

Actualités

Rougeur oculaire : des mécanismes aux options thérapeutiques



S. DOAN

Service d'Ophtalmologie, Fondation
Ophtalmologique Rothschild, PARIS.



G. MORTEMOUSQUE

Service d'ophtalmologie,
Hôpital Bretonneau, TOURS.

La rougeur oculaire est un motif de consultation ophtalmologique fréquent. Ce signe peut être révélateur de nombreuses étiologies.

Les mécanismes de la rougeur oculaire

La rougeur oculaire est le plus souvent liée à une hyperhémie conjonctivale par vasodilatation des vaisseaux de la conjonctive bulbaire. Une inflammation de l'épiscière, voire de la sclère, cause également une rougeur oculaire, mais l'examen clinique montre que les vaisseaux dilatés sont plus profonds.

Le tonus vasculaire résulte d'un équilibre entre vasodilatation et vasoconstriction [1]. Il est essentiellement régulé via les récepteurs alpha-adrénergiques présents au niveau du muscle lisse, de l'endothélium et des terminaisons nerveuses vasculaires. La stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques induit surtout une vasoconstriction, même si l'effet est en fait variable selon le site du récepteur : une stimulation des récepteurs alpha-1 et 2 musculaires induit une vasoconstriction alors

qu'elle est vasodilatatrice sur l'endothélium et les neurones présynaptiques. La stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques est vasodilatatrice. De plus, les récepteurs alpha-1 sont présents dans les artères et les veines, alors que les alpha-2 sont surtout dans les veines. Cela peut avoir une importance thérapeutique dans le choix d'un agoniste des récepteurs alpha-adrénergiques.

Les causes de rougeur oculaire

La vasodilatation est le plus souvent un mécanisme de protection en réaction à une agression. Elle permet l'acheminement des cellules inflammatoires vers les tissus.

L'hyperhémie conjonctivale peut être la conséquence de :

- une (kérato) conjonctivite infectieuse qui est en général aiguë ;

- une inflammation conjonctivale ou cornéenne : allergie, sécheresse, blépharite, irritation par toxique environnemental comme la pollution ;
- une inflammation/infection plus profonde : (épi)sclérite, uvéite, glaucome aigu, inflammation/infection orbitaire ;
- une lésion cornéo-conjonctivale (plaie, ulcère, épithéliopathie) ;
- un mécanisme vasomoteur : rosacée, alcool ;
- la conjonctivite ou rhinoconjonctivite spasmodique ou vasomotrice : elle est liée à une hyper-réactivité non spécifique de la muqueuse oculo-nasale avec, sur le plan oculaire, une rougeur oculaire et un larmoiement et, sur le plan nasal, une rhinorrhée, des éternuements et une obstruction nasale déclenchés par des facteurs non allergiques (froid, vent, alcool, irritants, effort physique) ;
- l'exposition à des substances vasoactives : drogues ;
- des facteurs non spécifiques : fatigue, manque de sommeil...

Actualités

On voit donc qu'à côté des causes liées à des pathologies comme les allergies, les infections ou les blépharites, il existe des tableaux d'hyper-réactivité non spécifiques qui peuvent être passagers et qui ne répondront pas à des traitements spécifiques.

■ Les traitements de l'œil rouge

Le soin spécifique repose sur le traitement de la cause, auquel on peut associer des lavages oculaires au sérum physiologique ou des larmes artificielles pour diluer les médiateurs de l'inflammation. L'effet de ces traitements sur la rougeur oculaire est souvent différé, l'hyperémie conjonctivale pouvant persister alors que la cause est guérie. Cependant, lorsque celui-ci est insuffisant ou que le traitement spécifique n'existe pas, l'utilisation de vasoconstricteurs est une option à discuter.

■ Les anciens vasoconstricteurs

Ils sont très utilisés dans de nombreux pays comme les États-Unis, seuls ou en combinaison fixe dans des collyres antiallergiques, par exemple. En France, leur utilisation est déconseillée au vu de leurs effets secondaires que l'on détaillera plus bas, et de nombreux produits ont été progressivement retirés du marché. Quelques produits existent encore, comme le collyre bleu Laiter.

