



**HAL**  
open science

## La sécheresse oculaire

Natacha Lerroux

► **To cite this version:**

| Natacha Lerroux. La sécheresse oculaire. Sciences pharmaceutiques. 2002. dumas-01242834

**HAL Id: dumas-01242834**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01242834v1>**

Submitted on 21 Dec 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1<sup>er</sup> exemplaire

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année: 2002

N° d'Ordre: 7012

**LA SÉCHERESSE OCULAIRE**

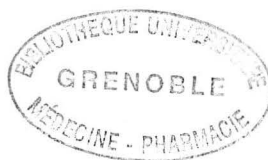
THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ÉTAT

**LERROUX Natacha**

Née le 17 mai 1972 à Albertville



THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE LE 19 AVRIL 2002 A 18H30

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

**Président du Jury:** - Monsieur le Professeur **DENIS WOUESSIDJEW**

**Membres:**  
- Monsieur **FREDERIC PILOTAZ:** Docteur en pharmacie  
- Madame **RUXANDRA HERA:** Docteur en Ophtalmologie

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année: 2002

N° d'Ordre:

**LA SÉCHERESSE OCULAIRE**

**THÈSE**

**PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE**

**DIPLOME D'ÉTAT**

**LERROUX Natacha**

Née le 17 mai 1972 à Albertville

**THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE LE 19 AVRIL 2002 A 18H30**

**DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE**

**Président du Jury:** - Monsieur le Professeur **DENIS WOUESSIDJEWE**

**Membres:** - Monsieur **FREDERIC PILOTAZ:** Docteur en pharmacie  
- Madame **RUXANDRA HERA:** Docteur en Ophtalmologie

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

<b>ALARY</b>	<i>Josette</i>	<i>Chimie Analytique</i>
<b>BAKRI</b>	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>
<b>BENOIT-GUYOD</b>	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie</i>
<b>CALOP</b>	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio-technique</i>
<b>CUSSAC</b>	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
<b>DECOUT</b>	<i>Jean-Luc</i>	<i>Chimie Générale</i>
<b>DEMENGE</b>	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
<b>DROUET</b>	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
<b>FAVIER</b>	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
<b>GOULON</b>	<i>Chantai</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
<b>GRILLOT</b>	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
<b>MARIOTTE</b>	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
<b>RIBUOT</b>	<i>Christophe</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie</i>
<b>ROUSSEL</b>	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
<b>SEIGLE-MURANDI</b>	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
<b>STEIMAN</b>	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
<b>WOUESSIDJEWÉ</b>	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>

## **REMERCIEMENTS**

**A mes parents, à ma sœur et sa famille** pour leur soutien en particulier dans les moments les plus difficiles,

**A Marc** mon compagnon de tous les jours pour son amour inconditionnel et sa présence durant toutes ces années,

**A Christian Mollinati** pour avoir eu le courage de corriger ce travail.

**A Monsieur le Professeur Wouessidjewe** d'avoir accepté de présider cette thèse,

**Au Docteur Frédéric Pilotaz** ami de longue date pour m'avoir proposé ce sujet au moment opportun et aussi pour avoir joué son rôle de directeur,

**Au Docteur Ruxembra Hera** de m'avoir accordé un temps qui lui est précieux pour participer à ce jury de thèse.



<b>INTRODUCTION</b>	<b>p11</b>
---------------------	------------

<b>A L'ŒIL ET LE SYNDROME SEC</b>	<b>p12</b>
-----------------------------------	------------

<b>I.LE SYSTEME LACRYMAL</b>	<b>P 12</b>
1. Généralités	p 12
2. La glande lacrymale	p 13
2.1 Anatomie	p 13
2.2 Histologie	p 14
2.3 Innervation	p 14
3. Organisation du film lacrymal	p 15
3.1 Construction du film lacrymal	p 15
3.1.1 Structure	p 15
a) la couche profonde ou couche muqueuse	p 16
b) la couche aqueuse	p 17
c) la couche lipidique	p 18
3.1.2 Composition des larmes	p 18
a) La phase aqueuse	p 19
b) La phase lipidique	p 19
c) La phase muqueuse	p 20
3.1.3 Caractères physico-chimiques du film lacrymal	p 21
a) Caractères physiques	p 21
b) Composition chimique	p 22
3.2 Rôle des larmes	p 24
3.2.1 Protection physique	p 24
3.2.2 Protection mécanique	p 25
3.2.2 Protection immunologique	p 25

4 Régulation du film lacrymal	p 26
4.1 Régulation hormonale	p 26
4.2 Régulation nerveuse	p 28
<b>II. LE SYNDROME DE L'ŒIL SEC</b>	<b>P 30</b>
1. Physiopathologie	p 31
2. Semiologie	p 32
3. Etiologie	p 33
3.1 Les causes physiopathologiques	p 33
3.1.1 Déficience de la phase aqueuse	p 33
3.1.2 Déficience de la phase muqueuse	p 34
3.1.3 Déficience de la phase lipidique	p 35
3.1.4 Déficience de l'épithélium cornéen	p 36
3.1.5 Déficience des paupières ou des canaux lacrymaux	p 36
3.2 Causes environnementales et allergiques	p 37
3.3 Causes infectieuses	p 38
3.4 Causes inflammatoires	p 39
3.5 Causes métaboliques	p 40
3.6 Causes iatrogènes	p 40
3.7 Causes externes	p 41
4. Le Syndrome de l'écran de visualisation	p 42
5. Le Syndrome de Goujerot-Sjögren	p 44
6. Méthodes diagnostiques d'investigation du film lacrymal	p 44
6.1 Tests évaluant la quantité de larmes produites	p 45
6.1.1 Tests de Schirmer	p 45
6.1.2 Evaluation du ménisque lacrymal	p 45
6.2 Tests évaluant la stabilité du film lacrymal	p 46
6.2.1 Test de rupture du film lacrymal	p 46
6.2.2 Test de concentration en lactoferrine	p 46

6.3 Tests évaluant l'intégrité de la surface cornéenne	p 46
6.3.1 Test à la Fluoresceine	p 46
6.3.2 Test au Rose de Bengale	p 47

<b>B. LES TRAITEMENTS</b>	<b>P48</b>
---------------------------	------------

<b>I. TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS</b>	<b>P 48</b>
1. Formulation de topiques	p 50
1.1 Facteurs influencants la formulation	p 50
1.1.1 La tension de surface	p 51
1.1.2 Le pH	p 53
1.1.3 Le comportement rhéologique	p 54
a) Les agents Newtoniens	p 54
b) Les agents non Newtoniens	p 54
1.1.4 L'osmolarité et la pression osmotique	p 55
1.1.5 La viscosité et la lubrification	p 56
1.1.6 Les systèmes vecteurs	p 56
1.1.7 La stérilité	p 57
1.2 Les principaux produits	p 58
1.2.1 Les solutions salines	p 58
1.2.2 Les agents d'origine naturelle ou semi-synthétiques	p 59
a) Les polysaccharides éthers de cellulose	p 59
b) Les mucopolysaccharides	p 60
c) Autres polysaccharides	p 61
1.2.3 Les agents d'origine synthétique	p 62
a) Les dérivés polyvinyliques	p 62
b) Les carbomères	p 63
c) Autres polymères synthétiques	p 66

1.3 Cytotoxicité des formulations à base de polymères	p 67
1.4 Les additifs	p 68
1.4.1 Les conservateurs	p 69
a) Les ammoniums quaternaires	p 69
b) Les dérivés mercuriels	p 71
c) Autres conservateurs	p 71
1.4.2 Les tampons	p 72
1.4.3 Les nutriments	p 72
<b>II. LES TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES</b>	<b>P 73</b>
1. Les stimulants de la sécrétion lacrymale	p 73
2. Les anti-inflammatoires et immunosuppresseurs	p 74
3. Les androgènes	p 76
4. Les lipides-like	p 76
5. Les fluides biologiques	p 76
6. Les pistes de recherche	p 77
6.1 L'acide rétinoïque	p 77
6.2 Le traitement des pathologies associées	p 77
7. Les autres types de traitements	p 78
7.1 L'occlusion des points lacrymaux	p 78
7.1.1 Les clous méatiques	p 78
7.1.2 La chirurgie d'obstruction des points lacrymaux	p 79
7.2 La tarsorrhaphie	p 79
7.3 Les lunettes à chambre humide	p 79
7.4 Les traitements par voie orale	p 79
7.4.1 Supplémentation vitaminique	p 80
7.4.2 Supplémentation en acide gras	p 80

**ANNEXE** **p83**

Annexe I: Tableau récapitulatif des principaux outils diagnostiques  
d'évaluation du syndrome de l'œil sec p 83

Annexe II: Classification des syndrômes oculaires secs par le National  
Eye Institute (USA) p 84

Annexe III: Tableau récapitulatif des substituts lacrymaux présent sur  
le marché Français p 85

Annexe IV: Les gels ophtalmiques pour l'œil sec en France p 89

Annexe V: Les préparations ophtalmiques à base de carbomères  
disponibles en France en 2001 p 90

**BIBLIOGRAPHIE** **p91**

## INTRODUCTION

La spécialisation des médicaments oculaires a débuté il y a une quarantaine d'années mais l'histoire de ces produits est connue depuis 4000 ans. A la fin du XIX<sup>e</sup> et début du XX<sup>e</sup> apparut la notion d'excipient pour les collyres avec la dilution des principes actifs dans un véhicule. Mais ce sont les domaines de la formulation et de la galénique qui connurent les principales avancées. Dans la formulation, l'apparition de deux familles médicamenteuses majeures les antibiotiques en 1945 et les corticoïdes en 1950, ont transformé le pronostic des affections oculaires.

