

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en surface oculaire ?



A. ROUSSEAU, M. LABETOULLE

Service d'ophtalmologie, Hôpital de Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE.

Dans cette édition 2023 de l'année ophtalmologique, nous abordons quatre faits majeurs ayant marqué l'actualité de la surface oculaire en 2023.

Nous commencerons par un nouveau procédé d'autogreffe de cellules souches limbiques reposant sur une méthode standardisée d'expansion *ex vivo* de cellules du patient.

Nous reviendrons ensuite sur l'affaire "EzriCare" : un scandale sanitaire aux États-Unis, qui mit en lumière l'importance du savoir-faire et du respect des règles de fabrication en matière de flacon sans conservateur.

Nous irons ensuite du côté des dysfonctions meibomiennes, avec une série d'essais nommés poétiquement d'après les plus grands déserts (la surface oculaire tenterait-elle d'imiter la rétine médicale ?) qui semblent démontrer de manière incontestable l'efficacité d'un nouveau substitut lipidique.

Dans le même chapitre, nous verrons que la doxycycline et l'azithromycine sont équivalentes pour soulager les patients DGM, avec une fréquence d'effets indésirables en faveur de l'azithromycine, tout en gardant à l'esprit qu'aucun des deux n'a fait l'objet d'un véritable essai contrôlé contre placebo dans cette indication.

Enfin, nous finirons sur les résultats paradoxaux d'une étude scandinave qui suggèrent un bénéfice potentiel des IVT répétées d'anti-VEGF pour la surface oculaire.

Pour les cas unilatéraux sévères, de nombreuses techniques d'autogreffe de limbe prélevé sur l'œil controlatéral (sain) sont décrites, mais la taille des greffons prélevés ne suffit pas toujours pour traiter les formes extensives, et les temps de récupération sont souvent très très longs...

L'expansion *ex vivo* des cellules souches limbiques vise à améliorer ces deux points, mais les procédures de culture mises en œuvre ne sont pas vraiment codifiées et n'ont pas fait l'objet d'évaluations rigoureuses.

C'est tout l'objet d'une étude japonaise multicentrique prospective qui a rapporté une série de cas pris en charge selon un procédé standardisé et conforme aux normes de bonnes pratiques cliniques en vigueur au Japon [1]. Dix patients atteints d'IL unilatérale sévère (quatre au stade IIB : atteinte des 5 mm centraux de la cornée, et de 50 à 100 % de la circonférence limbique ; et six au stade III : atteinte de la totalité de la surface cornéenne [2]) ont été inclus. Les causes étaient : des brûlures chimiques (N = 6), une kératoconjonctivite vernale, une pemphigoïde oculaire très asymétrique, et deux formes idiopathiques. La procédure consistait à prélever du limbe sur l'œil sain, dissocier les cellules limbiques et les mettre en culture dans un système ingénieux et standardisé permettant la mise au point d'un feuillet de cellules limbiques, dans des conditions conformes aux normes de bonnes pratiques de manufacture (*Good Manufacturing Practice*). Lors du 2^e temps opératoire, la cornée pathologique du patient est entièrement désépithélialisée, et le feuillet de cellules limbiques greffé en "overlay", protégé par une

Greffe de cellules souches limbiques

La prise en charge de l'insuffisance limbique (IL) reste l'un des challenges les plus ardues en surface oculaire (**fig. 1**).

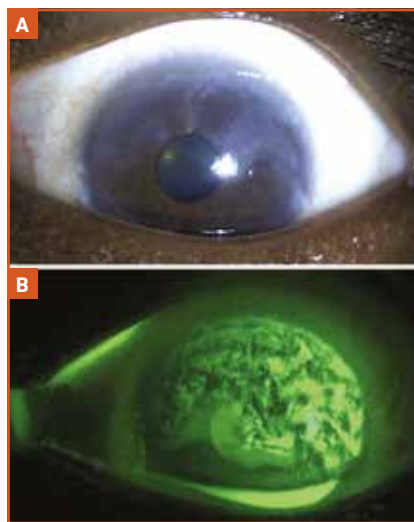


Fig. 1 : Insuffisance limbique sévère (stade IIB) idiopathique. **A :** Aspect faussement rassurant en lampe à fente. **B :** La fluorescéine révèle les anomalies épithéliales (irrégularités majeures) et permet de mieux classer l'atteinte.