Les vasoconstricteurs classiques sont des agonistes adrénergiques alpha-1 ou mixtes alpha-1 et alpha-2. La naphazoline (agoniste mixte alpha-1 et alpha-2) et la tétrahydrozoline (agoniste alpha-1) sont les deux molécules les plus utilisées. Ils agissent indifféremment sur les artères et veines conjonctivales.

Les effets secondaires potentiels de ces produits expliquent leur abandon progressif :

- un effet rebond à l'arrêt du traitement : il est probablement lié à l'action

vasoconstrictrice artérielle de ces agonistes alpha-1, qui induit une ischémie, elle-même responsable de la sécrétion d'agents vasodilatateurs ;

- une perte d'efficacité avec le temps, appelée tachyphylaxie [2], serait expliquée par l'internalisation progressive des récepteurs alpha-1 qui a comme conséquence une baisse de leur nombre à la surface cellulaire [3] ;
- une allergie ;
- une conjonctivite folliculaire ;
- une mydriase ;
- un glaucome aigu par fermeture de l'angle ;
- des effets indésirables généraux potentiels rares (sommolence, confusion, tremblements, maux de tête, palpitations du fait du passage possible du vasoconstricteur dans le sang).

Dans une série de 70 patients ayant une inflammation conjonctivale sous des anciens collyres vasoconstricteurs, 50 avaient une tachyphylaxie/effet rebond, 17 une conjonctivite folliculaire et 3 une blépharo-conjonctivite avec eczéma [4].

■ Une nouvelle option : les agonistes adrénergiques alpha-2 sélectifs

Concernant les alpha-2 sélectifs, les molécules actuellement présentes sur le marché sont l'apraclonidine (utilisée dans le glaucome ou certains lasers) et le tartrate de brimonidine.

Le tartrate de brimonidine est un agoniste sélectif des récepteurs adrénergiques alpha-2, déjà utilisé à 0,2 % en collyre dans le but d'une diminution de la pression intraoculaire dans le glaucome chronique ou l'hypertension oculaire [5]. L'effet de la brimonidine sur les vaisseaux conjonctivaux est dose-dépendant : l'utilisation à forte dose pour réduire la PIO est associée à une hyperémie. En revanche, à faible dose, on observe une diminution de la rougeur conjonctivale [6]. Par ailleurs, à faible

dose, il permet un contrôle du saignement au cours de chirurgie oculaire (type vitrectomie postérieure) et des injections intravitréennes [6,7].

De ce rationnel est né LUMOBRY® des laboratoires Bausch + Lomb. Ce collyre en solution, composé de tartrate de brimonidine à 0,025 %, a pour indication l'hyperhémie conjonctivale isolée due à une irritation oculaire mineure chez l'adulte, avec un usage intermittent ou occasionnel à une posologie de 1 goutte dans l'œil atteint toutes les 6-8 heures pour un maximum de 4 fois par jour.

Les équipes de Torkildsen [8] et de McLaurin [7] ont évalué l'efficacité et la tolérance de la brimonidine 0,025 % dans le traitement de l'hyperhémie oculaire dans une population d'adultes. Ces études monocentriques, randomisées en 2:1 en faveur du principe actif et en double insu, ont réalisé un protocole similaire chez des patients plus âgés pour le travail de Torkildsen (> 40 ans). Les patients ont reçu la brimonidine 0,025 % ou un placebo instillé 4 fois par jour pendant 4 semaines. Quatre visites ont été effectuées (à J 1, J 14 et J 28), la dernière (J 35) ayant eu lieu une semaine après l'arrêt du traitement afin d'évaluer un potentiel effet rebond.

L'hyperhémie conjonctivale a été évaluée selon la classification *Ora Calibra Ocular Hyperemia Scale*, classant à partir de photos standards, la rougeur oculaire de 0 à 4 (0 = absence de rougeur, 4 = rougeur importante).

Le critère principal était l'hyperhémie conjonctivale évaluée par l'investigateur avant et après instillation entre 5 min et 4 h à la première visite [7,8] ainsi que l'évaluation par les patients pendant toute la durée du traitement [8]. Les critères d'efficacité comprenaient également l'évaluation de l'hyperhémie à 1 min, à 6 h et 8 h après instillation à J 1 [7] ainsi qu'à 1 min et 5 min post-instillation aux contrôles de J 14 et J 28 [7,8].