Parmi ces affections, les chercheurs restèrent longtemps perplexes face à la définition et aux causes mêmes du syndrome de l'œil sec. Durant la première guerre mondiale, un lien fut établi entre la malnutrition et la sécheresse oculaire. Ce n'est qu'en 1995 que le National Eye Institute le définissait comme une anomalie du film lacrymal découlant d'une insuffisance de larmes ou d'une évaporation excessive associée à un inconfort visuel et à l'endommagement de la surface oculaire.

La sécheresse oculaire regroupe en fait un ensemble de syndromes atteignant la surface oculaire dont les formes, les étiologies et les symptômes sont très variés et conditionnent les différents traitements.

De nos jours dans nos pays industrialisés une visite sur cinq chez un spécialiste concerne des patients présentant des symptômes liés à l'œil sec et un patient sur quatre est atteint du syndrome de l'œil sec. Sa prévalence est très importante du fait de la multiplication et de l'hétérogénéité de ces causes. Il est estimé qu'après 65 ans, 15% des personnes souffrent de sécheresse oculaire et 10% prennent régulièrement des traitements substitutifs.

A l'heure actuelle ou en sommes nous de la connaissance de ces syndromes et quelles sont les thérapeutiques et perspectives d'avenir pour leur traitement? C'est à ces questions que nous allons tenter de répondre dans cette thèse.

## A. L'ŒIL ET LE SYNDROME DE SECHERESSE OCCULAIRE

### I. LE SYSTEME LACRYMAL

#### 1. GENERALITES

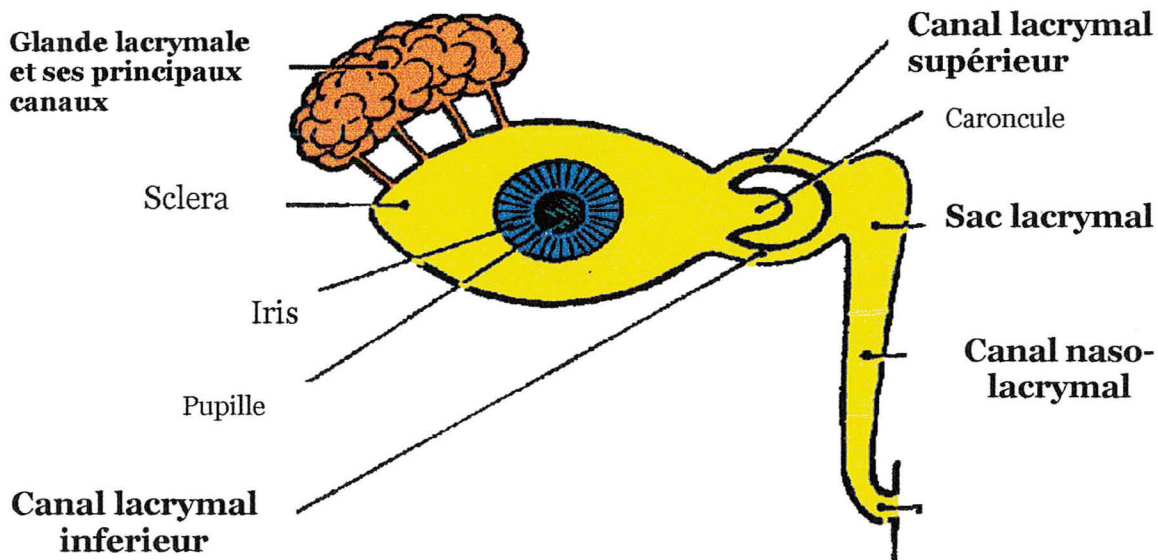


Figure 1: Anatomie de l'œil et du système lacrymal

Le système lacrymal est un ensemble de structures anatomiques constituées de glandes, de cellules sécrétrices, de canalicules excréteurs et de leurs produits: les larmes.

Le cycle de vie des larmes se décompose en quatre phases<sup>70</sup>:

- leur production par les glandes lacrymales
- leur distribution par le clignement des paupières
- leur évaporation de la surface oculaire
- leur drainage à travers le canal nasolacrymal

une anomalie de l'une de ces phases peut aboutir à un syndrome de sécheresse oculaire.

Les larmes se disposent devant la cornée en un film pré-cornéen. Le film lacrymal, qui a pour rôle de former un écran entre le milieu extérieur et la surface cornéo-

conjonctivale dont il assure la protection. Il se répartit à la surface de l'œil en deux zones :

- une zone centrale précornéenne statique , le lac lacrymal
- une zone périphérique, le long des paupières, constituant la zone dynamique, ce sont les rivières lacrymales par où s'écoulent les larmes.

## **2. LA GLANDE LACRYMALE**

### **2.1 ANATOMIE<sup>40</sup>**

La glande lacrymale principale est située dans la partie supéro-externe de la paupière (cf Figure 1). Elle est responsable de la sécrétion lacrymale réflexe, sécrétion la plus importante en volume et qui représente les larmes du langage courant.

Les glandes lacrymales accessoires quant à elles, sont situées sur le bord externe de la paupière supérieure. Elles sont responsables de la sécrétion lacrymale basale.

Les glandes lacrymales principales et accessoires déversent leur production dans le cul de sac conjonctival supérieur par l'intermédiaire de trois à cinq canaux principaux et par des canaux accessoires, plus petits mais plus nombreux, qui se collectent les uns dans les autres. Les orifices de sortie sont nombreux (entre 10 et 14) et régulièrement disposés tous les 2 à 3 mm.

Les voies excrétrices des larmes, sont constituées par deux canalicules lacrymaux, l'un supérieur et l'autre inférieur. Ils font suite aux points lacrymaux et sont contenus dans l'épaisseur du bord libre de la paupière.

Ces canalicules sont constitués de deux parties verticales (une courte et une allongée) qui aboutissent en un canal d'union avant et près de l'abouchement dans le sac lacrymal.



## 2.2 HISTOLOGIE

La glande lacrymale est une glande séreuse en grappe, divisée en deux lobes unis par leurs pôles postérieurs. Les lobes sont eux-mêmes divisés en lobules composés de groupes d'acini.

Ces acini comprennent un tube central et sont formés de la périphérie vers l'intérieur par:

- une membrane basale hyaline
- une couche moyenne de cellules myoépithéliales
- une couche interne de cellules sécrétantes disposées sur une rangée autour du canal central.

## 2.3 INNERVATION

L'innervation se fait principalement par l'intermédiaire du nerf lacrymal branche du rameau ophtalmique du nerf trijumeau. Ainsi, en partant de la glande lacrymale ou de sa capsule, des fibres afférentes se dirigent vers le nerf trijumeau. Ces fibres sont:

- des fibres parasympathiques pré-ganglionnaires et sécrétéo-motrices qui font le relais dans le ganglion sphéno-palatin
- des fibres parasympathiques post-ganglionnaires qui vont avec le nerf lacrymal vers la glande lacrymale
- des fibres sympathiques pré-ganglionnaires qui forment des synapses dans le ganglion cervical supérieur.

Il semble que la sécrétion lacrymale soit stimulée essentiellement par la voie des fibres parasympathiques; en effet, une stimulation du système parasympathique donne une sécrétion lacrymale. Inversement, le blocage du ganglion sphéno-palatin inhibe la sécrétion. De plus les substances parasympathicomimétiques stimulent la sécrétion, tandis que les parasympathicolytiques freinent la production des larmes. On considère donc qu'une stimulation périphérique implique les larmes réflexes, alors qu'une stimulation centrale entraîne principalement des pleurs émotionnels.

