



Les substituts lacrymaux : quand et quelle molécule pour quelle situation

Serge Doan

Si la pharmacopée comporte autant de substituts lacrymaux, c'est bien qu'il n'y a pas qu'une seule réponse à proposer devant une sécheresse oculaire.

Au-delà de l'apport hydrique, les traitements visent à réaliser une substitution plus ciblée de chaque couche du film lacrymal.

Cet article présente les différentes cibles thérapeutiques. Il fait la synthèse des différents produits existants, leur nature et leurs propriétés.

Les cibles thérapeutiques

Aujourd'hui, la substitution lacrymale ne se résume plus à apporter de l'eau à la surface oculaire. Une substitution plus ciblée de chaque couche du film lacrymal est maintenant recherchée. Par ailleurs, d'autres mécanismes sont visés, par exemple l'osmoprotection.

L'apport hydrique

La substitution de la couche aqueuse du film lacrymal repose évidemment sur l'apport d'eau. Cette eau peut être délivrée directement (sérum physiologique) ou dans des pièges à eau, sous forme de gels plus ou moins épais, de façon à augmenter le temps de rémanence et la quantité d'eau apportée (méthylcellulose et dérivés, carbomères, acide hyaluronique). Ces derniers sont en général des polymères dont la viscosité augmente avec leur concentration et leur poids moléculaire. Une rémanence élevée permet une fréquence d'instillation faible.

La viscosité est un des paramètres importants d'un substitut lacrymal, qui détermine la rémanence : plus le produit est visqueux, plus son temps de séjour sur la surface oculaire sera long. Une haute viscosité sera également plus souvent associée à un flou visuel transitoire et à une sensation de « larmes grasses » parfois mal tolérée par les patients. Avec d'autres produits visqueux, une cristallisation peut se produire sur le bord palpébral, facteur de mauvaise tolérance.

La viscosité détermine également la résistance à l'étalement des larmes lors du clignement. Plus le produit est visqueux, moins il s'étale bien. Cependant, certains substituts lacrymaux ont des propriétés dites *non newtoniennes* qui compensent ce phénomène : leur viscosité varie en fonction de la pression exercée sur le produit (acide hyaluronique, carbomères). Lors du clignement, la viscosité diminue, favorisant ainsi l'étalement des larmes, puis, lorsque les paupières restent ouvertes, la viscosité augmente à nouveau pour une meilleure stabilité.

Le remplacement de la couche muqueuse

La couche muqueuse est la couche profonde des larmes au contact avec les cellules épithéliales cornéo-conjonctivales. Elle permet l'adhésion du film lacrymal sur la surface oculaire, facteur majeur de stabilité lacrymale.

Certains substituts lacrymaux ont des propriétés mucocomimétiques, se traduisant par une adhésivité accrue du substitut sur la surface et une meilleure stabilité (carbomères, acide hyaluronique, HP-Guar). Ils se caractérisent par une amélioration du BUT (*Break-Up Time*) et une rémanence importante.

On les proposera en particulier en cas d'instabilité lacrymale importante ou en cas de besoin d'un effet prolongé.

Le remplacement de la couche lipidique

La couche lipidique est la couche superficielle des larmes, sécrétées par les glandes de Meibomius palpébrales. Son anomalie résulte en une sécheresse évaporative, avec instabilité lacrymale.

L'apport de lipides est une stratégie assez récente, visant à substituer la couche lipidique. Cependant, recréer à l'identique cette couche est difficile car sa structure est

Conflits d'intérêts

l'auteur est consultant pour les laboratoires Alcon, Allergan, Bausch+Lomb, Horus, Théa.

Hôpital Bichat et Fondation A. de Rothschild

Dossier

en réalité très complexe. Elle est, en effet, composée de lipides hydrophobes, mais aussi de lipides hydrophobes et hydrophiles (essentiellement phospholipides) réalisant une couche d'interface entre les lipides hydrophobes et la couche aqueuse. Les solutions proposées actuellement peuvent utiliser des lipides hydrophobes seuls, parfois associés à des phospholipides, des émulsions ou des liposomes.

Ces molécules seront proposées en particulier en cas de dysfonctionnement meibomien, mais également en cas d'instabilité lacrymale.

L'osmoprotection

L'hyperosmolarité lacrymale est un paramètre commun à toute sécheresse oculaire, qu'elle soit quantitative ou qualitative. Elle est à l'origine d'une déshydratation cellulaire épithéliale au niveau de la surface oculaire qui peut aboutir à la mort cellulaire. L'osmoprotection consiste à apporter des solutés compatibles qui protègent la cellule du stress osmotique et lui permettent de lutter contre la déshydratation.

En France, un seul produit a actuellement ces propriétés (Optive®).

Dans le même esprit, on suggère souvent d'utiliser des larmes hypo-osmolaires pour diminuer l'osmolarité lacrymale. Ce point est sujet à controverse.

Les produits

Leur nature et leurs propriétés sont rassemblées dans les *tableaux I et II*.

Le sérum physiologique

Utilisé comme larme ou solution de rinçage oculaire, il a une rémanence faible mais aucun impact visuel.

