

## L'osmoprotection : une approche innovante de la prise en charge de l'œil sec

Symposium organisé par le laboratoire Allergan et présidé par le Pr Christophe Baudouin.

### L'œil sec : de nouveaux concepts pour de nouveaux traitements

D'après la communication du Pr Christophe Baudouin

Une protection naturelle de l'œil face aux agressions de l'environnement est assurée par la présence d'un système complexe de défenses. Les paupières, les trois couches du film lacrymal et son renouvellement permanent sont autant de barrières dont la redondance accroît l'efficacité de ce système. Ces mécanismes de protection de la surface oculaire sont soumis à une régulation nerveuse et hormonale dont la stimulation induit une réponse adaptative de ces défenses à chaque agression.

Cependant, il existe des situations où ces structures de protection ne fonctionnent plus et les réponses physiologiques de compensation sont remplacées par des réponses anormales sur des tissus devenus anormaux. Ces situations pathologiques qui conduisent au syndrome sec surviennent par effet de seuil, quand les différents acteurs de la défense du film lacrymal sont touchés. Il s'agit, par exemple, de la patiente ménopausée qui travaille sur ordinateur et qui ne supporte plus ses lentilles après introduction d'un traitement antidépresseur. Cet exemple illustre comment, sous l'effet d'une accumulation de facteurs individuellement minimes, un patient peut faire tomber les dernières barrières qui protégeaient sa surface et basculer brutalement dans une phase de sécheresse oculaire avec son cortège de signes et symptômes.

En 2007, le DEWS, un workshop international, a redéfini l'œil sec [1]. L'originalité de cette nouvelle conception réside notamment dans trois idées :

- il s'agit d'une maladie et non pas d'une accumulation de symptômes désagréables,
- il existe une atteinte de la fonction

visuelle,

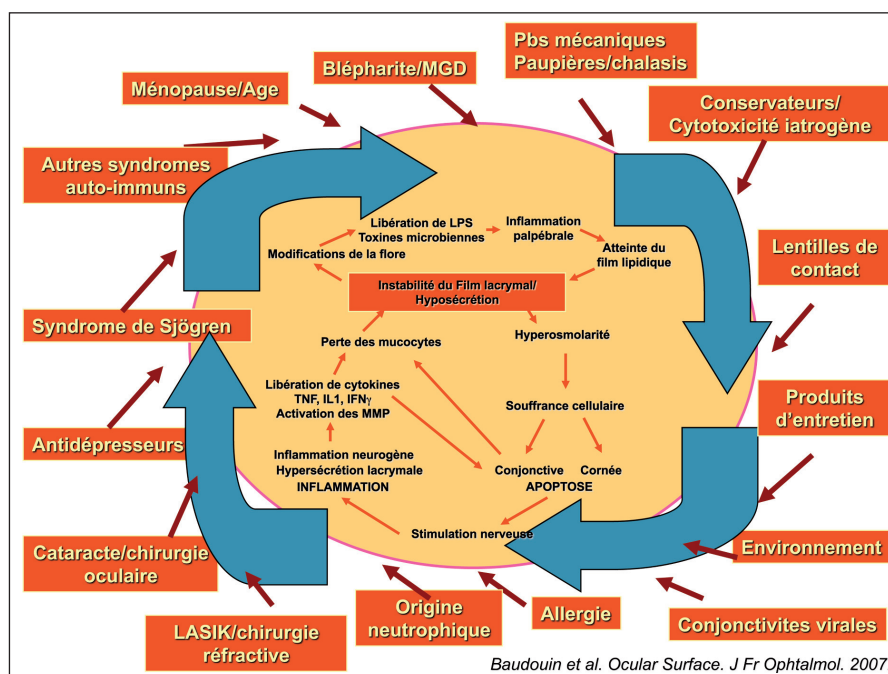
- inflammation de surface et hyperosmolarité des larmes, deux mécanismes physiopathologiques, intègrent la nouvelle définition.

Les différents modes d'entrée dans la sécheresse oculaire et leurs implications physiopathologiques ont été réunis dans un cercle vicieux [2]. Ce concept (figure 1) explique comment une sécheresse oculaire s'autonomise par le biais de l'inflammation («plus un œil est sec plus il est inflammatoire, plus il est inflammatoire plus il devient sec»). Si les marqueurs inflammatoires de surface (HLA DR, CCL2, CCR2) utilisés dans les études n'ont actuellement pas d'implication en pratique clinique courante, la microscopie confocale et les empreintes conjonctivales permettent aujourd'hui d'objectiver et d'évaluer une inflammation chez les patients souffrant d'un syndrome sec.