D'autre part, les affections oculaires douloureuses, les irritations chimiques ou thermiques entraînent une sécrétion de larmes réflexes; les nerfs optiques et le

nerf facial jouent un rôle moins important dans l'apparition de ces larmes réflexes. Enfin, il existe des stimulations permanentes par les paupières et l'environnement, qui entraînent une sécrétion constante, de bas niveau, de la sécrétion réflexe lacrymale produite par la glande lacrymale principale<sup>2</sup>.

### **3. ORGANISATION DU FILM LACRYMAL**

Il représente l'ensemble des sécrétions muqueuses, aqueuses et lipidiques des trois types de glandes composant le système lacrymal. Son volume chez l'adulte est d'environ 7,4 µmicrolitre et diminue avec l'âge. Il a pour fonctions principales:

- l'élimination des cellules desquamées et autres débris divers
- apporter l'oxygène aux cellules épithéliales cornéennes et du stroma
- prévenir la sécheresse de la face antérieure de l'œil

#### **3.1 CONSTRUCTION DU FILM LACRYMAL**

Au cours de chaque clignement de paupière, le film lacrymal est étalé sur la surface oculaire où il reste intact environ 25 secondes<sup>58</sup>. Le clignement palpébral est très important, non seulement pour la distribution homogène du film mais aussi pour son renouvellement partiel.

Au moment où les paupières se ferment, le mucus est déposé à la surface des cellules épithéliales et s'accroche aux microvillosités en jouant le rôle de surfactant. Au même moment, il se produit un flux de larmes. A l'instant où les paupières s'ouvrent, le sac lacrymal s'aplatit en chassant son contenu dans le nez.

Enfin, la sécrétion des glandes de Meibomius se dépose à la surface du film pour constituer la couche lipidique<sup>40</sup>.

##### **3.1.1 Structure**

Le film lacrymal est composé de trois couches; toutefois les couches aqueuse et muqueuse ne constituent pas des entités distinctes mais plutôt un gel, avec un gradient mucinique, plus concentré en profondeur au contact des cellules épithéliales, et de plus en plus hydraté vers la surface<sup>6</sup>.

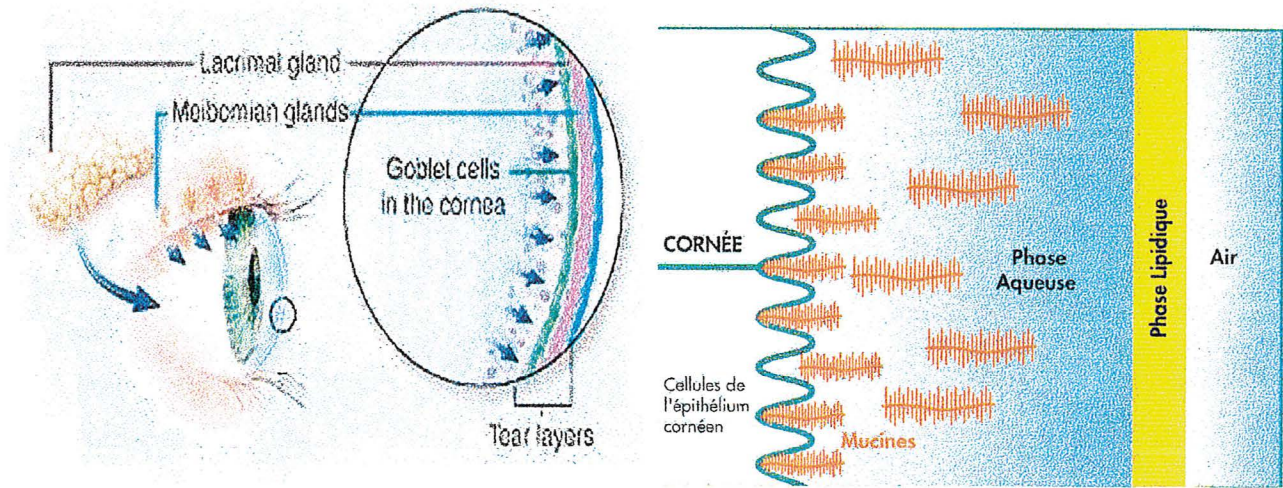


Figure 2: Structure du film lacrymal précornéen

#### a) La couche profonde ou couche muqueuse

Elle est d'une épaisseur cent fois plus faible que la couche aqueuse et joue grâce à sa structure biochimique le rôle d'une éponge en favorisant l'élaboration et la rétention du film liquidien. En effet, le mucus abaisse la tension superficielle et transforme les surfaces hydrophobes de la cornée et de la conjonctive en surfaces hydrophiles. Il diminue également la tension de l'interface protéines/lipides au contact des solutions aqueuses<sup>40, 58, 61</sup>.

La couche de mucus interpénètre la couche aqueuse par un réseau de filaments dans les mailles duquel est emprisonnée une partie du film lacrymal.

L'origine de la couche muqueuse est le fait de trois types de cellules:

- les cellules épithéliales:

très nombreuses elles sécrètent le glycocalix servant à l'élaboration du manteau cellulaire participant aux phénomènes d'échanges membranaires, échanges cellules /milieu environnant et échanges intercellulaires.

- les mucocytes:

ils sécrètent le mucus et se concentrent entre les cellules épithéliales.

- les glandes de Henlé

elles permettent de concentrer le mucus produit sur un espace restreint de la conjonctive.

Le mucus à pour rôles:

- la fixation du film lacrymal
- la protection mécanique et chimique en nettoyant et lubrifiant la surface oculaire. Il favorise ainsi le glissement des paupières
- rôle nettoyant: le mucus plus épais se rassemble dans le cul de sac conjonctival en un réseau de filaments sur lesquels vont adhérer les particules présentes à la surface de l'œil: poussières, germes et autres particules. Leur évacuation se fait grâce au clignement des paupières; le mucus migre vers l'angle interne de l'œil où il se rassemble avant d'être expulsé sur la peau au bout de 4 heures.
- rôle de protection immunologique:  
c'est une barrière contre les agressions bactériennes et virales puisque les germes sont freinés par la grande viscosité du gel et doivent donc posséder un équipement enzymatique spécialisé pour survivre et se développer dans un tel milieu.  
D'autre part, environ 30% des Ig A sécrétoires sont fixés par le mucus.

#### b) La couche aqueuse

C'est la plus importante en épaisseur et en volume. Elle est formée des larmes proprement dites. Elle est sécrétée par des glandes séreuses:

- les glandes lacrymales accessoires:
  - glandes de Wolfring
  - glandes de Krause
- la glande lacrymale principale

Environ 95% de cette couche est produite par les glandes lacrymales accessoires et principales<sup>61</sup>. La sécrétion lacrymale selon certains auteurs serait divisée en sécrétion de base assurée par les glandes accessoires et en sécrétion réflexe par la glande lacrymale principale, provoquée uniquement par des stimulations (physiques, chimiques, lumineuses, psychiques etc...). La sécrétion réflexe à pourtant une grande importance car elle est responsable de l'apport de composants essentiels comme l'EGF ou encore la vitamine A<sup>71</sup>.

Le débit est important, environ 15 à 30 grammes par 24 heures, mais il existe des variations importantes avec l'âge, le maximum du débit se situant entre 10 et 20 ans.

La production continue et le drainage de cette couche est critique pour le nettoyage de la surface oculaire grâce à l'action de balayage exercée par le flot des larmes. Cette production est également importante pour la régulation du flot osmotique et l'approvisionnement en agents bactériostatiques nécessaires à l'activité antimicrobienne des larmes<sup>58</sup>.

### c) La couche lipidique

Elle est sécrétée par trois types de glandes:

- les glandes de Zeis
- les glandes de Moll
- les glandes de Meibomius

Elle a pour rôle principal de maintenir la stabilité du film lacrymal en limitant l'évaporation de la couche aqueuse et en lubrifiant l'interface paupière/surface oculaire.

### 3.1.2 Composition des larmes

Les larmes ont une composition complexe et sont constituées à 98% d'eau, de sels, d'hydrocarbures, de protéines et de lipides. En fait il existe deux types de composants: les composants structuraux et les composants actifs. Les composants structuraux sont abondants et représentent la base des trois couches architecturales du film lacrymal. Les composants actifs sont beaucoup plus rares; il s'agit surtout des nutriments, des protéines antimicrobiennes, des enzymes, des messagers, et d'inhibiteurs<sup>47</sup>.