I L'Année ophtalmologique

lentille pansement. Une reconstruction épithéliale était obtenue chez 60 % des patients à un an, et 70 % à deux ans, avec une amélioration significative de l'acuité visuelle à un et deux ans, respectivement dans 50 et 60 % des yeux traités, le tout, sans complication sévère liée à la transplantation. Les taux d'amélioration des autres symptômes (douleur oculaire, sensation de corps étranger, photophobie, sécheresse oculaire) étaient malheureusement moins impressionnants (entre 0 et 40 % à deux ans).

Ces résultats, conformes à ceux rapportés dans des séries rétrospectives ayant employé des procédures "artisanales", ouvrent de belles perspectives pour cette pathologie en quête de standardisation.

Les conséquences dramatiques de flacons sans conservateurs inadaptés : "l'affaire EzriCare"

L'année 2023 a été marquée par une épidémie d'infections à point de départ oculaire qui a défrayé la chronique... "L'affaire-EzriCare" était d'abord révélée par une alerte du *Center For Disease Control* [3] (CDC), puis par la publication d'un cas clinique dans *JAMA Ophthalmology* 2 de cas d'infections cornéennes (et parfois systémiques) causées par la contamination de flacons sans conservateur, par des bactéries multi-résistantes (BMR).

Fin janvier 2023, pas moins de 55 cas de patients, déclarés entre mai 2022 et janvier 2023, porteurs asymptomatiques ou atteints d'infection par une souche multirésistante du bacille pyocyanique, étaient identifiés dans 12 états différents des États-Unis.

Revenons d'abord rapidement sur la souche responsable: une "super-bug", heureusement rare, et qui fait froid dans le dos... Sous l'acronyme mystérieux VIM-GES-CRPA (VIM = *Verona Integron-mediated*

Metallo-β-lactamase, GES = *Extended Spectrum-β-Lactamase*, CRPA = *carba-penem-resistant Pseudomonas aeruginosa*) se cache un pyocyanique i) porteur de β-lactamases qui le rendent résistant à l'ensemble des β-lactamines (y compris les carbapénèmes), et ii) de mécanismes de résistance aux fluoroquinolones et aux aminosides...

Les souches toutes très proches génétiquement ont été identifiées à partir de différents prélèvements (crachats, lavages broncho-alvéolaires, grattages cornéens, urine, etc.). Ce sous-type de pyocyanique n'avait jusque-là jamais été identifié aux États-Unis.

L'analyse exhaustive des facteurs de risque a révélé que la plupart des patients (et en particulier ceux ayant présenté des infections oculaires), avait en commun l'utilisation de larmes artificielles de marque EzriCare dispensée en flacons multidose sans conservateur. Le laboratoire du CDC a identifié la présence de souches génétiquement identiques à celles retrouvées chez les patients dans des flacons ouverts d'EzriCare provenant de multiples lots, collectés auprès de patients. L'inoculation des bactéries dans les flacons peut avoir eu lieu pendant l'utilisation ou lors du processus de fabrication. Dans tous cas, tous les flacons de substituts lacrymaux d'EzriCare ont été retirés du marché.

Le point crucial que le CDC ne précise pas dans son communiqué concerne le flacon EzriCare : un flacon destiné à contenir un collyre conservé, et ne disposant donc d'aucun système prévenant la contamination (membrane semi-perméable, valve antiretour...), pourtant essentiel pour les flacons de collyres non conservés [4].