L'autre pilier physiopathologique de

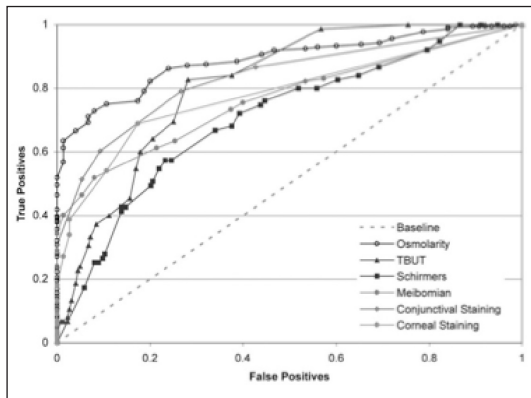
l'œil sec est l'hyperosmolarité des larmes. Un environnement hyperosmolaire constitue un véritable stress pour la surface oculaire et la réponse à cette agression (= réponse adaptative) définit l'osmoprotection. Dans certaines situations (stress hyperosmolaire prolongé ± associé à d'autres agressions de surface), la régulation de l'osmoprotection peut être dépassée et l'hyperosmolarité conduit à des phénomènes inflammatoires qui aggravent et entretiennent l'augmentation de l'osmolarité des larmes.

En pratique clinique, cette osmolarité peut être mesurée en consultation de manière non invasive à l'aide du TearLab®. Cette mesure est considérée comme un des examens les plus pertinents [3] dans l'arsenal diagnostique de l'œil sec (figure 2). Cependant, la réalité de l'hyperosmolarité chez les malades n'est probablement pas d'avoir un chiffre élevé mais plutôt d'être dans l'incapacité de compenser



Baudouin et al. Ocular Surface. J Fr Ophthalmol. 2007.

Figure 1. Le cercle vicieux de l'œil sec [2].



**Figure 2.** Courbes ROC des signes cliniques objectifs dans l'œil sec [3]. L'osmolarité présente un bon compromis sensibilité/spécificité.

des variations d'osmolarité induites par l'environnement, ce qui peut expliquer la variabilité parfois déroutante des mesures d'osmolarité chez un patient donné, par rapport aux séries cliniques où ce test se détache nettement des autres paramètres d'analyse.

## Les dix règles simples pour l'examen de la surface oculaire

*D'après la communication du Pr Catherine Creuzot-Garcher*

### Règle 1. On regarde

L'examen doit commencer systématiquement par une inspection «globale» du patient. Ce premier temps, qui intègre l'analyse du clignement, permet de détecter des anomalies artérielles ou cutanées évoquant des pathologies systémiques avec un retentissement oculaire (polyarthrite rhumatoïde, rosacée...).

### Règle 2. On écoute

L'absence de corrélation entre les symptômes exprimés et les signes cliniques dans la sécheresse oculaire peut donner au patient l'impression d'être négligé par son ophtalmologiste. Cette situation peut exacerber le sentiment d'inconfort vis-à-vis de sa maladie et conduire à des tableaux dépressifs. Une écoute attentive et une réponse adaptée sont autant de points clés dans la prise en charge de ces patients.

### Règle 3. Examen avant l'instillation de gouttes

L'examen à la lampe à fente débute par l'analyse du ménisque lacrymal

(≈ 3 mm) et se poursuit par les larmes, les paupières et la conjonctive bulbaire. Des larmes mousseuses ou des croûtes sur les paupières évoquent d'emblée un dysfonctionnement meibomien alors que des phlyctènes conjonctivales orientent vers une kératoconjonctivite phlycténulaire.

### Règle 4. On accepte de perdre 5 minutes au moins une fois : test de Schirmer 1

Il doit être réalisé sans anesthésie et mesuré après 5 minutes de contact. Il est dit pathologique si la course des larmes est inférieure à 5 mm. L'intérêt de ce test réside dans sa simplicité et son excellente spécificité (98 % dans le syndrome de Gougerot-Sjögren).