La connaissance de la composition et des facteurs influençant la sécrétion aqueuse (la plus importante) est déterminante dans l'analyse et la compréhension du syndrome de sécheresse oculaire et dans l'élaboration des traitements palliant cette maladie, notamment pour les formulations des différents substituts lacrymaux.

### a) La phase aqueuse

Elle se situe entre la phase muqueuse et la phase lipidique; elle constitue environ 90% du film lacrymal et est produite en majorité par les glandes lacrymales<sup>12, 58</sup>.

Les principaux composants de cette phase sont:

- glucose
- lactate
- citrate
- glycoprotéines
- lysozyme
- lactoferrine
- albumine
- mucopolysaccharides
- des ions: Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> et HPO<sub>4</sub><sup>--</sup>
- urée
- acides aminés
- H<sub>2</sub>O

Elle contient entre autre des électrolytes essentiels au métabolisme de la cornée et à la régulation osmotique des fluides circulant entre les cellules épithéliales et le film lacrymal. Les ions bicarbonates permettent de réguler le pH, alors que les ions comme le magnésium et le calcium jouent un rôle comme co-facteurs enzymatique. Le lysozyme et la lactoferrine sont des protéines à propriété antimicrobienne, elles participent directement à la protection bactérienne de la surface oculaire. La propriété tampon est principalement due à la présence des ions bicarbonates et des protéines.

Une lactate déshydrogénase, des immunoglobulines et des inhibiteurs variés de l'activité protéolytique sont également présents.

### b) La phase lipidique

C'est la plus externe et mesure de 0,1 à 0,2 µm d'épaisseur. Elle est due essentiellement à la sécrétion des glandes de Meibomius et est composée:

- d'une phase non polaire (85%), constituée principalement d'esters de cholestérol et de substances séreuses qui retardent l'évaporation du film lacrymal<sup>61</sup>

- d'une phase polaire (5 à 15 %), constituée principalement de phospholipides et de sphingolipides servant d'interface avec la phase aqueuse du film lacrymal<sup>18</sup>.

Parmi les autres composants de cette phase on trouve également:

- des acides gras libres
- des triglycérides
- des stérols libres

Son épaisseur n'est pas uniforme et varie d'un sujet à l'autre. Elle est maximale au réveil, et augmente au moment de la fermeture des paupières. Elle se renouvelle partiellement à chaque clignement. Par exemple, chez les nouveaux nés la couche lipidique est plus épaisse et protège de l'évaporation la phase aqueuse particulièrement fine chez ces sujets. Ceci explique leur capacité à fixer le regard sans cligner des yeux pendant des périodes prolongées<sup>18</sup>.

Les sécrétions de cette phase ont pour rôle d'épaissir, de stabiliser et de retarder l'évaporation de la phase aqueuse, ainsi que de prévenir la pénétration dans l'œil des acides de la peau qui sont capables de provoquer une rupture du film lacrymal. La phase lipidique joue ainsi un rôle primordial dans la stabilité du film lacrymal, son altération peut être à l'origine de troubles de la surface oculaire.

### c) La phase muqueuse

C'est la couche la plus interne, elle est produite par les "goblets cells" ou cellules globulaires. Le mucus lubrifie les paupières et sert d'interface adsorbant entre la couche aqueuse et l'épithélium cornéen hydrophobe. Cette phase collecte les débris cellulaires de la surface oculaire.

La couche muqueuse est ancrée à l'épithélium par des microvillosités. Le concept traditionnel de rupture du film lacrymal est basé sur le contact entre la couche lipidique et muqueuse ou sur une rupture locale de la couche muqueuse<sup>61</sup>.

Les mucines produites par cette couche ont une structure originale; ce sont des glycoprotéines de forte masse moléculaire constituées de différentes sous unités. Cette structure est responsable de la "nature gel" des larmes. Leur localisation anatomique est double, on trouve:

- des mucines transmembranaires sécrétées par les cellules épithéliales, responsables de l'ancrage du gel aqueux lacrymal
- des mucines sécrétées par les cellules à mucus, responsables de la nature gel des larmes

Leur répartition est différente au niveau de la conjonctive, de la cornée et de la glande lacrymale<sup>18</sup>.

Les principaux composants de la couche muqueuse sont :

- les glycoprotéines (mucines)
- des mucopolysaccharides
- de l'acide sialique

### 3.1.3 Caractères physico-chimiques du film lacrymal

#### a) Caractères physiques

Ils sont nombreux et pour certains peuvent varier en fonction de multiples facteurs internes ou externes au système lacrymal.

- L'évaporation:

Elle est comprise entre 2,2 et 3,7  $\mu\text{l}/\text{heure}/\text{cm}^2$  et est en partie contrôlée par la couche lipidique.

- Le pH:

Il est compris entre 7,3 et 7,7, mais peut subir des variations importantes.

- L'osmolarité:

les mesures effectuées par micro-méthodes ont donné  $304 \pm 10,4$  mOsmol/litre

- La viscosité:

Elle est de 0,3 centiPoise.

- L'indice de réfraction:

très proche de celui de la cornée, il est de 1,33

- La tension superficielle:



la fourchette se situe entre 46,2 dynes/cm et 40 + 1,5 dynes/cm.

- La température:

elle varie de 30 à 35°. Yeux ouverts sans clignement, la température diminue de 1° et paupières fermées, elle augmente de 0,5°.

#### b) Composition chimique

- Les gaz

Les yeux clos, le taux d'oxygène dans le film lacrymal est équivalent à une atmosphère de 7,7% d'oxygène, soit 55 mm Hg, ce qui est voisin de la tension en oxygène trouvé dans les conjonctives. La pression de CO<sub>2</sub> dans les larmes, mesurée dans les mêmes conditions est en moyenne de 27,5 mm Hg.

- Les électrolytes

Les principaux électrolytes retrouvés dans les larmes sont: Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>, Fe<sup>++</sup> et Cu<sup>++</sup> pour les cations (de faibles quantités de zinc et de manganèse ont été également retrouvées), et HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup> et P<sup>-</sup> pour les anions. Leur concentration moyenne est sensiblement voisine de celle du sérum, souvent légèrement moins concentrée, à l'exception de certains comme le potassium et le phosphore .

Un des facteurs influençant la concentration de ces électrolytes est la sécrétion réflexe qui le plus souvent la diminue mais peu parfois l'augmenter (le magnésium est 30 fois plus concentré dans les larmes émotionnelles).

Les électrolytes participent à la régulation osmotique des fluides circulant, à la propriété tampon des larmes ainsi qu'à des propriétés de co-facteur enzymatique pour le calcium et le magnésium<sup>40, 58</sup>.

- Les composés organiques

Trois types de composés sont retrouvés dans les larmes:

- les composés simples: l'urée, l'acide urique, l'ammoniaque et le glucose (qui serait le seul sucre présent dans les larmes en concentration 10 à 15 fois inférieure à celle du sérum).

- les acides organiques: l'acide pyruvique, l'acide citrique et l'acide lactique.

- des vitamines et précurseurs: l'acide ascorbique (Vit C), la cyanocobalamine (Vit B12), la lactoflavine (Vit B2) et le rétinol.

#### - Les protéines

La concentration des protéines totales est dix à quinze fois moindre que celle du sérum, il en existerait environ une soixantaine. Enfin la répartition de leur masse moléculaire est vaste, comprise entre 14.000 et 400.000 Daltons. Ces protéines lacrymales peuvent être divisées en trois groupes<sup>40</sup>:

- un groupe commun aux protéines du sérum (environ 1%), dont certaines proviennent du système vasculaire par filtration à travers la barrière hémolacrymale. Se sont: l'albumine l'Ig D, l'haptoglobine, l' $\alpha$ 2 macroglobuline (protéine de transport à activité antiprotéase), l'Ig A, l'Ig E, des protéines du complément (la C3 et la C3 convertase) et d'autres qui par le taux trop élevé pour provenir uniquement de la filtration serait soit synthétisées localement soit issues d'un mode de transfert actif (comme l'Ig M, la transferrine, l' $\alpha$ -1-antitrypsine, la  $\beta$ 2 microglobuline).

- les protéines synthétisées dans la glande lacrymale (99% chez le sujet normal) dont les principales sont: les Ig A sécrétoires, la lactotransferrine et le lysozyme [dont la concentration varie avec l'âge (max entre 20 et 30 ans) et le cycle nyctéméral (plus élevé le jour et diminué la nuit)]. Ces protéines jouent un rôle essentiel dans la défense anti-virale et anti-bactérienne locale.