Les équipes de Torkildsen ont démontré que la brimonidine 0,025 % diminue significativement l'hyperhémie conjonctivale dès la cinquième minute et jusqu'à 4 h après instillation (**fig. 1**). Les travaux de McLaurin montrent de plus une réduction significative de la rougeur oculaire dès la première minute et jusqu'à 8 h après l'instillation de brimonidine 0,025 % (**fig. 2**).

De même, l'évaluation réalisée quotidiennement par les patients montre l'efficacité de la brimonidine 0,025 % pendant toute la durée du traitement et un retour à la valeur initiale sans effet rebond (**fig. 3**). De ces études, nous pouvons conclure que la brimonidine 0,025 % réduit de manière significative l'hyperhémie oculaire dès la première minute et cela jusqu'à 8 h après l'instillation. De plus, contrairement à ces prédécesseurs, il n'y a pas de tachyphylaxie retrouvée au contrôle J 14/J 28 avec conservation de l'efficacité à la même posologie (**fig. 4**) ni d'effet rebond à l'arrêt du traitement (**fig. 5**). Un minime effet rebond a été retrouvé chez un seul patient des deux cohortes confondues.

Des effets indésirables oculaires légers à modérés ont été rapportés à un taux de 26,3 %, comparativement au taux de 15,8 % pour le groupe sous placebo dans la cohorte de Torkildsen. Ces effets comprenaient des symptômes tels qu'une sécheresse, une irritation ou encore une douleur oculaire. La cohorte de McLaurin a présenté quatre effets indésirables dans le groupe brimonidine 0,025 % (10 %) dont un seul était lié au traitement (2,5 %) et 0 % dans le groupe placebo.

Par ailleurs, le confort lors de l'instillation du collyre a été évalué immédiatement après l'administration, ainsi qu'à 30 s et 1 min après. Selon les participants, le traitement s'est avéré aussi confortable que le placebo.

Il est également important de noter l'absence de modifications cliniquement

significatives de l'acuité visuelle, du fond d'œil, ainsi qu'une variation similaire de la pression intraoculaire dans les groupes recevant le principe actif et le placebo. De plus, aucune altération de la vigilance, aucune modification de la pression artérielle ni de la fréquence cardiaque n'a été rapportée.

Une étude clinique multicentrique chez 507 sujets a été conduite afin d'évaluer la tolérance et la sécurité de la brimonidine 0,025 % à plus large échelle [9]. Il s'agissait d'une étude randomisée (2:1), en double insu comparant la tolérance et la sécurité de la brimonidine 0,025 % (n = 337) *versus* placebo (n = 170) dans

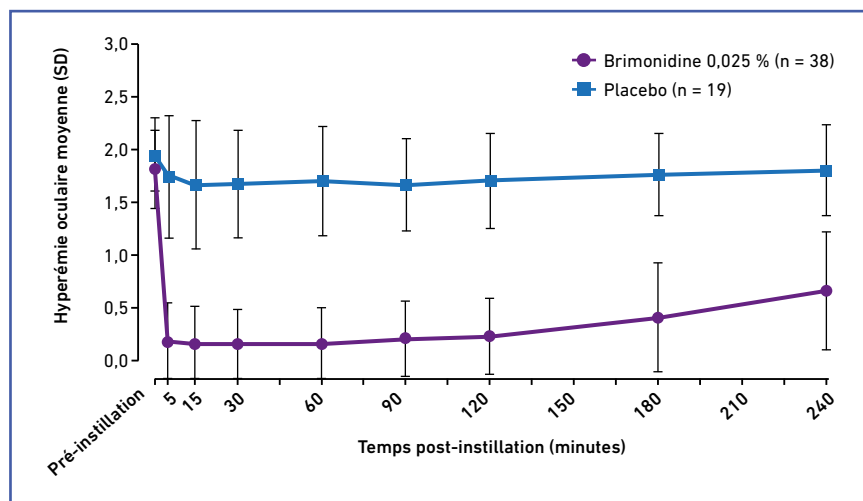


Fig. 1 : Évaluation de l'hyperhémie conjonctivale par l'investigateur avant et après instillation à J 1. Différence brimonidine 0,025 % et placebo : hyperhémie moyenne $-1,37$ ($-1,56$, $-1,18$), $p < 0,0001$, et variation moyenne de l'hyperhémie : $-1,37$ ($-1,56$, $-1,18$), $p < 0,0001$ [8].