### Règle 5. On mesure le Break-Up Time (BUT) avec une goutte modérée de fluorescéine

Il est nécessaire d'instiller une quantité minimale de fluorescéine sinon le BUT mesuré est celui de la solution de fluorescéine et non pas du film lacrymal. Ce marqueur de la qualité du film muqueux est normal s'il est supérieur à 10 secondes. Sa sensibilité est excellente et son association avec un test de Schirmer 1 permet une analyse pertinente de la surface oculaire. Un BUT diminué avec un Schirmer normal peut être rencontré dans certaines situations, notamment dans l'allergie oculaire, par atteinte qualitative des chaînes polysaccharidiques.

### Règle 6. On ne regarde pas QUE la cornée avec la fluorescéine

L'analyse de la cornée après instillation de fluorescéine permet de quanti-

fier, localiser et qualifier une kératite. Une imprégnation à prédominance inférieure ou en regard du point lacrymal évoquera une kératite liée aux conservateurs par stagnation de larmes «toxiques».

### Règle 7. On pense à regarder le limbe supérieur

Le diagnostic de kératoconjonctivite limbique supérieure de Théodore est évident devant l'association d'une imprégnation fluorescéinique supérieure (limbe et conjonctive) et d'un conjunctivochalasis. Si l'examineur n'a pas soulevé la paupière supérieure, ce diagnostic ne pourra jamais être posé et la prise en charge du patient ne sera pas adéquate (traitement inadapté et absence de dépistage d'un éventuel dysfonctionnement thyroïdien).

### Règle 8. On regarde aussi la conjonctive avec la fluorescéine

L'imprégnation fluorescéinique de la conjonctive informe la souffrance de l'épithélium conjonctival et est parfois aussi utile que le vert de lissamine.

### Règle 9. Vert de lissamine

Il s'agit d'un examen supplémentaire, non systématique, qui donne des renseignements plus tardifs que le test au rose Bengale et qui peut être sensibilisé par l'utilisation d'un filtre.

### Règle 10. On accepte que l'osmolarité ne permette pas de trancher

Il ne faut pas rechercher dans un chiffre d'osmolarité un *cut-off* pour fixer une norme. L'intérêt de ce test dans l'aide au diagnostic des pathologies de surface oculaire réside surtout dans la variabilité des valeurs chez une même personne.

## L'osmoprotection

*D'après la communication du Dr Serge Doan*

L'osmose est un phénomène physique passif qui nécessite une membrane semi-perméable et deux milieux liquidiens avec des concentrations différentes de particules dites «osmotiques» de part et d'autre de la membrane. En fonction de la valeur de concentration de ces particules

(=osmolarité), l'eau va migrer du compartiment le moins concentré au plus concentré. L'osmolarité d'un liquide peut être mesurée et celle des larmes a pour moyenne 308-312 mOsmol/l. Une augmentation de l'osmolarité est un des marqueurs communs de la sécheresse oculaire, toutes causes confondues. Cette hyperosmolarité lacrymale va générer, par le phénomène d'osmose, un mouvement d'eau depuis le compartiment cellulaire vers le compartiment lacrymal. La déshydratation des cellules épithéliales provoque une souffrance qui aboutit à la mort des cellules de l'épithélium conjonctival et cornéen. De ce concept est issu l'osmoprotection, phénomène de régulation dont la finalité est la protection des cellules vis-à-vis du stress osmolaire. L'osmoprotection fait intervenir des éléments osmoprotecteurs, les solutés compatibles, qui sont des substances produites naturellement par des organismes dits halotolérants ou halophiles.

Ces solutés assurent l'osmoprotection par le biais de deux mécanismes :

- une fois captés par les cellules déshydratées, ces solutés vont restaurer, par effet osmotique, le volume initial de la cellule (réhydratation de la cellule) ;
- ils stabilisent et maintiennent la fonction des protéines et macromolécules osmosensibles et essentielles à la survie des cellules.

Une cellule déshydratée par un environnement hypertonique ou un choc osmotique peut se comporter de deux manières : en l'absence d'osmoprotecteur, la cellule ouvre des canaux et va pomper des électrolytes du milieu extérieur pour restaurer son volume. Mais ces électrolytes n'étant pas compatibles, ils entraînent une perturbation de la fonction cellulaire qui conduit à l'apoptose. À l'inverse, une cellule déshydratée mais dite « halotolérante » a la capacité de capter ou de synthétiser des solutés compatibles. Ces solutés permettent la survie de la cellule en restaurant son volume et en stabilisant ses fonctions vitales.