- les protéines synthétisées dans les tissus annexes de l'œil et qui apparaissent surtout au cours des états inflammatoires (les cytokines, les interleukines dont l'Il-1b)<sup>18</sup>.

#### - Les enzymes

En plus du lysozyme dont la concentration est très supérieure à celle des autres liquides biologiques, de nombreuses enzymes, en particulier lysosomales, qui ont une concentration beaucoup plus importante dans les larmes que dans le sérum.

Elle sont sécrétées par la glande lacrymale ou proviennent des tissus baignés par les larmes. Elles sont scindées en cinq groupes majeurs:

- les enzymes du métabolismes énergétique

- les transaminases (TGP, TGO)
- les amylases
- les enzymes lysosomales (hydrolases)

dont l'étude peut permettre un diagnostic relativement aisé des enzymopathies congénitales

- les autres enzymes, parmi lesquelles: les aminopeptidases, les phosphatases, sérine désaminase et arginase et l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un activateur du plasminogène, une peroxydase et des DNases.

#### - Les métabolites et hormones

Les métabolites retrouvés comme les catécholamines, dopamine, adrénaline et d'autre, l'ont été après stimulation lacrymale. L'histamine serait la seule normalement présente.

Quant aux hormones, il s'agit des prostaglandines (dont la PGF), des hormones thyroïdiennes T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> et des facteurs de croissance des cellules épithéliales dont l'EGF.

### 3.2 ROLE DES LARMES

L'œil subit des agressions fréquentes et répétées de la part d'agents infectieux ou chimiques provenant des milieux environnants, mais le film lacrymal qui isole l'œil de l'extérieur constitue un système immunitaire local très efficace.

Les fonctions du film lacrymal sont donc multiples, on peut citer

#### 3.2.1 la protection physique

La couche lipidique maintient l'humidification et protège les cellules épithéliales contre la dessiccation.

La couche aqueuse possède un pH variant de façon importante à chaque clignement (on note des différences de l'ordre de 2 unités). La fermeture des paupières provoque une baisse de la pression d'oxygène, une diminution de l'osmolarité et une augmentation de la température.

Ces nombreuses variations sont défavorables au métabolisme de la plupart des microorganismes et limite ainsi leur développement.

### 3.2.2 la protection mécanique

La barrière épithéliale présente une grande cohésion, elle oppose une surface imperméable aux microorganismes et repose sur la membrane de Bowman, anhiste et particulièrement résistante. De plus, le clignement des paupières et l'élimination des larmes entraînent un balayage et un nettoyage de la surface cornéo-conjonctivale avant que les germes n'aient le temps d'adhérer.

Enfin, le film de mucus de la couche profonde du film lacrymal protège l'épithélium cornéo-conjonctival et constitue une barrière contre certains agents pathogènes ou particules solides. L'effet mouillant du mucus contribue à la stabilité du film lacrymal en dehors des clignements, et à sa bonne répartition lors du clignement<sup>6,7</sup>,

40 .

### 3.2.3 la protection immunologique

Elle se fait grâce aux protéines à activité antibactérienne non spécifique communes à toutes les sécrétions externes (le lysozyme, la lactotransferrine et la transferrine), mais surtout grâce aux défenses immunitaires spécifiques qui sont le fait des immunoglobulines (Ig M, Ig A, Ig G, Ig E, Ig D), au complément et aux substances anti-virales comme l'interféron gamma. Ces substances sont normalement absentes des larmes, elles apparaissent au cours d'infection et sont synthétisées localement par toute cellule répondant à l'agression, protégeant ainsi les cellules voisines de la multiplication du virus.

La protection immunologique est également le fait des défenses cellulaires comme la phagocytose, initiée par les cellules de Langerhans, qui par leur densité et leur géographie représentent la première ligne de défense en reconnaissant les antigènes et en initiant la réponse immunitaire.

De plus les larmes ont également des rôles fonctionnels:

- un rôle métabolique: la cornée est avasculaire et une part des substances nécessaires à son métabolisme lui parvient par l'intermédiaire des larmes
- un rôle optique capital, par le polissage de la surface de la cornée qui est la partie de l'œil possédant le plus fort pouvoir de réfraction

- enfin, un rôle lubrifiant qui favorise le glissement des paupières sur la cornée.

L'insuffisance du film lacrymal entraîne immédiatement ou secondairement une altération de la barrière mécanique qu'il constitue normalement ainsi qu'une perturbation de la différenciation des cellules basales de l'épithélium conjonctival avec une réduction du nombre de cellules à mucus. La synthèse des cytokines pro-inflammatoires et une expression anormale des marqueurs inflammatoires de surface, et des médiateurs de la mort cellulaire programmée qui se trouve également considérablement majorées<sup>6, 18, 65</sup>.

La restitution d'un film lacrymal normal règle tous ces désordres en moins de deux semaines. Les réactions inflammatoires de la cicatrisation après un traumatisme (par exemple chirurgical) disparaissent rapidement chez un animal sain, ce qui n'est pas le cas si un syndrome sec est présent. Le film lacrymal aurait donc des propriétés anti-inflammatoires et anti-prolifératives. Les larmes véhiculent en effet, des facteurs trophiques facilitant la cicatrisation (EGF, endothéline-1, TGF $\beta$ , bFGF, HGF), des substances immunomodulatrices (TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2), des substances anti-inflammatoires et anti-prolifératives régulant le processus de régénération et de différenciation des cellules basales de l'épithélium conjonctival<sup>7</sup>.

#### **4 REGULATION DU FILM LACRYMAL**

Le film lacrymal répond à des mécanismes de régulation très fins faisant appel à des phénomènes multifactoriels de neurorégulation et à une stimulation hormonale permanente.

##### **4.1 REGULATION HORMONALE**

Les mécanismes de contrôle hormonaux de la sécrétion lacrymale sont encore mal connus, mais l'influence des hormones sexuelles et notamment des androgènes, semble capitale.

Les androgènes modulent l'anatomie, la physiologie et les systèmes immunitaires de la glande lacrymale chez le Rat, le lapin, le hamster et l'homme. D'autres hormones, telles que la LH, la FSH, la prolactine, la TSH, la progestérone ou les œstrogènes semblent influencer également de façon encore mal comprise le fonctionnement lacrymal normal et pathologique<sup>67,7</sup>.

Les récepteurs de différentes hormones stéroïdiennes (androgènes, œstrogènes, progestérone) ont été mis en évidence dans les tissus oculaires. On en dénombre dans la glande lacrymale, les glandes de Meibomius, la conjonctive, la cornée, l'iris, le corps ciliaire, le cristallin, la rétine et l'épithélium pigmentaire, chez l'homme et le rat. De plus, on a mis en évidence au niveau de ces structures, la présence d'ARN messagers de la 5 $\alpha$ -réductase, l'enzyme clef du métabolisme des androgènes et de leur transformation en dérivés biologiquement actifs. Cela prouve que l'œil est un organe cible pour les hormones sexuelles qui peuvent contrôler certaines fonctions trophiques et intervenir dans l'homéostasie du système lacrymal<sup>67</sup>.

Le déficit de la sécrétion lacrymale chez une femme ménopausée était jusqu'à maintenant considéré comme étant dû à l'insuffisance œstrogénique relative; or malgré un traitement substitutif bien conduit et des essais cliniques de collyres aux œstrogènes, le syndrome sec des ces patientes ne s'est pas amélioré, ni au niveau subjectif ni au niveau objectif (pas d'amélioration du temps de rupture du film et des Schirmer tests). Au contraire, les œstrogènes sembleraient induire une diminution de la sécrétion de mucus. Des modèles animaux de syndromes secs ont apporté une réponse à ces interrogations: l'ovariectomie chez le lapin, provoque une atrophie et une insuffisance fonctionnelle de la glande lacrymale principale. Ces modifications sont prévenues chez l'animal, non pas par administration d'œstrogènes, mais d'androgènes!

Non seulement la dihydrotestostérone prévient efficacement la dégénérescence et l'inflammation de la glande lacrymale, mais augmente également son activité métabolique et sa sécrétion<sup>4</sup>.

Un autre rôle des androgènes, est de réguler le fonctionnement des glandes de Meibomius et la sécrétion des lipides du film lacrymal. Les glandes de Meibomius sont des structures exocrines sébacées et donc androgénodépendantes. Elles expriment le récepteur spécifique des androgènes et possèdent l'enzyme 5 $\alpha$ -réductase spécifique des organes cibles des androgènes.

