

## Sécheresse oculaire : de l'écoute du patient à l'innovation thérapeutique

Ce symposium, organisé par le laboratoire Santen et présidé par les Professeurs Catherine Creuzot-Garcher et Christophe Baudouin, a permis de présenter les résultats d'une étude européenne abordant la problématique de la sécheresse oculaire dans une approche volontairement centrée sur le vécu du patient, ainsi que les résultats d'une étude clinique comparant l'efficacité de Cationorm® à celle d'un collyre de hyaluronate de sodium (Vismed®). Un nouvel outil de diagnostic et d'évaluation de la sévérité de l'œil sec a par ailleurs été proposé ainsi qu'une revue des différents substituts lacrymaux utilisés dans le traitement de l'œil sec.

### L'étude Calliope : la perception du patient

D'après la communication du Professeur Marc Labetoulle

L'étude européenne Calliope avait pour objectif de mieux cerner le vécu du patient atteint de sécheresse oculaire, concernant d'une part son parcours jusqu'au diagnostic et, d'autre part, l'impact de la maladie sur sa vie quotidienne, l'intérêt étant de mieux connaître le patient afin de centrer les efforts sur les cas les plus sévères et de développer des outils d'évaluation utiles et efficaces pour le dépistage, le diagnostic et le traitement de l'œil sec. L'étude était basée sur un questionnaire validé par trois spécialistes internationaux auxquels ont été soumis 738 patients âgés de plus de 40 ans, dans cinq pays européens (France, Angleterre, Espagne, Italie, Allemagne), atteints de sécheresse oculaire et utilisant des substituts lacrymaux depuis au moins six mois, non porteurs de lentilles de contact. La majorité des patients étaient des femmes de plus de 50 ans.

Le diagnostic de sécheresse oculaire avait été porté par un ophtalmologiste dans la plupart des cas et des pays, mais en moyenne les patients avaient déjà consulté deux professionnels de santé auparavant. L'étude montre également que le diagnostic est souvent posé tardivement, avec une moyenne de 25 à 30% des cas ayant dû attendre plus de 13 mois entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic. Les plaintes les plus fréquemment rapportées ont permis de sélectionner neuf items pouvant être proposés dans un questionnaire d'aide au diagnostic, puisque 95%

des patients ont mentionné au moins trois symptômes parmi les suivants : « yeux qui grattent », « yeux sensibles », « sécheresse oculaire », « gêne oculaire », « yeux qui brûlent », « yeux rouges », « yeux qui piquent », « impression d'avoir du sable dans les yeux », « œil douloureux ». Les patients ont signalé également une influence de la météo sur leurs symptômes, notamment le vent et le soleil. L'atteinte constitue une gêne dans la vie quotidienne de deux tiers des patients, une maladie chez 20%, voire un handicap pour 12% d'entre eux. La rapidité du diagnostic semble impacter la qualité de vie des patients à long terme.

Il apparaît donc essentiel d'améliorer les outils de diagnostic pour optimiser le parcours du patient atteint de sécheresse oculaire et améliorer sa

qualité de vie. Les efforts doivent être tournés sur une meilleure sensibilisation des praticiens au dépistage, en utilisant par exemple des questionnaires standardisés.

### Avancées thérapeutiques : les différentes larmes artificielles

D'après la communication du Docteur Serge Doan

Des études [1,2] ont montré que la sécheresse oculaire est plus fréquemment due à une évaporation accrue des larmes, liée principalement à un déficit du film lipidique, qu'à une hypo-sécrétion lacrymale. Le film lipidique, situé à la partie la plus superficielle du film lacrymal, est constitué de deux couches : une couche fine profonde de lipides polaires hydrophiles (phospholipides) jouant le rôle d'interface avec la phase aqueuse, et une couche épaisse