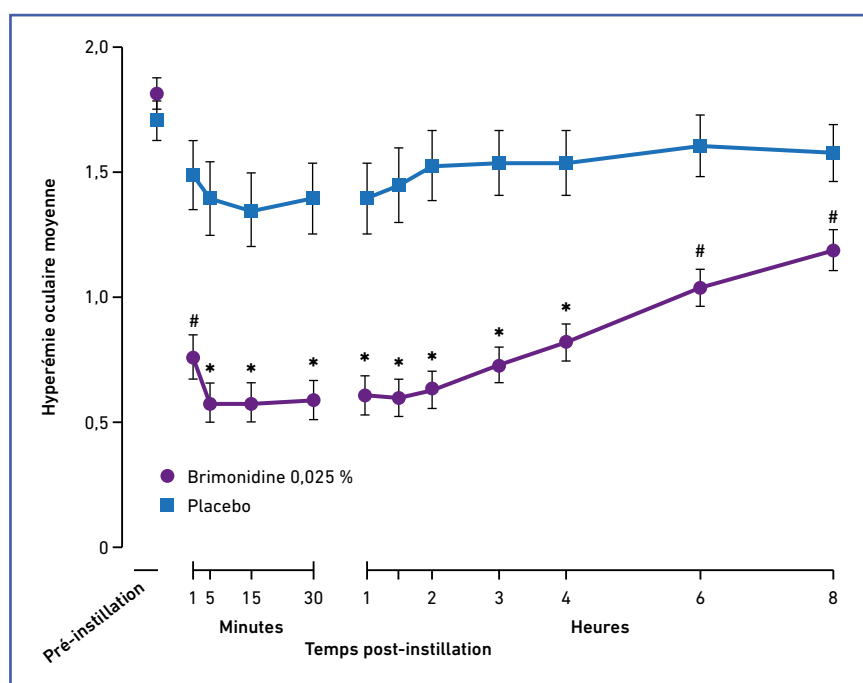


Fig. 2 : Évaluation de l'hyperhémie conjonctivale par l'investigateur avant et après instillation à J 1. * $p < 0,0001$ *versus* placebo. # $p \leq 0,01$ *versus* placebo [7].

Actualités

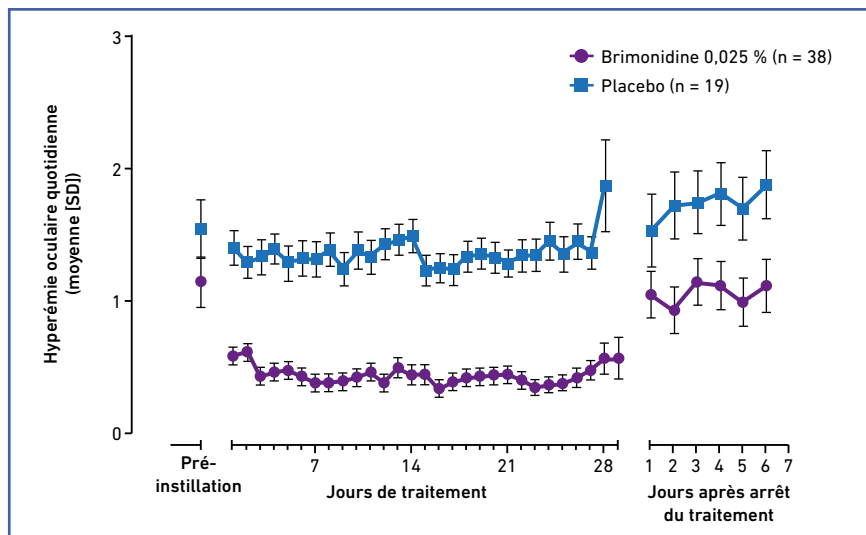


Fig. 3 : Hyperémie oculaire quotidienne évaluée par les patients pendant le traitement (J 0 - J 28) et pendant 7 jours après l'arrêt du traitement [8].