L'Optive® contient deux molécules osmoprotectrices :

- la L-carnitine, un acide aminé naturellement présent dans les cellules et divers fluides (incluant l'œil et les larmes). Elle agit par stabilisation et maintient des fonctions des protéines de surface et des macromolécules osmosensibles ;
- l'érythritol, un polyol (= sucre) qui a la capacité de rentrer dans les cellules et de restaurer le volume cellulaire.

Elles sont associées à la carmellose (dérivé de la méthyl-cellulose) et au glycérol.

### Osmoprotection en pratique clinique

#### Osmoprotection en recherche clinique D'après la communication du Pr Marc Labetoulle

L'intérêt de l'osmoprotection a été mis en relief par deux études statistiquement significatives.

La première est une étude comparative, randomisée et multicentrique qui a montré la non-infériorité d'Optive® versus Vismed® Multi sur les critères étudiés de la coloration de la surface oculaire, le confort de surface oculaire (score OSDI) et la tolérance [4].

La seconde est une étude ouverte et observationnelle [5] dont l'objectif était de mesurer le BUT avant et après l'introduction d'Optive®. Une augmentation significative du BUT a été objectivée ainsi qu'une amélioration subjective du confort oculaire.

Le Pr Labetoulle et le Pr Baudouin ont proposé un schéma simplifié de la prise en charge de la sécheresse oculaire [6] (figure 3).

#### Situations cliniques

##### D'après la communication du Pr Dominique Brémond-Gignac

#### 1<sup>er</sup> cas clinique

Patiente de 48 ans présentant une KPS dans le cadre d'une kératoconjonctivite atopique.

Dans cette maladie, Leonardi *et al.* [7] ont démontré qu'il existait des réactions inflammatoires cornéennes importantes associées à une toxicité épithéliale majeure.

La prise en charge de cette pathologie

nécessite d'une part le traitement de l'inflammation qui doit être le plus « cortico-épargneur » possible. La ciclosporine collyre est le traitement de choix dans cette indication (hors AMM). D'autre part, il faut lutter contre la sécheresse oculaire et le stress hyperosmolaire induits à l'aide d'un traitement mouillant adapté ± associé à un collyre osmoprotecteur comme Optive®.

#### 2<sup>e</sup> cas clinique

Fillette de 8 ans présentant une rosacée oculaire avec une KPS récidivante.

Le traitement de la rosacée doit inclure la gestion de l'inflammation, avec un recours limité à la corticothérapie mais plutôt à la ciclosporine associée à des cures d'azithromycine collyre. La prise en charge de la sécheresse et du stress hyperosmolaire est là aussi fondamentale avec la prescription de mouillants et d'un collyre osmoprotecteur stabilisant et maintenant les fonctions des protéines de surface et des macromolécules osmosensibles, ce qu'apporte Optive®. Enfin, l'hygiène quotidienne des paupières est primordiale dans cette pathologie pour rétablir une meilleure qualité du film lacrymal déstabilisé.

#### Que retenir

- La maladie de l'œil sec est le résultat d'une inflammation de surface et d'une hyperosmolarité des larmes.
- Une consultation de sécheresse oculaire rigoureuse comprend un interrogatoire policier et un examen clinique systématisé.
- L'osmoprotection est assurée par des solutés compatibles. Ces agents ont la capacité de restaurer un volume cellulaire et de stabiliser la fonction des éléments indispensables à la survie des cellules.
- L'efficacité et la tolérance de collyres osmoprotecteurs, comme Optive®, ont été validées par des études cliniques comparatives.
- Le traitement des pathologies chroniques de surface doit associer molécules anti-inflammatoires, mouillants et osmoprotecteurs.

