



## Explorer les zones d'ombre de la sécheresse oculaire

Ce symposium organisé par Santen nous présente les mécanismes de la sécheresse oculaire, son impact sur la qualité de vie, les attitudes diagnostiques et thérapeutiques adaptées aux sécheresses par dysfonctionnement meibomien.

### Sécheresse oculaire : une souffrance

D'après l'intervention du Pr Maurizio Rolando (Gênes, Italie)

Le délai pour poser le diagnostic de sécheresse oculaire est supérieur à 1 an pour 60% des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren. Il existe un lien entre le temps d'attente pour le diagnostic et l'inconfort quotidien, la douleur quotidienne, la vie professionnelle et la qualité de vie globale. L'impact sur la qualité de vie peut être important, équivalent à celui de l'angine de poitrine sévère ; 10 à 20% des patients considèrent leur sécheresse oculaire comme un handicap. C'est la pathologie ophtalmologique qui cause le plus de dépressions. Plusieurs mécanismes sont responsables de cette sécheresse : diminution du *Break Up Time* (BUT), déficit aqueux, syndrome des larmes toxiques, hyperosmolarité, inflammation, rôle des récepteurs au froid – leur stimulation induit un larmolement, et si la stimulation est trop fréquente ils deviennent des nocicepteurs –, friction des paupières sur la surface oculaire, impact psychologique. Les récepteurs mécaniques (20% des récepteurs de la surface oculaire) sont responsables d'une douleur aiguë provoquée par un contact physique avec la surface oculaire. Les récepteurs polymodaux (70% des récepteurs) sont stimulés par des médiateurs endogènes de l'inflammation, des irritants chimiques exogènes, la chaleur et le froid. Les récepteurs thermiques (10% des récepteurs) ont un rôle homéostatique dans la régulation de la sécrétion lacrymale basale et le clignement ; ils sont stimulés par le froid, la chaleur (plus de 45 °C) et l'osmolarité élevée. Leur activité est modulée par l'inflammation. Les récepteurs au froid peuvent jouer un rôle de nocicepteurs en conduisant des informations douloureuses aux stades

précoces de la sécheresse oculaire. Une stimulation chronique peut être associée à une plasticité neuronale avec des phénomènes d'hyperalgésie. Paradoxalement, les symptômes peuvent être réduits dans les stades sévères de sécheresse à cause d'une régulation négative de ces récepteurs sensoriels.

### Mon patient se plaint et pourtant ...

D'après l'intervention du Pr Christophe Baudouin (Paris)

La discordance entre signes et symptômes est souvent présente dans la sécheresse oculaire. Des patients avec un BUT court ont une grande instabilité du film lacrymal, une gêne majeure, et pourtant la cornée n'est pas colorée par la fluorescéine. Au niveau du cercle vicieux de la sécheresse (figure 1), les nerfs cornéens jouent un rôle majeur : ils sont impliqués dans la kératopathie neurotrophique, l'inflammation neurogène et la douleur neuropathique. Il existe de nombreux récepteurs cornéens (polymodaux, mécaniques, thermiques). Les récepteurs au froid sont sur-stimulés par la rupture précoce du film lacrymal liée à son instabilité, qui entraîne des microvariations de

température qui induisent un clignement ; cela fonctionne avec la boucle V-VII (trijumeau-facial). Plusieurs types d'anomalies des nerfs cornéens peuvent être rencontrés dans la sécheresse mais ils ne sont pas spécifiques. L'excès de cellules inflammatoires est un élément encore plus important que la raréfaction des nerfs cornéens après une chirurgie réfractive, d'où l'importance du traitement de l'inflammation associé à la lubrification. Le mécanisme des douleurs est aussi neuropathique : une stimulation chronique répétée induit une imprégnation qui persiste au niveau des centres de la douleur. Deux facteurs sont aussi à prendre en compte : l'impact psychologique et le rôle des toxiques locaux qui ont souvent tendance à masquer la symptomatologie (mais peuvent aussi la majorer). Même une simple sécheresse oculaire peut avoir un impact psychologique important à cause de la douleur chronique, de l'atteinte de la fonction visuelle. La sécheresse a des répercussions sur la santé et le bien-être psychologique. Les patients avec une grande discordance signes-symptômes sont plus souvent dépressifs.