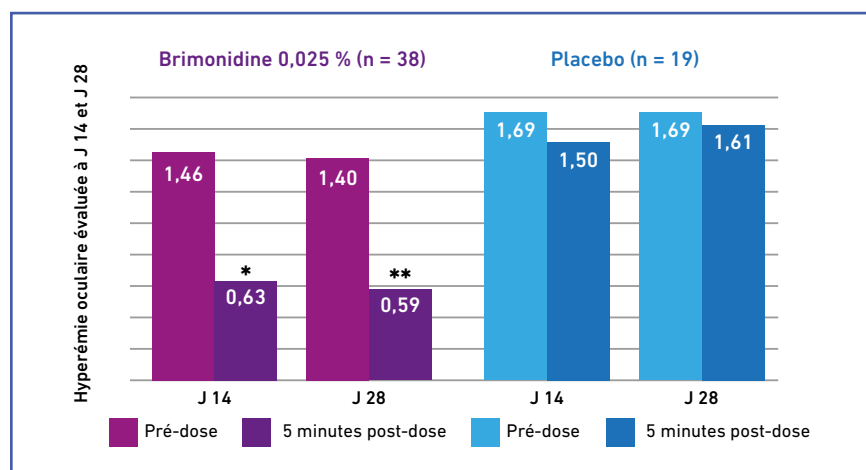


Fig. 4 : Hyperémie à J 14 et J 28 avant et 5 minutes après l'instillation. Différence à 5 minutes après instillation entre brimonidine et placebo à J 14 * $p = 0,0002$ et à J 28 ** $p < 0,0001$ [8].

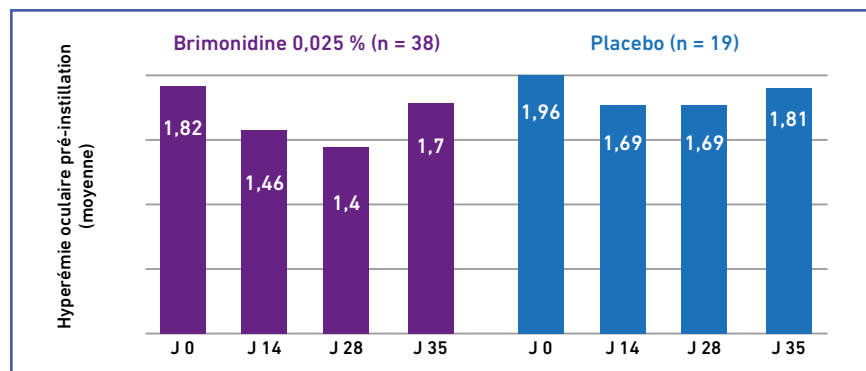


Fig. 5 : Hyperhémie oculaire avant l'instillation pendant le traitement (J 0, J 14, J 28) et après l'arrêt du traitement (J 35) [8].

une population plus variée comprenant des enfants (> 5 ans), des adultes et des personnes âgées (> 65 ans).

Les patients ont reçu la brimonidine 0,025 % ou le placebo 4 fois par jour pendant 4 semaines. L'évaluation de la tolérance a été réalisée à chacune des 4 visites (à J 1, J 8, J 15 et J 29) et comprenait le recueil des effets indésirables, l'acuité visuelle corrigée, l'examen à la lampe à fente, l'examen du fond d'œil après dilatation, la PIO, un examen physique général, la pression artérielle, la fréquence cardiaque, le recueil des effets indésirables et le confort à l'instillation.

À noter que les résultats de cette étude ont été publiés dans une analyse intégrée de quatre études cliniques [10]. Cinq sujets (1,5 %) dans le groupe brimonidine et deux sujets (1,2 %) dans le groupe placebo ont abandonné l'étude pour cause d'effets indésirables dont seulement deux sont liés à la molécule active, à savoir une hypotension et une brûlure au site d'instillation. Un total de 44 sujets (13,1 %) du groupe brimonidine ont signalé des effets indésirables oculaires légers à modérés (14,7 % dans le groupe placebo). Ces effets indésirables comprenaient des irritations oculaires, des douleurs à l'instillation et une sensation d'œil sec.