Les androgènes sont indispensables au bon fonctionnement de ces glandes, leur absence est la cause des anomalies du profil lipidique des sécrétions meibomiennes, avec une disparition entre autre des acides gras à longue chaîne<sup>67</sup>. Les patients soumis à une médication anti-androgénique (indications urologiques, dermatologiques etc...) présentent des signes de dysfonctionnement des glandes de Meibomius et souvent les symptômes d'une sécheresse oculaire associée.

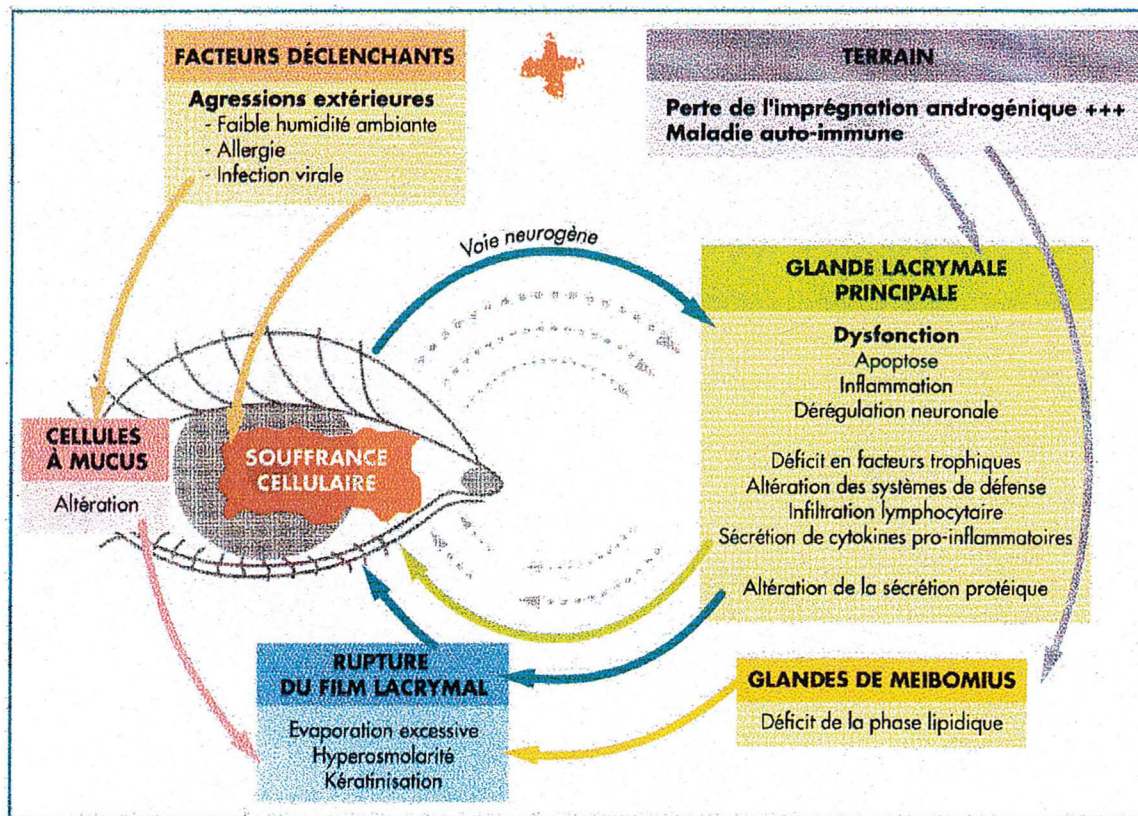


Figure 4: régulation de la sécrétion lacrymale<sup>6</sup>

#### 4.2 REGULATION NERVEUSE

Les glandes lacrymales principales et accessoires, les cellules à mucus et les glandes de Meibomius possèdent aussi une innervation riche, surtout parasympathique



(dont les médiateurs sont l'acétylcholine et le *Vasoactive Intestinal Peptide* [VIP]), mais aussi sympathique (neuropeptide Y et noradrénaline) et sensitive (par la voie trigéminal avec la substance P et le *Calcitonin-Generelated peptide*, CGRP)<sup>7</sup>.

L'acétylcholine agit par l'intermédiaire de son récepteur muscarinique en induisant une augmentation de la sécrétion de protéines, d'eau et d'électrolytes par la glande lacrymale. La stimulation cholinergique induit également l'élévation de la concentration en lactoferrine et en EGF dans les tissus glandulaires et dans les larmes. Les terminaisons nerveuses libérant le VIP sont abondantes au voisinage de la membrane basale de l'épithélium conjonctival et semblent activer la synthèse et la sécrétion du mucus par les cellules spécialisées de la conjonctive.

De nombreux autres neuromédiateurs interviennent à des degrés divers sur la sécrétion lacrymale, aqueuse ou protéique: la met-enképhaline, leu-enképhaline et les récepteurs sigma jouent ainsi des rôles régulateurs complexes, stimulants ou inhibiteurs. Les voies de transduction des signaux de ces systèmes de contrôle sont interconnectées et intimement liées. Une anomalie portant sur une des étapes de ces cascades provoque un dérèglement global de la régulation nerveuse de la sécrétion lacrymale.

Ainsi, il semblerait que l'infiltration lymphocytaire au cours du syndrome de Sjögren altérerait cette régulation neurotrophique. Chez les patients atteints, il existe une diminution significative de l'innervation de la glande lacrymale. Ce déficit d'innervation précèdent probablement la dégénérescence des acini glandulaires et serait impliqué dans la destruction de la glande.



## II. LE SYNDROME DE L'ŒIL SEC

La sécheresse oculaire regroupe un ensemble de syndromes atteignant la surface oculaire dont les formes, les étiologies et les symptômes sont très variés et conditionnent les différents traitements<sup>17</sup>. Ce syndrome généralement bilatéral est caractérisé par la diminution qualitative et/ou quantitative des larmes. Il survient parce que la production de larmes est insuffisante et/ou que leur composition a changé, entraînant ainsi une instabilité et une évaporation plus rapide du film lacrymal<sup>61</sup>.

Mais quels qu'en soient leur mécanismes initiaux (dysfonctionnement immunologiques, nerveux, endocriniens ou liés à la prise de médicaments), ceux-ci aboutissent à une souffrance cellulaire entraînant des lésions épithéliales qui, à partir d'un certain niveau, engendrent une réaction inflammatoire locale. Cette inflammation est la source d'un dysfonctionnement lacrymal et d'une dégénérescence des cellules épithéliales et des cellules à mucus, ayant pour conséquence une modification de l'un des composants du film lacrymal.

De plus, l'existence possible et souvent négligée d'une pathologie palpébrale voisine, peut entraîner un retentissement sur la phase lipidique en induisant une atteinte fonctionnelle et clinique de la surface oculaire. C'est donc un véritable cercle vicieux dans lequel s'enferment les patients atteints de syndromes secs, en particulier pour les plus sévères<sup>6, 17</sup>.

La prévalence de ce syndrome est très importante dans le monde de part ces causes multiples (les allergies, le vieillissement de la population etc..). Environ 15 % des sujets de plus de 60 ans<sup>7</sup> en souffre. Aux Etats-Unis une visite sur 5 concerne des patients souffrants de symptômes liés à l'œil sec, et une sur 4 en Allemagne<sup>11, 38</sup>.

Si la prévalence du syndrome est globalement plus importante chez les plus de 40 ans,<sup>6, 11, 42</sup> c'est surtout vrai pour le cas des patients présentant une anomalie de la couche lipidique<sup>1</sup>. De plus, il semble que les femmes soient plus atteintes en ce qui concerne une déficience aqueuse qualitative et/ou quantitative ainsi que pour des

syndromes de types sévères. De même, il existe des facteurs de risques pour les patients présentant 2 ou plus de symptômes comme<sup>42, 45</sup>:

- l'âge
- les antécédents d'arthrose
- l'usage d'excitants (cigarettes, caféine, cocktails de vitamines)

Le diagnostic est peu aisé du fait que la majorité des patients souffrent de symptômes d'intensité légère à modérée, qui peuvent être interprétés comme la conséquence d'affection diverses et variées (pathologies allergiques, immunitaires comme Goujerot-Sjögren ou la polyarthrite rhumatoïde, pathologies vasculaires comme le syndrome de Reynaud). Ainsi certains praticiens focalisent sur les signes objectifs alors que d'autres insistent sur la symptomatologie<sup>8, 43</sup>.