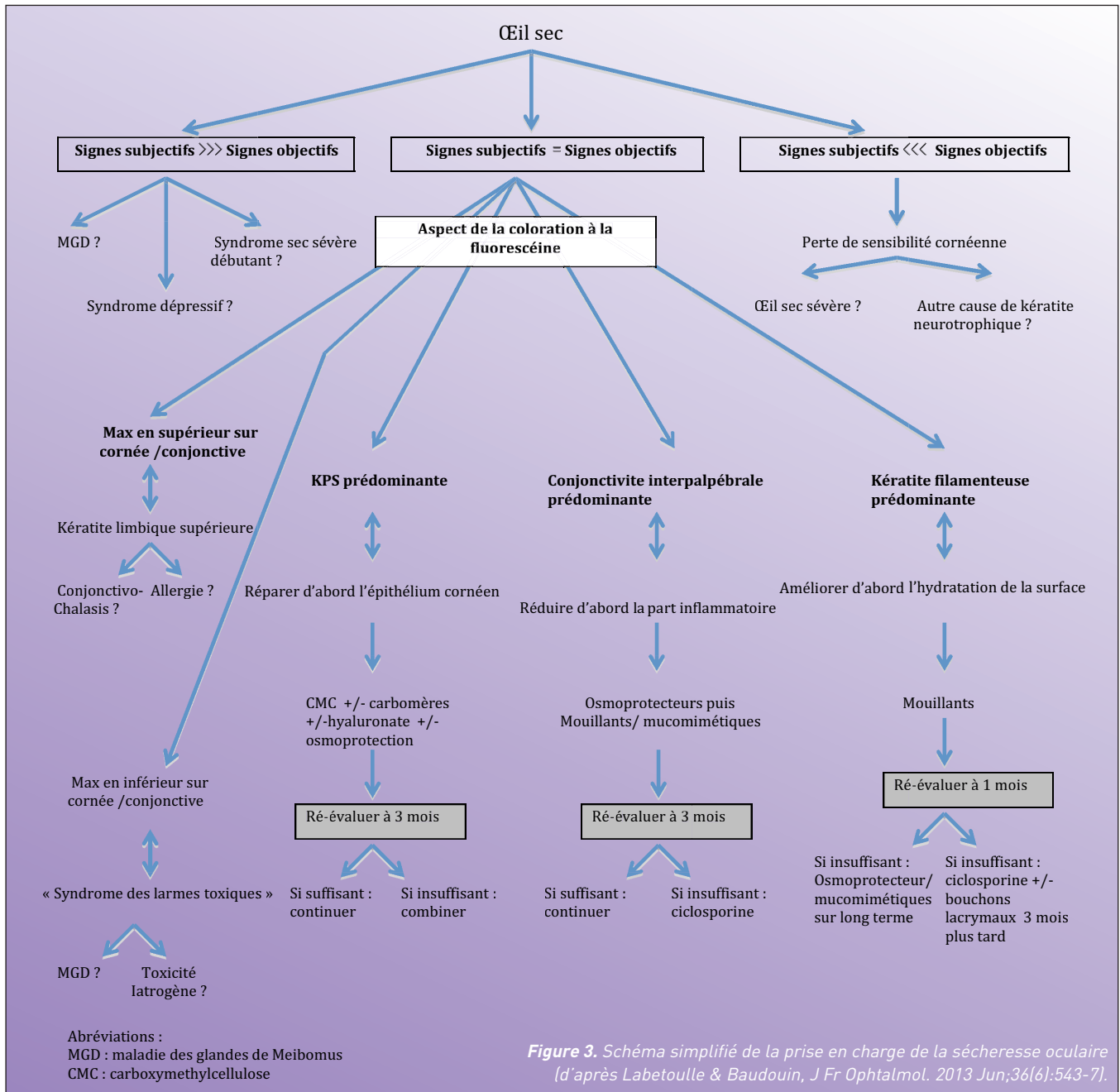


Figure 3. Schéma simplifié de la prise en charge de la sécheresse oculaire (d'après Labetoulle & Baudouin, J Fr Ophtalmol. 2013 Jun;36(6):543-7).

**Bibliographie**

- Lemp MA *et al.* The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):75-92.
- Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophtalmol.* 2007; 30(3):239-46.
- Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C *et al.* Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151(5):792-8.
- Baudouin C *et al.* Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(5): 751-61.
- Kaercher T *et al.* Treatment of patients with keratoconjunctivitis sicca with Optive: results of a multicenter, open-label observational study in Germany. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:33-9.
- Labetoulle M, Baudouin C. From pathogenic considerations to a simplified decision-making schema in dry eye disease. *J Fr Ophtalmol.* 2013;36(6):543-7.
- Leonardi A *et al.* Allergy and the eye. *Clin Exp Immunol.* 2008;153(Suppl 1):17-21.