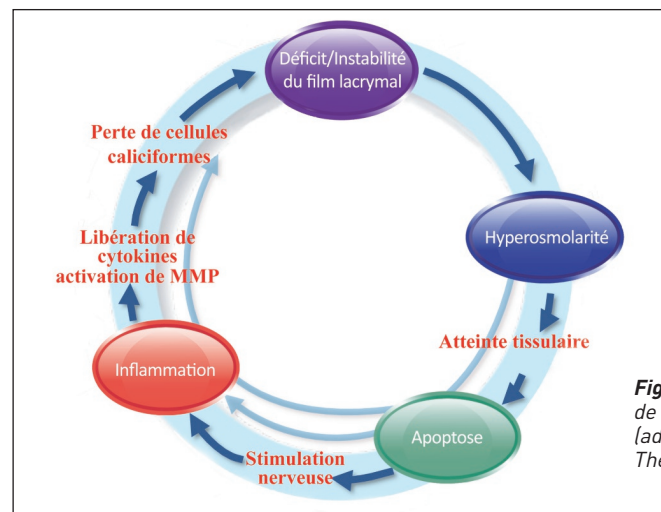


Figure 1. Mécanismes clés de la sécheresse oculaire (adapté de Baudouin C et al. *The Ocular Surface*, 2013).

## Mon patient n'a pas mal et pourtant, deux cas cliniques

D'après les interventions du Pr Dominique Brémond-Gignac (Paris) et du Dr Serge Doan (Paris)

Le Pr Brémond-Gignac nous a présenté le cas d'un enfant de 11 ans consultant pour une fatigue oculaire et des yeux rouges. Ses antécédents révèlent qu'il est traité par corticoïdes inhalés pour une toux inexplicée. Il ne présente pas de brûlures oculaires, ni d'irritation, ni de prurit, mais ses parents ont constaté des clignements répétés – qui sont un signe important chez l'enfant, qui exprime peu sa gêne. L'acuité visuelle est à 10/10 aux 2 yeux, le segment antérieur est calme, il existe une rougeur conjonctivale diffuse, le fond d'œil est normal, le bilan orthoptique et la réfraction sous-cycloplégique ne retrouvent pas d'anomalie. Le BUT de l'adulte est anormal s'il est inférieur à 10 secondes, le BUT normal de l'enfant est supérieur à 15 secondes (entre 15 et 31). Le jeune patient présente une sécheresse par dysfonction des glandes de Meibomius, ce qui occasionne un œil rouge, non douloureux. Le traitement comporte un agent mouillant sans conservateur et des soins des paupières. Les nouvelles techniques (meibographie, mesure de l'osmolarité des larmes) sont une aide diagnostique. L'osmolarité normale moyenne est autour de 300 mOsm/L. Une hyperosmolarité est retrouvée dans la sécheresse oculaire et son importance est corrélée à la sévérité de la sécheresse (moyenne de 315 mOsm/L dans les sécheresses modérées et de 338 mOsm/L dans les sécheresses sévères). La sécheresse oculaire de l'enfant a une faible prévalence, elle est souvent asymptomatique, d'où son diagnostic retardé, elle peut se manifester comme une gêne oculaire. Les facteurs de risque sont environnementaux (pollution, écrans), dysfonction des glandes de Meibomius, génétiques.

Le Dr Doan nous a exposé le cas d'un patient de 64 ans adressé pour une chirurgie de la cataracte et qui ne présente pas de symptôme oculaire en dehors d'une baisse de vision. Il est atteint d'une blépharite mixte sans plainte mais avec une kératite majeure, un BUT à 4 secondes,

un test de Schirmer normal à 10 mm, un clignement abortif et une kératinisation du bord libre palpébral. Il ne sent rien à cause d'une hypoesthésie cornéenne bilatérale modérée. La meibographie montre un dysfonctionnement meibomien avec souffrance des glandes de Meibomius (atrophie, raréfaction). Les dysfonctionnements meibomiens sont souvent asymptomatiques. L'hypoesthésie cornéenne est à rechercher dans le cas d'une kératite ponctuée superficielle chronique asymptomatique. Il est essentiel de traiter la sécheresse oculaire avant d'opérer la cataracte.