### **1. PHYSIOPATHOLOGIE**

On distingue deux formes physiopathologiques de syndromes secs<sup>1,6,36,29,70</sup>, distinctes et non exclusives (Annexe II):

- les syndromes secs par hyposécrétion, essentiellement dus à une atteinte des glandes lacrymales principales,
- les syndromes secs par évaporation qui traduisent une atteinte des systèmes lacrymaux accessoires, glandes des Meibomius ou système mucinique.

La résultante étant une augmentation de l'osmolarité du film.

Une deuxième classification des syndromes secs oculaires permet de les distinguer en fonction de leur degré de gravité<sup>6, 28</sup>:

✓la diminution de la production de larmes résulte en l'augmentation de l'osmolarité du film lacrymal à des niveaux toxiques pour l'épithélium cornéen.

✓en réponse à l'osmolarité élevée, les cellules globulaires (globets cells) sécrètent le mucus en quantité élevée mais elles s'épuisent rapidement. Il en résulte une diminution progressive de la densité des cellules à mucus et une diminution du glycogène cornéen.

✓Les cellules superficielles et épithéliales de la cornée desquament d'où perte des jonctions étanches, l'épithélium ne peut donc plus jouer son rôle de barrière.

✓L'équilibre de l'interface cornée/larme est brisée; il en résulte un déséquilibre de la stabilité du film lacrymal dans son ensemble.

De plus, à partir d'un certain niveau d'atteinte du film lacrymal et quel qu'en soit le mécanisme, une kératite peut apparaître, responsable d'une souffrance subjective supplémentaire. Elle est visible grâce au test à la fluorescéine traduisant l'atteinte tissulaire. La présence de cette kératite définit une maladie spécifique parmi les syndromes secs: la kératoconjonctivite sèche.

## **2. SEMIOLOGIE**

Les symptômes varient considérablement d'un individu à l'autre, la plupart des symptômes subjectifs (ressentis par les patients) sont très peu spécifiques: sensation de présence d'un corps étranger dans l'œil, sensations de brûlures, de grattements, de sable, de sécheresse, de douleurs diffuses et d'un inconfort général<sup>3, 38, 43, 61</sup>.

Une étude<sup>5</sup> réalisée sur un panel représentatif de la population générale des personnes âgées de 65 à 84 ans a montré qu'environ 20% des personnes interrogées présentent au moins trois symptômes subjectifs et disent en souffrir constamment. Un pourcentage significatif de patients souffre également de photophobie, de phénomène intermittent de brouillard et autres problèmes affectant l'acuité visuelle. Les individus atteints relatent également une fatigue visuelle résiduelle rendant difficile la lecture ou le simple fait de regarder la télévision.

De plus ces symptômes subjectifs ne sont pas forcément corrélés à l'importance des signes objectifs<sup>6</sup> comme par exemple:

- la diminution de la stabilité du film lacrymal
- des dommages de la surface oculaire
- l'hyperosmolarité lacrymale

ces signes sont identifiés par divers tests diagnostiques<sup>2, 3, 8, 49, 58</sup> comme:

- un temps de rupture du film lacrymal (BUT) plus rapide que la normale, dans les altération qualitative du film lacrymal entraînant une atteinte de la stabilité du film

- un test au Rose de Bengale positif démontrant une atteinte de la conjonctive

- un test de Schirmer anormal montrant une diminution de la sécrétion lacrymale (test peu spécifique car même en cas d'atteinte sévère, il persiste une sécrétion résiduelle proche de la normale).

D'autres tests biomicroscopiques peuvent également montrer: des débris au sein du film, une augmentation de filaments de mucus dans le film, des souillures de la cornée et/ou de la conjonctive, une kératite filamenteuse et enfin une perte de lustre de la cornée.

Il ne semble toutefois pas exister de corrélation directe entre le nombre ou la sévérité des symptômes et le degré de gravité des dommages de la surface oculaire ou de l'insuffisance lacrymale<sup>11</sup>.

Des complications peuvent être causées par une instabilité du film lacrymal<sup>35</sup>, une diminution du volume aqueux est souvent associé à une réduction des défenses de la surface oculaire et une augmentation de la susceptibilité aux irritations, aux allergies et aux infections de toutes sortes<sup>69</sup>.

En effet une des conséquences majeure de la réduction du volume aqueux est une diminution de la protection antibactérienne causée par la réduction des taux de lactoferrine et de lysosyme<sup>12, 33</sup>. De plus des microorganismes comme les Staphylocoques ont la capacité de produire des toxines causant des kératopathies locales superficielles.

### **3. ETIOLOGIE**

Les causes du syndrome de l'œil sec sont multiples et non exclusives.

#### **3.1 LES CAUSES PHYSIOPATHOLOGIES**

##### **3.1.1 Déficience de la phase aqueuse**

Une mauvaise qualité et/ou quantité des composants de la phase aqueuse, ainsi qu'une évaporation excessive causées par une production insuffisante des composants aqueux du film lacrymal sont la cause la plus fréquente de l'œil sec (environ 90%). La résultante du phénomène étant souvent l'apparition d'une kératoconjonctivite sèche (KCS) due principalement à la diminution de la production de larmes par les glandes lacrymales accessoires.

Mais, la diminution de la sécrétion de la phase aqueuse est également physiologique, en effet, entre 40 et 45 ans, on considère que la sécrétion diminue de 50%. Elle est également fréquente chez la femme en période de ménopause ou post-ménopause<sup>58</sup>.

L'inflammation des glandes lacrymales, cause également fréquente de cette déficience, peut être accompagnée par l'inflammation et la sécheresse d'autres membranes muqueuses et particulièrement celles de la bouche, du vagin et/ou du tractus respiratoire (comme c'est le cas pour des maladies auto-immunes comme le syndrome de Goujerot-Sjögren et la polyarthrite rhumatoïde).

Ainsi les principales conséquences de la déficience de la phase aqueuse sont<sup>58</sup>:

- l'augmentation de la viscosité des larmes
- l'augmentation de leur teneur en sel
- l'augmentation de la présence de débris muqueux et lipidiques
- la diminution du volume aqueux
- la BUT (temps de rupture du film lacrymal) rapide
- l'altération de la corné et de la conjonctive
- l'apparition possible d'une kératite filamenteuse

### 3.1.2 Déficience de la phase muqueuse

Une production insuffisante de mucus ou la production d'un mucus de mauvaise qualité la plupart du temps lié à une réduction du nombre de "*goblet cells*" de l'épithélium conjonctif<sup>36, 38, 58</sup>, gêne la répartition homogène du film lacrymal sur la surface cornéenne, le film sera très instable, irrégulier et présentera un temps de rupture du film lacrymal très rapide.

Les principales conséquences physiologiques dues à une déficience de la phase muqueuse sont:

- l'instabilité du film lacrymal
- la présence de zones sèches sur la surface cornéo-conjonctivale
- la diminution de la production de mucines
- une kératinisation de la cornée et de la conjonctive

Cette production insuffisante ou inadéquate de mucus peut être causée par de nombreux facteurs susceptibles d'endommager la conjonctive. Parmi eux on trouve les conjonctivites allergiques à répétition, les érythèmes multiformes, les trachômes sévères ou les brûlures chimiques (en particulier avec les bases), ou la présence de conservateurs dans certaines préparations ophtalmiques<sup>21, 53</sup>.

Enfin, l'altération des cellules globulaires peut également provenir d'une déficience en vitamine A, toutefois très rare dans les pays développés.

### 3.1.3 Déficience de la phase lipidique

Le mécanisme principal de cette déficience est un mauvais fonctionnement des glandes de Meibomius. L'altération des lipides par des lipases bactériennes (les lipides sont alors coupés en acide gras libres de polarité plus importante et présentent une plus grande surface active, ils se dispersent rapidement causant des zones sèches sur le film) peut aussi conduire à une telle déficience<sup>59</sup>.

La conséquence principale étant l'évaporation excessive des composés aqueux du film lacrymal et une diminution de lubrification de la surface oculaire conduisant à une rupture de la stabilité du film lacrymal.

La déficience de la phase lipidique dans la pathologie de l'œil sec est souvent associée à une affection des paupières causée par une inflammation, un traumatisme ou des cicatrices après une chirurgie palpébrale. Certains conservateurs ainsi que le port de lentilles de contact sont également responsables d'un dysfonctionnement de la couche lipidique.