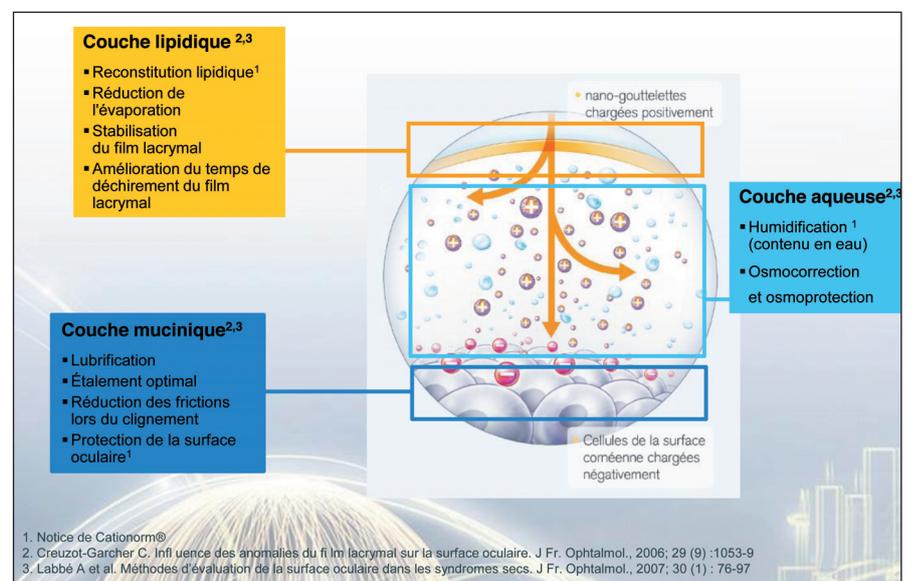


Figure 1. Cationorm®, émulsion cationique, agit efficacement sur les trois couches du film lacrymal.



superficielle de lipides non polaires hydrophobes [triglycérides, esters de cires et de cholestérol] ayant pour fonction d'empêcher l'évaporation des larmes.

Les principales avancées thérapeutiques en matière de substituts lacrymaux concernent quatre points :

- agir sur les trois couches du film lacrymal : les carbomères, les gélatines et les composés à base d'acide hyaluronique ont une forte capacité de rétention d'eau et d'adhésion à la couche muqueuse mais au prix d'un important flou visuel. L'émulsion cationique Cationorm<sup>®</sup>, dont la charge positive permet une attraction électrostatique avec les cellules de la surface oculaire chargées négativement, agit sur les trois couches du film lacrymal, contrairement aux émulsions lipidiques anioniques classiques qui n'agissent que sur la couche lipidique (figure 1) ;

- favoriser l'étalement des larmes, de deux manières possibles : les propriétés non newtoniennes (la viscosité diminue lors du clignement palpébral) concernant l'acide hyaluronique, les carbomères et l'HP-Guar/ sorbitol ; et la diminution de la tension de surface [3], propriété de l'émulsion cationique, dont

la charge positive permet d'obtenir une tension de surface quasiment égale à celle des larmes naturelles ;

- améliorer la rémanence en générant moins de flou visuel : contrairement à la plupart des larmes artificielles pour lesquelles la rémanence est proportionnelle à la rétention d'eau et donc au flou visuel, l'émulsion cationique ne constitue par un « piège à eau », tout en ayant un temps de résidence sur la surface oculaire augmenté grâce à l'attraction électrostatique avec les cellules de la surface oculaire (figure 2) ;

- lutter contre l'hyperosmolarité lacrymale : celle-ci est délétère et conduit à la mort cellulaire. L'utilisation de substituts lacrymaux hypo-osmolaire, tel que Cationorm<sup>®</sup>, permet d'agir sur ce phénomène par osmocorrection. Une autre manière de lutter contre l'hyperosmolarité est l'osmoprotection, qui concerne la L-carnitine, le glycérol, l'érythritol, et le tréhalose.

Ainsi, les substituts lacrymaux sont de plus en plus adaptés à la physiologie du film lacrymal et doivent agir selon plusieurs propriétés différentes afin de répondre au mieux aux mécanismes de la sécheresse oculaire en générant le moins d'inconfort possible.