Un des cas de cette "épidémie" a été rapporté en détail par Shoji *et al.* dans le numéro de mai de *JAMA Ophthalmology* [5]. Un patient âgé de 72 ans, porteur de lentilles de contact

et utilisateur d'EzriCare, diabétique, présentait un abcès de cornée sévère (central, 6 mm de diamètre, associé à un hypopion), peu de temps après la mise en garde du CDC. Les auteurs, informés de cette alerte, ont réalisé un prélèvement cornéen et du flacon et ont démarré un traitement par des collyres antibiotiques fortifiés "classiques" (vancomycine et tobramycine). Ils ont ajouté des collyres à base de polymyxine et de triméthoprime, dans la crainte d'une souche VIM-GES-CRPA. La confirmation de la présence de cette dernière sur la cornée comme dans le flacon a permis une adaptation rapide de l'antibiothérapie. L'infection a été rapidement contrôlée, mais l'épisode a laissé une cicatrice centrale très pénalisante pour l'acuité visuelle... Ce cas illustre parfaitement l'intérêt des systèmes de pharmacovigilance et du partage rapide de l'information en cas d'événement indésirable nouveau, de même que le caractère indispensable de l'examen microbiologique pour les infections sévères de la cornée [6].

Par ailleurs, cette épidémie met en exergue la différence culturelle majeure qu'il existe entre la France (et une partie de l'Europe), où ont été mis au point les systèmes de flacon multidose sans conservateur garantissant la sécurité microbiologique, et les États-Unis, où la culture des collyres sans conservateur est encore très peu développée, avec en l'occurrence des carences flagrantes de régulation du marché de ces derniers...

Nouveautés dans les traitements médicaux de la dysfonction meibomienne

Qu'elle soit isolée ou concomitante d'une insuffisance de sécrétion lacrymale, la dysfonction des glandes de Meibomius (DGM), avec l'instabilité lacrymale dont elle est responsable (*fig. 2*), est de loin la cause de sécheresse oculaire la plus fréquente (jusqu'à 85 % des cas selon les études...) [7]. Pour autant, le traitement de cette affection

L'Année ophtalmologique



Fig. 2: Dysfonction meibomienne avec instabilité lacrymale et marquage cornéen inférieur.

et, en particulier, le soulagement des symptômes est souvent difficile et mal codifié. Nous avons choisi de rapporter ici 2 nouveautés dans cette pathologie : i) les résultats de trois essais cliniques ayant évalué un nouveau traitement en collyre visant à substituer la couche lipidique [8, 9], et ii) les résultats d'une étude ayant comparé l'efficacité des traitements par azithromycine ou doxycycline par voie orale [10].

Commençons donc par un voyage dans les déserts... avec les essais "GOBI", "MOJAVE" et "KALAHARI" [8, 9, 11], qui ont évalué l'efficacité et la tolérance d'un collyre au perfluorohexyloctane (NOV03) chez des patients atteints de DGM [9], et dont les résultats ont été publiés en 2023. Cet hydrocarbure saturé semi-fluoré a une tension de surface très faible qui lui permet de rapidement s'étaler sur la surface oculaire en causant assez peu de gêne visuelle, grâce à une consistance très liquide et à un indice réfractif similaire à celui de l'eau [12]. Les études expérimentales ont montré que ce composé réduisait de 80 % l'évaporation des solutions salines, et était retrouvé sur la surface oculaire jusqu'à 6 h après instillation, et dans les glandes de Meibomius jusqu'à 24 h après instillation, le tout avec un passage systémique négligeable [9].

GOBI et MOJAVE sont deux études de phase 3 au *design* similaire : multicentriques, randomisées contre placebo, en double insu (sérum salé hypotonique

à 0,6 %), ayant inclus des adultes avec des symptômes de sécheresse oculaire datant de plus de 6 mois, un temps de rupture du film lacrymal ≤ 5 s, un test de Schirmer > 5 mm à 5 min, et un marquage conjunctivo-cornéen modéré [8, 9]. Le critère de jugement principal était l'amélioration du marquage conjunctivo-cornéen et du score de symptôme (évalué par une échelle visuelle analogique) à huit semaines. Les critères secondaires comprenaient entre autres la tolérance à l'instillation du traitement. Au total, près de 1 200 patients ont été inclus dans ces deux essais, dans plusieurs dizaines de centres, exclusivement aux États-Unis. L'amélioration des signes et des symptômes était significativement supérieure chez les patients traités par NOV03 par rapport au placebo, le traitement était bien toléré (sur l'ensemble, un seul patient est sorti en cours d'étude) et il n'y avait aucun effet secondaire sévère. Kalahari est une phase d'extension ouverte ayant inclus 208 patients de GOBI ayant poursuivi le traitement pendant un an, afin d'évaluer la tolérance au long terme et la persistance de l'efficacité [11]. Près de 14 % ont eu au moins un effet indésirable minime ou modéré, dont les plus fréquents étaient des décollements du vitré (1,9 %), des conjunctivites allergiques, une vision floue, et un larmoiement (1,4 % pour les