## L'émulsion cationique, de la recherche aux patients

D'après l'intervention du Pr Marc Labetoulle (Le Kremlin-Bicêtre)

L'administration topique de collyres peut poser des difficultés. Les défauts des solutions aqueuses actuelles sont les principes actifs – qui ne sont pas toujours solubles dans de l'eau –, la faible pénétration dans les tissus cibles (inférieure à 5%), des problèmes de tolérance et de sécurité d'emploi (dans certains cas) et la stabilité chimique modérée des principes actifs. Les nanotechnologies peuvent répondre à une partie de ces problèmes : temps de rémanence augmenté, meilleur taux de pénétration, meilleure tolérance, encapsulation des molécules lipophiles et amélioration de la stabilité, ce qui favorise la sécurité, l'observance et l'efficacité des traitements topiques. Les émulsions cationiques apportant de l'huile dans de l'eau permettent de délivrer des principes actifs lipophiles et améliorent leur absorption (grâce à

la charge cationique) ; elles ont des propriétés lubrifiantes et hydratantes, et améliorent la stabilité du film lacrymal (grâce à leur composition). Cette émulsion cationique huile dans eau est une technologie brevetée par Santen (Novasorb®) et utilisée dans deux produits déjà commercialisés : Cationorm® et Ikervis®. Notre niveau de connaissance de la sécheresse oculaire et du film lacrymal évolue. Nous savons désormais que la couche lipidique joue un rôle primordial dans la sécheresse oculaire (86% des sécheresses oculaires sont d'origine évaporative (isolée ou mixte)) comme dans la stabilisation du film lacrymal, en permettant de le lisser, d'améliorer ses qualités optiques, de réduire la tension de surface, de collecter et d'éliminer les poussières de petit calibre et de jouer un rôle antimicrobien. La couche lipidique des larmes se renouvelle bien plus lentement que la couche aqueuse (10 minutes vs 1 minute environ). En conséquence, utiliser une émulsion lipidique et la stabiliser dans son environnement aqueux permet d'augmenter la rémanence du produit. L'ajout d'un lipide polaire cationique, et le choix de celui-ci, est alors essentiel. Le chlorure de cétalkonium (CKC) très lipophile avec ses chaînes de 16 carbones (C16) a de très bonnes interactions avec les lipides meibomiens naturels sans effet notable détergent pour les membranes cellulaires, à la différence du chlorure de benzalkonium. Il a d'ailleurs été montré, dans une étude chez le lapin, que son profil de tolérance était équivalent à celui d'une solution tampon. Grâce à ce lipide polaire cationique et le cœur huileux des nanogouttelettes de l'émulsion, Cationorm®



Figure 2. Caractéristiques du Novasorb® (à gauche) et représentation de son interaction avec une membrane cellulaire (à droite).



augmente jusqu'à 20% l'épaisseur de la couche lipidique du film lacrymal pour stabiliser ce dernier. Cationorm® a aussi montré un effet procicatrisant cornéen en conditions expérimentales, en diminuant le nombre de cellules inflammatoires dans la cornée et en favorisant la croissance des cellules calciformes. Des études ont montré la non-infériorité de

Cationorm® par rapport à l'acide hyaluronique 0,18% et 0,2% pour le score d'Oxford et les symptômes d'inconfort oculaire, notamment après chirurgie réfractive (PKR). Cette technologie de l'émulsion huile dans eau cationique peut accueillir des principes actifs lipophiles et permet ainsi, dans le cas de la ciclosporine (Ikervis®) par exemple, d'aug-

menter la pénétration tissulaire de la molécule de 2 à 4 fois par rapport à une émulsion anionique (chargée négativement). Cette technologie donnera naissance très certainement à d'autres produits, encore aujourd'hui en cours de développement.

*Compte rendu rédigé par Pauline Eymard*