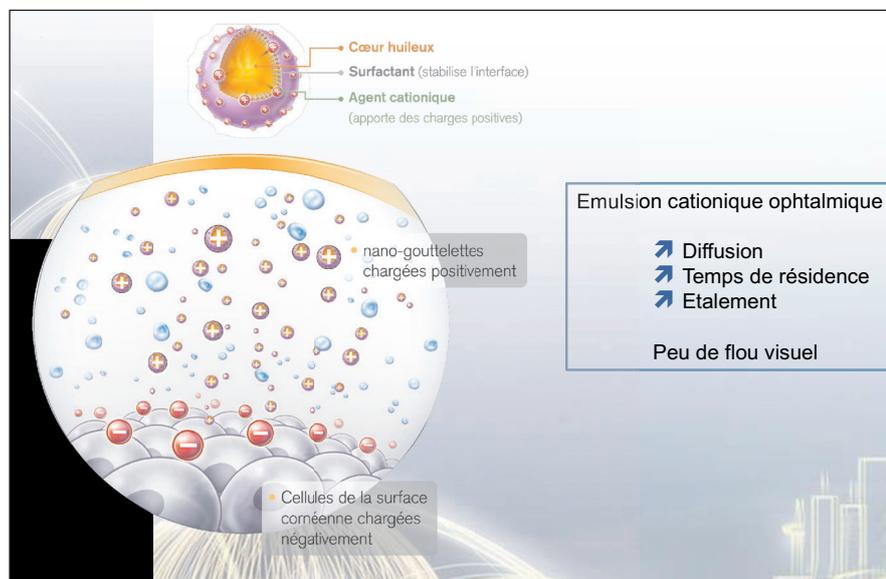


Figure 2. L'intérêt d'une charge cationique est d'améliorer la rémanence en générant moins de flou visuel.

## Actualités dans la prise en charge de la sécheresse oculaire : résultats de l'étude NOSIKA

D'après la communication du Professeur Pierre-Yves Robert

NOSIKA est une étude française prospective multicentrique randomisée de phase III dont le but était de démontrer la non-infériorité de l'émulsion cationique sans conservateur Cationorm<sup>®</sup> à une solution de hyaluronate de sodium (Vismed<sup>®</sup>) prise comme traitement de référence, chez des patients atteints de sécheresse oculaire modérée à sévère associée à une kératite ou une kérato-conjonctivite.

L'étude a été menée pendant trois mois sur 85 patients, 44 dans le groupe Cationorm<sup>®</sup> et 41 dans le groupe Vismed<sup>®</sup>. Le critère de jugement principal était le score d'Oxford à un mois, évalué sur la coloration de la cornée par la fluorescéine et de la conjonctive temporale et nasale par le vert de lissamine.

Les résultats montrent une diminution significative du score d'Oxford à un mois dans les deux groupes, démontrant la non-infériorité du Cationorm<sup>®</sup> par rapport au Vismed<sup>®</sup>. Par ailleurs, chez un tiers des patients traités par Cationorm<sup>®</sup>, une absence totale de marquage de la cornée à la fluorescéine a été obtenue à trois mois. Il apparaît également une différence significative en faveur de Cationorm<sup>®</sup> concernant la réduction des symptômes de démangeaison, de douleur et de sensation de sécheresse oculaire. L'efficacité de Cationorm<sup>®</sup> a été jugée plus souvent satisfaisante par l'investigateur que celle de Vismed<sup>®</sup>. En revanche, il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes concernant l'osmolarité du film lacrymal.

Cette étude a donc permis de démontrer que Cationorm<sup>®</sup> peut trouver sa place en tant que substitut lacrymal innovant dans le traitement de la sécheresse oculaire légère à modérée et d'obtenir le remboursement de Cationorm<sup>®</sup>, effectif depuis le 8 octobre 2014.

## L'œil sec, une maladie difficile à cerner : le groupe de consensus ODISSEY

D'après la communication du Professeur Christophe Baudouin

L'œil sec peut être schématisé comme un « cercle vicieux » : lorsqu'une sécheresse est induite, de nombreux mécanismes biologiques se déclenchent et ont tendance à s'auto-entretenir. Ainsi, une instabilité du film lacrymal va entraîner une série de réactions faisant intervenir l'inflammation, qui à son tour altérera la qualité des larmes. On retrouve ainsi de nombreux facteurs d'entrée dans le cercle vicieux de la maladie, qui expliquent alors qu'elle puisse persister malgré la suppression de sa cause initiale.

Il apparaît que la sévérité de la maladie est souvent difficile à évaluer. En effet, le Dry Eye Workshop de 2007 a tenté de catégoriser les malades en quatre stades en fonction de l'intensité des symptômes et des signes cliniques. Mais cette classification ne permet pas d'évaluer la sévérité de la maladie de manière simple en pratique quotidienne car on trouve fréquemment des patients se plaignant de symptômes très sévères d'œil sec sans kératite, ou d'autres atteints de kératite importante mais avec des signes fonctionnels peu sévères. Cette discordance entre l'évolution des signes et celle des symptômes a un impact particulièrement important sur la méthodologie des essais cliniques qui se basent sur cette classification pour évaluer l'efficacité de nouveaux traitements de la sécheresse oculaire.