POINTS FORTS

Les nouveautés 2023 en surface oculaire que nous avons retenues :

- un nouveau procédé standardisé d'expansion des cellules souches limbiques.
- Le scandale "EzriCare" ou les conséquences dramatiques de flacons mal conçus.
- Les nouveautés médicales dans la dysfonction meibomienne : un nouveau substitut lipidique et une démonstration de l'équivalence entre azithromycine et doxycycline pour les patients atteints de formes modérées à sévères.
- Les effets à court et à long terme des IVT répétées d'anti-VEGF sur la surface oculaire.

trois). Les améliorations des symptômes et des signes observées dans GOBI ont été maintenues au cours de l'étude.

Alors que d'autres essais cliniques sont en cours en Chine, NOV03 a reçu, en mai 2023, l'approbation de la *Food and Drug Administration* pour le traitement de l'œil sec, sous le nom commercial de MIEBO, (Laboratoires Bausch & Lomb), et est commercialisé en France comme dispositif médical non remboursé sous le nom d'Evotears (Laboratoires Ursapharm).

Dans les formes sévères de DGM, les antibiotiques par voie orale peuvent être utiles, a fortiori en cas d'association avec une rosacée cutanée. Dans ces situations, deux alternatives sont possibles : l'azithromycine, généralement prescrite en cures courtes et répétées, et la doxycycline, prescrite sur des durées plus prolongées.

Les deux médicaments ont leurs avantages et leurs inconvénients ; en particulier, pour l'azithromycine : interactions dangereuses avec certains médicaments (médicaments allongeant le QT, ergots de seigle, colchicine, cisapride...), la survenue relativement fréquente de troubles digestifs, mais prises moins nombreuses. Quant à la doxycycline, elle est

contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans, elle impose des prises le plus souvent quotidiennes, est fréquemment responsable de photosensibilité, peut causer des œsophagites et augmenter l'INR des patients sous anti-vitamine K.

Aucune étude robuste n'avait jusque-là comparé leurs efficacités respectives sur les pathologies de la surface oculaire. C'est la tâche à laquelle se sont attelés Upaphong *et al.* [10], en comparant l'effet sur un score de signes de DGM et de symptômes de surface oculaire (OSDI) à un traitement par six semaines de prise quotidienne de doxycycline à raison de 200 mg par jour versus trois prises hebdomadaires de 250 mg d'azithromycine chez des adultes atteints de DGM modérées à sévères, réfractaires au traitement par hygiène des paupières et substituts lacrymaux. Les comparaisons par rapport à l'examen initial étaient réalisées à six et huit semaines. Un total de 137 yeux de 137 patients étaient randomisés dans les deux groupes. Les deux traitements étaient équivalents en termes d'amélioration des signes et des symptômes, avec des différences bien inférieures aux marges d'équivalence. En revanche, il y avait significativement plus d'effets indésirables gastro-intestinaux dans le groupe doxycycline (4,4 vs 15,9 % ; $p = 0,03$).

Bien que ces résultats soient intéressants pour la pratique clinique, il faut garder à l'esprit que ni la doxycycline ni l'azithromycine n'a fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé contre placebo [13]. En toute rigueur, on ne peut donc pas tout à fait exclure une absence de supériorité de ces traitements par rapport aux traitements standard de la DGM... [13].

IVT et sécheresse oculaire : un impact négatif à court terme, mais bénéfique à long terme ?

Le protocole périopératoire des injections intravitréennes, qui associe antiseptie à la povidone iodée (PI) et

maintien de l'œil ouvert avec un blépha-rostat, est responsable d'une irritation de la surface oculaire très inconfortable pour les patients. L'agression de la surface oculaire résulte de la combinaison de la toxicité de la PI sur les épithéliums et la fragilité de la surface oculaire des patients concernés. En effet, le vieillissement de la surface oculaire la rend plus vulnérable aux agressions, qui sont parfois multiples dans ce contexte (collyres anti-glaucomeux au long cours, malpositions palpébrales...) [14].

