combined Intense Pulsed Light and low-level light therapy in the treatment of Meibomian gland dysfunction]. *J Fr Ophthalmol*, 2021;44:1021-1028.
7. PÉREZ-SILGUERO MA, PÉREZ-SILGUERO D, RIVERO-SANTANA A *et al.* Combined intense pulsed light and low-level light therapy for the treatment of dry eye: a retrospective before-after study with one-year follow-up. *Clin Ophthalmol*, 2021;15:2133-2140.
8. MARTA A, BAPTISTA PM, HEITOR MARQUES J *et al.* intense pulsed plus low-level light therapy in Meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol*, 2021;15: 2803-2811.
9. DI MARINO M, CONIGLIARO P, AIELLO F *et al.* Combined low-level light therapy and intense pulsed light therapy for the treatment of dry eye in patients with Sjögren's syndrome. *J Ophthalmol*, 2021;2021:2023246.
10. BRITO-ZERÓN P, RETAMOZO S, KOSTOV B *et al.* Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open*, 2019; 5:e001064.
11. RAIZMAN M, NAU J, GIBSON A *et al.* ONSET-2 phase 3 study of OC-01 nasal spray for the treatment of dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021;62:1331.
12. Evaluation of the efficacy and safety of OC-01 nasal spray on signs and symptoms of dry eye disease. 2019; clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04036292
13. NAU J, WYATT DJ, ROLLEMA H *et al.* A phase I, open-label, randomized, 2-way crossover study to evaluate the relative bioavailability of intranasal and oral varenicline. *Clin Ther*, 2021;43: 1595-1607.
14. FLEISCHER AB JR. Guideline-based medicine grading on the basis of the guidelines of care for ambulatory atopic dermatitis treatment in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:417-424.
15. Dupixent. HAS; 2022 [cited 2022]; [www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983161/fr/dupixent-dupilumab](http://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983161/fr/dupixent-dupilumab)
16. DOAN S, ARNOULD L, FEBVAY C *et al.* [Dupilumab-related blepharoconjunctivitis: Recommendations of the CEDRE group. Atopic dermatitis, conjunctivitis and dupilumab: Which management approach?] *J Fr Ophthalmol*, 2022;45:277-287.
17. CURTIS R, RULLO J. Severe bilateral conjunctivitis with corneal limbal infiltrates associated with dupilumab treatment. *JAMA Ophthalmol*, 2021;139:e212012.
18. LI H, ZHANG Z, ZHANG H *et al.* Update on the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021;61:324-338.

---

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