En ce qui concerne les effets indésirables généraux, 23 patients du groupe traité à la brimonidine (représentant 6,8 % de l'échantillon) ont signalé des symptômes tels que des céphalées, une sinusite et une gastroentérite, comparativement à un taux de 9,4 % chez les patients du groupe placebo. Il est important de noter que, parmi les patients signalant un effet indésirable, seuls 7 avaient un symptôme directement attribuable au traitement du type palpitations ou hypotension.

L'étude a également montré l'absence de modifications significatives de l'acuité visuelle, de l'examen à la lampe à fente,

du fond d'œil et de la PIO. La pression artérielle et la fréquence cardiaque étaient similaires dans les deux groupes et sans changements significatifs.

En résumé, le profil de tolérance et de sécurité de la brimonidine 0,025 % s'est avéré très similaire à celui du placebo.

■ Conclusion

Le tartrate de brimonidine 0,025 % collyre en solution, sous prescription médicale obligatoire, est un vasoconstricteur alpha-2 sélectif efficace et présentant un bon profil de tolérance. Il peut être prescrit de façon occasionnelle dans le cadre d'une rougeur oculaire isolée due à une irritation oculaire mineure chez l'adulte. L'absence de tachyphylaxie et un risque d'effet rebond négligeable à son arrêt sont à mentionner.

BIBLIOGRAPHIE

1. HOSTEN LO, SNYDER C. Over-the-Counter Ocular Decongestants in the United

States – Mechanisms of Action and Clinical Utility for Management of Ocular Redness. *Clin Optim (Auckl)*. 2020; 23;12:95-105.

2. VAIDYANATHAN S, WILLIAMSON P, CLEARIE K *et al*. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010;182:19-24.
3. FRATELLI M, DE BLASI A. Agonist-induced alpha 1-adrenergic receptor changes. Evidence for receptor sequestration. *FEBS Lett*, 1987;212:149-153.
4. SOPARKAR CN, WILHELMUS KR, KOCH DD *et al*. Acute and chronic conjunctivitis due to over-the-counter ophthalmic decongestants. *Arch Ophthalmol*, 1997;115:34-38.
5. FUDEMBERG SJ, BATISTE C, KATZ LJ. Efficacy, safety, and current applications of brimonidine. *Expert Opin Drug Saf*, 2008;7:795-799.
6. McLAURIN E, CAVET ME, GOMES PJ *et al*. Brimonidine Ophthalmic Solution 0.025% for Reduction of Ocular Redness: A Randomized Clinical Trial. *Optom Vis Sci*, 2018;95:264-271.
7. DESCO MC, MARTÍN JCM, MATAIX-BORONAT J *et al*. Prophylactic effect of brimonidine to minimize the incidence of subconjunctival hemorrhage in the early postoperative

period after 23G pars plana vitrectomy. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021 Oct 5;13:25158414211045753. doi: 10.1177/25158414211045753. PMID: 34632270; PMCID: PMC8495506.

8. PASQUALI TA, AUFDERHEIDE A, BRINTON JP *et al*. Dilute brimonidine to improve patient comfort and subconjunctival hemorrhage after LASIK. *J Refract Surg*, 2013;29:469-475.
9. TORKILDSEN GL, SANFILIPPO CM, DeCORY HH *et al*. Evaluation of Efficacy and Safety of Brimonidine Tartrate Ophthalmic Solution, 0.025% for Treatment of Ocular Redness. *Curr Eye Res*, 2018; 43:43-51.
10. Dossier d'AMM. 2.7.4 Summary of Clinical Safety. Etude 13-100-0006
11. ACKERMAN SL, TORKILDSEN GL, McLAURIN E *et al*. Low-dose brimonidine for relief of ocular redness: integrated analysis of four clinical trials. *Clin Exp Optom*, 2019;102:131-139.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Lumobry 0,25 mg/ml (0,025%) tartrate de brimonidine.

Indiqué chez l'adulte dans le traitement topique de l'hyperhémie conjonctivale isolée due à une irritation oculaire mineure.

Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit sur la base de données publiques des médicaments en flashant le QR code ci-dessous ou directement sur le site internet.



<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Médicament soumis à la prescription médicale
Spécialité non remboursée Sécurité Sociale
24 04 66375524 PM 001