Plusieurs études récentes ont démontré que la pratique d'IVT était non seulement responsable de symptômes (sensation de corps étranger, brûlures oculaires, photophobie...), mais également d'un retentissement fonctionnel significatif à court terme (gêne visuelle, impact sur les activités) [15, 16]. Les patients (ou yeux) traités par IVT présentent une instabilité du film lacrymal et un marquage conjunctivo-cornéen plus marqué que les contrôles. Le ressenti subjectif des patients est d'autant plus négatif que l'IVT est douloureuse, et qu'ils sont traités par anti-glaucomeux au long cours [15].

À l'opposé, l'effet au long cours des IVT sur la surface n'est pas solidement démontré. Les résultats d'une étude publiée en 2023 dans le prestigieux journal *Ophthalmology* suggèrent même qu'elles pourraient avoir un effet bénéfique sur le film lacrymal et la santé des glandes de Meibomius [17]. Les auteurs formulaient plusieurs hypothèses pour expliquer ces résultats apparemment paradoxaux : l'antiseptie de la surface oculaire régulerait le microbiote de la surface oculaire des patients, impliqué dans la survenue de dysfonction meibomienne et de la sécheresse oculaire (les patients atteints de DGM ont souvent une flore conjunctivo-palpébrale excessive). D'autre part, l'épithéliopathie conjunctivo-cornéenne causée par la PI serait assez rapidement résolutive, et sans conséquence au long terme. Enfin, les anti-VEGF pourraient avoir

un effet bénéfique sur l'inflammation de la surface oculaire et les télangiectasies palpébrales. Ces résultats, qui restent à confirmer par d'autres équipes, pourraient significativement changer notre perspective sur les interactions entre surface oculaire et IVT...

Prévenir les symptômes pour améliorer "l'expérience patient"

Dans tous les cas, l'inconfort, voire les douleurs occasionnées par les IVT, et en particulier le protocole d'antiseptie, sont parfois très difficiles à vivre chez les patients. Des études récentes ont montré que les symptômes sont ressentis par plus de 80 % des patients. Ils durent moins de 2 h chez un tiers des patients, mais plus de 8 h chez 20 %, et plus 24 h chez environ 10 % [18]. Très liés à la peur des IVT, ils constituent un des aspects impactant négativement la qualité de vie des patients.

La prévention des symptômes de surface liés aux IVT participe donc à l'amélioration de la qualité de l'expérience vécue par le patient et au renforcement de l'adhésion au long terme. Elle repose tout d'abord sur une bonne anesthésie de surface, qui doit être réalisée au moins une minute avant l'antiseptie pour être pleinement efficace (**fig. 3**). On veillera à bien éverser les culs-de-sac pour que l'anesthésique tapisse la cornée et l'ensemble de la muqueuse conjunctivale. Les instillations répétées ne sont, en revanche, pas utiles, et peuvent contribuer à l'épithéliopathie conjunctivo-cornéenne. À la fin du geste, un rinçage abondant de la povidone iodée au sérum physiologique ou au BSS est toujours utile. Les substituts lacrymaux post-IVT peuvent également soulager les symptômes post-IVT, bien qu'aucune étude robuste n'ait, pour l'instant, démontré des effets significatifs sur les signes et les symptômes d'irritation de la surface oculaire dans ce contexte [15, 19].

L'Année ophtalmologique



Fig. 3 : Protocole pour diminuer la douleur et la toxicité de surface aiguë des IVT. **A :** Instillation d'oxybuprocaine dans les culs-de-sac conjonctivaux au moins 1 min avant réalisation d'une IVT. **B :** Rinçage abondant au sérum physiologique après l'IVT.

Enfin, rappelons que les collyres antibiotiques post-IVT ne sont plus recommandés en 2023, et pourraient, outre leurs effets négatifs sur les résistances aux antibiotiques, contribuer à aggraver les conséquences à court terme sur la surface des IVT [20].