Le consensus européen ODISSEY (Ocular Dryness Disease Severity) a pour mission de définir, diagnostiquer et traiter la sécheresse oculaire sévère, et de proposer des outils pratiques et des recommandations pour la pratique quotidienne des ophtalmologistes. Un

algorithme a ainsi été élaboré par un groupe d'experts de la sécheresse oculaire (figure 3) [4], permettant le diagnostic d'œil sec sévère en prenant en considération un certain nombre de paramètres cliniques et biologiques\*. Dans un premier temps, l'évaluation des symptômes oculaires et de l'atteinte de la cornée est primordiale pour définir une sécheresse oculaire sévère : ainsi si le score d'intensité des symptômes OSDI  $\geq 33/100$  et si le score de coloration

\* Quatorze critères cliniques et biologiques ont été discutés en raison de leur intérêt pour étudier la gravité du syndrome sec : kératite (fluorescéine), hyperosmolarité, test de Schirmer, empreinte conjonctivale, kératite filamenteuse, coloration conjonctivale, atteinte visuelle, blépharite et dysfonctionnement meibomien, bléphaspasme, Tear Break-Up Time (TBUT), aberrométrie, microscopie confocale, marqueurs inflammatoires (HLA-DR, MMP-9, cytokines, protéomique), résistance aux traitements substitutifs.

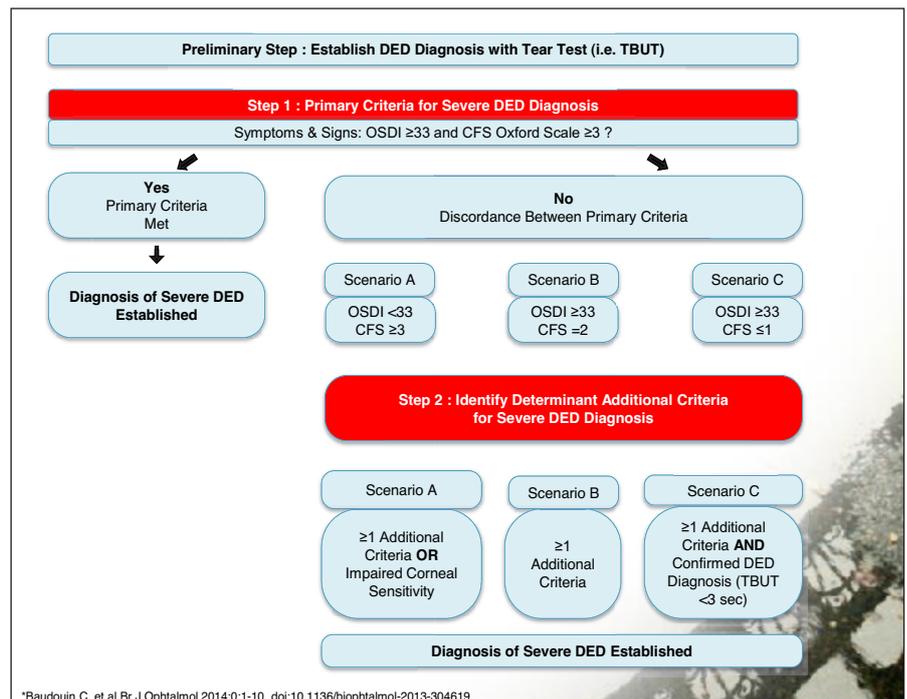
tion de l'imprégnation cornéenne à la fluorescéine est  $\geq 3$ , le diagnostic d'œil sec sévère peut être posé. Pour les patients présentant une dissociation entre signes et symptômes, des critères cliniques et biologiques supplémentaires sont nécessaires pour établir le diagnostic de sévérité [4].

Gilles Martin

La Pitié-Salpêtrière, Paris

### Bibliographie

1. The epidemiology of dry eye disease. Rapport du sous-comité d'épidémiologie. International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2): 93-107.
2. Lemp MA *et al.* Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea.* 2012;31(5):472-8.
3. Lallemand F *et al.* Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanomulsion, Novasorb. *J Drug Deliv.* 2012;2012: 604204.
4. Baudouin C *et al.* Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1168-76.



\*Baudouin C, et al. *Br J Ophthalmol* 2014;0:1-10. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304619

Figure 3. L'algorithme diagnostique du consensus ODISSEY pour évaluer la sévérité de la sécheresse oculaire dans les cas où les symptômes et la clinique ne sont pas concordants.