Les polymères de vinyle

L'acide polyvinylique et la povidone sont deux produits de faible viscosité mais ayant une rémanence et une mucoadhésivité supérieures au sérum physiologique. Leur impact visuel est faible.

Les dérivés de la méthylcellulose

Méthylcellulose, carmellose et hypromellose sont d'excellents pièges à eau à forte viscosité. Ils existent également sous forme plus fluide dans certaines présentations. Le flou visuel dépend de leur viscosité.

Carbomères

Ces gels sont également de très bons pièges à eau, avec une forte viscosité, une mucoadhésivité importante et des propriétés non newtoniennes. Certaines formes sont plus fluides.

L'HP-Guar

C'est une gélatine liquide qui se transforme en gel au contact de la surface oculaire. Elle se caractérise par une bonne adhésion à la couche muqueuse des larmes (effet mucomimétique) et une très longue rémanence.

L'acide hyaluronique

C'est un piège à eau de forte viscosité avec une mucoadhésivité importante, expliquée entre autres par la présence de récepteurs spécifiques au niveau de la surface oculaire. Il présente également des propriétés non newtoniennes.

Les lipides

Plusieurs produits sont commercialisés (Aquarest®, Cationorm®, Liposic®, Vyseo®) ou en cours de développement.

Les osmoprotecteurs

L'Optive® comporte plusieurs composants dont deux osmoprotecteurs (érythritol et L-carnithine), de la glycérine et de la carmellose. Sa viscosité et sa rémanence sont élevées, avec une posologie faible.

En pratique

Les règles de prescriptions sont très théoriques et doivent être adaptées à la sévérité, au mode de vie et à la tolérance du patient. On exclura si possible les formes avec conservateur dans cette pathologie chronique.

La posologie doit être expliquée au patient, sans limiter le nombre d'instillation. De même, on expliquera les avantages et inconvénients de chaque collyre prescrit, tout en soulignant qu'il n'y a pas de facteur prédictif d'efficacité et de tolérance pour un collyre donné chez un patient donné.

Si une forme légère répond en général à une monothérapie, une forme plus sévère nécessite souvent des associations. On propose alors une combinaison associant des larmes fluides pour les phases d'activité visuelle (conduite, ordinateur...) et des larmes visqueuses la nuit ou pour les phases sans activité visuelle. En cas de larmes très instables, on recherche des produits plus visqueux et mucoadhésifs.

Si un dysfonctionnement meibomien est présent, les lipides sont une réponse logique.

En pratique, un panel de différents produits est souvent proposé sur la prescription, laissant le patient déterminer les deux ou trois produits les plus actifs, les mieux tolérés et répondant le mieux à ses exigences.

Tableau I. Propriétés des différentes larmes artificielles (d'après [1]).

Famille	Rémanence	Adhésion sur la couche muqueuse	Rétention d'eau	Amélioration de la couche lipidique	Flou visuel	Autres
Sérum physiologique	+	0	0	0	0	
Alcool polyvinylique et dérivés	++	+	+	+	+	
Méthylcellulose et dérivés	+++	+ à +++	+++	0	+++ (gel) + (fluide)	
Carbomères	+++	+++	++++ (gel)	0	+ (fluide) +++ (gel)	Non newtonien
Gélatines	++++	++++	+++	0	++	
Acide hyaluronique	++++	++++	++++	0	++ / +++	Non newtonien Récepteur spécifique
Émulsions lipidiques	?	0	0	++++	+	
Osmoprotecteurs	++++	+++	+++	0	++	Osmoprotection

Tableau II. Les différentes larmes artificielles.

Famille	Composition	Spécialités
Sérum physiologique	NaCl	• Larmabak® • Larmes artificielles Martinet® (1,4%) • Unilarm®
Alcool polyvinylique et dérivés	Alcool polyvinylique, polyvinylpyrrolidone	• Dulcilarmes® • Fluidabak® • Nutrivisc® • Refresh® • Unifluid®
Méthylcellulose et dérivés	Méthylcellulose (MC), hydroxypropyl-MC (hypromellose), carboxy-MC (carmellose)	• Artelac® (fluide) • Celluvisc® • Optive® (+ osmoprotecteurs)
Carbomères	Carbomère 940-980 en fluide ou en gel	• Civigel® • Gel-larmes® • Lacrigel® • Lacrinorm® • Lacryvisc® • Lacrifluid® (fluide) • Siccafluid® (fluide) • Aquarest® (+ lipides) • Liposic® (+ lipides)
Gélatines	HP-Guar	• Systane®
Acide hyaluronique	Acide hyaluronique	• Hyabak® (0,15%) • Hyaldrop® • Hylo-comod® • Hylovis® • Ilast® (0,2%) • Olixia® Care • Olixia® Pure • Visméd® (0,18%) • Visméd gel® (0,3%) • Vitadrop® (+ vit. B12)
Émulsions lipidiques	Triglycérides, phospholipides	• Aquarest® (+ carbomère) • Cationorm® • Liposic® (+ carbomère) • Viseo®
Osmoprotecteurs	Érythritol, L-carnithine	• Optive® (+ carmellose)

Pour en savoir plus

1. Doan S. La sécheresse oculaire : de la clinique au traitement. Paris: Medcom. 2009.