BIBLIOGRAPHIE

1. OIE Y *et al.* Clinical Trial of Autologous Cultivated Limbal Epithelial Cell Sheet Transplantation for Patients with Limbal Stem Cell Deficiency. *Ophthalmology*, 2023;130:608-614.
2. DENG SX *et al.* Global Consensus on Definition, Classification, Diagnosis, and Staging of Limbal Stem Cell Deficiency. *Cornea*, 2019;38:364-375.
3. MARISSA K GROSSMAN, DANIELLE A RANKIN, MEGHAN MALONEY *et al.* Outbreak of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* associated with artificial tears. US Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis*, 2024, ciae052.
4. Dry Eye Foundation continues to warn against the use of unverified and unsafe eye drops. *Ophthalmology Times*, 2023 [cited 2023]; <https://www.opthalmologytimes.com/view/dry-eye-foundation-continues-to-warn-against-the-use-of-unverified-and-unsafe-eye-drops>.
5. SHOJI MK *et al.* Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Keratitis Associated With Artificial Tear Use. *JAMA Ophthalmol*, 2023;141:499-500.
6. SAHOO S *et al.* Multidrug-resistant keratitis: challenging yet manageable. *Br J Ophthalmol*, 2023;107:769-773.
7. RABENSTEINER DF *et al.* The prevalence of meibomian gland dysfunction, tear film and ocular surface parameters in an Austrian dry eye clinic population. *Acta Ophthalmol*, 2018;96:e707-e11.
8. SHEPPARD JD *et al.* NOV03 for Signs and Symptoms of Dry Eye Disease Associated With Meibomian Gland Dysfunction: The Randomized Phase 3 MOJAVE Study. *Am J Ophthalmol*, 2023;252:265-274.
9. TAUBER J *et al.* NOV03 for Dry Eye Disease Associated with Meibomian Gland Dysfunction: Results of the Randomized Phase 3 GOBI Study. *Ophthalmology*, 2023;130:516-524.
10. UPAPHONG P *et al.* Pulsed Oral Azithromycin vs 6-Week Oral Doxycycline for Moderate to Severe Meibomian Gland Dysfunction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2023;141:423-429.
11. PROTZKO EE *et al.* Long-Term Safety and Efficacy of Perfluorohexyloctane Ophthalmic Solution for the Treatment of Patients With Dry Eye Disease: The KALAHARI Study. *Cornea*, 2023.
12. AGARWAL P *et al.* Preclinical studies evaluating the effect of semifluorinated alkanes on ocular surface and tear fluid dynamics. *Ocul Surf*, 2019;17:241-249.
13. MELIA BM. Evaluating the Evidence for Treatment of Meibomian Gland Dysfunction With Oral Antibiotics. *JAMA Ophthalmol*, 2023;141:429-430.
14. AUDELAN T *et al.* [Ocular surface aging: Pathophysiology and consequences for management]. *J Fr Ophtalmol*, 2018; 41:262-270.
15. VERRECCHIA S *et al.* A prospective multicentre study of intravitreal injections and ocular surface in 219 patients: IVIS study. *Acta Ophthalmol*, 2021;99: 877-884.
16. VENKATESH R *et al.* Ocular surface changes following vitreoretinal procedures. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71: 1123-1126.
17. MALMIN A *et al.* Associations between Serial Intravitreal Injections and Dry Eye. *Ophthalmology*, 2023;130:509-515.
18. DOHLMAN TH *et al.* Evaluation of signs and symptoms of ocular surface disease after intravitreal injection. *Acta Ophthalmol*, 2019;97:e1154-e6.
19. PASTOR-PASCUAL F *et al.* Use of Artificial Tears in Patients Undergoing Treatment with Anti-VEGF Intravitreal Injections. *Clin Ophthalmol*, 2022;16:3959-3972.
20. COHEN SY *et al.* [Experts' opinion: Updating good practices for intravitreal injection. Recommendations of the French Ophthalmology Society & the French Hospital Hygiene Society]. *J Fr Ophtalmol*, 2020;43:59-62.

A. Rousseau est consultant occasionnel pour Thea, Horus Pharma, Bausch & Lomb, Abbvie, Santen.
M. Labetoulle est consultant pour Thea, Alcon, Allergan, Dompe, Santen.