Toutefois, une des causes les plus fréquente est la blépharite postérieure dans laquelle le taux d'évaporation des larmes est dix fois plus important que la

normale<sup>7, 29</sup>. Dans ce cas l'inflammation causant une irritation n'est pas seulement responsable d'une diminution de la sécrétion lipidique, mais le meibium sécrété présente une masse moléculaire anormalement basse ce qui est à l'origine de l'instabilité du film lacrymal. En effet, ce type de blépharite est assimilé à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM) qu'il soit primaire ou secondaire, hyper ou hyposécrétant. Le traitement dans ce cas se fera essentiellement sur la prise en charge du DGM par des mesures d'hygiène (application de chaleur et massage des paupières quotidien) voire si nécessaire un traitement anti-inflammatoire local associé ou non à un traitement antibiotique local ou systémique<sup>44</sup>.

Un déficit hormonal en androgène (dû à la ménopause ou à des traitements médicamenteux) provoque un dysfonctionnement des glandes de Meibomius entraînant une diminution de la sécrétion des lipides créant une instabilité du film lacrymal. Les androgènes jouent un rôle fondamental dans les dysfonctionnements des glandes de Meibomius car ils ont pour organes cibles ces glandes où il existe des récepteurs aux androgènes dans les noyaux des cellules glandulaires épithéliales <sup>44</sup>. Les œstrogènes quant à eux antagonisent les fonctions de la glande de Meibomius et favorisent donc le développement de syndrômes secs<sup>7, 18, 21, 67</sup>.

### 3.1.4 Déficience de l'épithélium cornéen

Les altérations morphologiques de l'épithélium cornéen affectent la stabilité du film lacrymal. Des infections, ulcérations ou traumatismes de la cornée peuvent endommager les microvillosités causant ainsi des zones sèches.

Les traumatismes de la cornée résultent également de l'exposition à des produits chimiques ou de l'imprégnation par des molécules médicamenteuses (cas des anesthésies générales).

### 3.1.5 Déficiences des paupières ou des canaux lacrymaux

Parce que les paupières jouent un rôle important dans la distribution du film lacrymal, le maintien de l'humidité et de l'intégrité de la surface oculaire et dans l'effet de lavage de la surface oculaire, un clignement anormal des paupières ou un

défaut anatomique interférant avec la fermeture complète de la paupière lors du clignement peut aboutir à une sécheresse de la surface oculaire. Par exemple, lors de tâches demandant une certaine concentration, la fréquence des clignements de paupière diminue, l'évaporation du film lacrymal est donc plus importante. Lorsque la fréquence de clignement des paupières est trop diminuée, le temps d'exposition peut excéder le BUT favorisant la formation d'une ou plusieurs zones sèches sur la surface cornéenne<sup>58, 61</sup>.

Ainsi, l'œil étant en permanence agressé par des facteurs traumatiques (UV, Bactéries, frottement...) les cellules de l'épithélium réagissent et sécrètent des facteurs de l'inflammation qui s'accumulent dans les larmes. En cas de diminution de l'effet de lavage des larmes, les concentrations en médiateurs de l'inflammation et en particulier d'Il-1 $\beta$  augmentent. Il en résulte des altérations des cellules cornéo-conjonctivales et des perturbations de la sensibilité induisant une sécheresse. Il s'établit alors un cercle vicieux auto-aggravant<sup>18</sup>.

De même un canal excréteur trop large facilite la perte de liquide pouvant ainsi conduire à un syndrome sec.

En vérité il existe de nombreuses déficiences physiopathologiques à l'origine de sécheresses oculaires. Il s'agit souvent de déficiences multiples<sup>36</sup> et associées, comme dans le syndrome de Goujerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, l'alacrymie congénitale ou l'hypolacrémie sénile. Enfin, les lésions des glandes et canaux lacrymaux (dont celles de la sarcoïdose) ainsi que l'atteinte de la V<sup>ème</sup> et VII<sup>ème</sup> paires crâniennes sont les autres causes à évoquer.

Le National Eye Institute américain a établi une classification physiopathologique distinguant deux catégories principales de syndromes oculaires secs selon qu'il s'agisse d'une déficience aqueuse ou d'une évaporation excessive<sup>21</sup> (cf AnnexeII).

### 3.2 CAUSES ENVIRONNEMENTALES, ALLERGIES

L'œil étant en contact permanent avec le monde extérieur, l'environnement immédiat joue un rôle certain dans l'apparition de gênes liées à un syndrome sec.



Un temps sec, des températures froides et l'air climatisé interfèrent dans la lubrification de la surface oculaire. De même, la fumée de cigarettes, la pollution et l'ozone génèrent des micro particules irritantes. Enfin, l'exposition chronique à certains produits chimiques, sont autant de facteurs susceptibles de modifier l'équilibre production/distribution du film lacrymal et sont responsables de l'augmentation marquée du syndrome sec dans ces dernières années<sup>9</sup>.

L'induction d'un syndrome sec à la suite d'une conjonctivite allergique est fréquente. L'allergie entraîne une stimulation chronique ou régulièrement réactivée du système immunitaire local par la libération de cytokines cytotoxiques perturbant directement la qualité du film lacrymal dans ses phases mucinique et lipidique.

Il est souvent difficile de faire la part des choses entre l'inflammation allergique et la sécheresse fonctionnelle secondaire; en effet, certaines formes cliniques d'allergies conjonctivales peu inflammatoires se manifestent par des signes subjectifs intenses et un BUT très altéré. Il s'agit en fait de syndromes secs secondaires à la perte des cellules à mucus par les réaction inflammatoires locales. La plupart du temps l'arrêt du traitement anti-allergique souvent inefficace dans ces cas (en particulier si on note la présence de conservateurs) et l'instauration d'un traitement par des larmes artificielles et/ou des gels en évitant les conservateurs est suffisant pour traiter ces patients.

### 3.3 CAUSES INFECTIEUSES

Une kératoconjonctivite virale, ou les suites d'une conjonctivite aiguë ainsi que les blépharites postérieures et l'acnée rosacée sont des causes très fréquentes de sécheresses oculaires qualitatives avec des composantes infectieuses et inflammatoires. Ces affections entraînent un dysfonctionnement des glandes de Meibomius qui perturbe la composition de la phase lipidique du film lacrymal et augmente le taux d'évaporation des larmes<sup>7, 21, 28</sup>.

En outre, le mauvais fonctionnement meibomien et la mauvaise évacuation des sécrétions lipidiques anormalement épaisses et visqueuses, favorisent les surinfections bactériennes de la base des cils. Les staphylocoques vont également

modifier la composition en acides gras des glandes de Meibomius et aggraver le phénomène en libérant des toxines souvent responsables de lésions cornéennes du bord palpébral<sup>6</sup>. Dans ces cas, un traitement local ou systémique de l'infection et/ou de l'inflammation associé à des mesures d'hygiène comme l'utilisation de compresse chaude et le massage des paupières permet d'enrayer le mécanisme causal de la sécheresse oculaire<sup>29</sup>.

### 3.4 CAUSES INFLAMMATOIRES

Quel qu'en soit le mécanisme initial, notamment hormonal, le dessèchement chronique de la surface oculaire entraîne une stimulation nerveuse permanente destinée à déclencher les mécanismes de régulation et de réparation. Ces stimuli neurogènes entraînent la libération de cytokines inflammatoires dans le film lacrymal, les glandes lacrymales et la conjonctive<sup>6</sup>. Dans un œil sain les larmes contiennent des précurseurs d'IL1 $\beta$  qui restent biologiquement inactifs à la surface oculaire et qui dans certaines circonstances se transforment en forme active; de plus les cellules épithéliales peuvent sécréter par elle-même les IL1 $\alpha$ , IL6 et IL8 et le TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor). Dans un syndrome oculaire sec, on remarque la présence des formes activées d'IL1 en particulier de type bêta qui semble jouer un rôle dans les altérations de surfaces<sup>65</sup>.

Ainsi, l'infiltration inflammatoire chronique, primitive ou secondaire de la conjonctive entraîne des phénomènes cytotoxiques. Ces réactions inflammatoires de la surface oculaire aboutissent à une destruction progressive des glandes lacrymales, puis de l'épithélium conjonctival, notamment des mucocytes.

La perte d'imprégnation androgénique après la ménopause peut favoriser à la fois la sécheresse et la stimulation inflammatoire, en raison des propriétés immunosuppressives des androgènes impliqués dans la régulation lacrymale.

Qu'il s'agisse donc d'une authentique maladie auto-immune ou d'une simple atrophie post-ménopausique des glandes lacrymales, une réaction inflammatoire locale est présente au sein de la surface oculaire. Des études immunologiques montrent en effet la présence d'une inflammation conjonctivale dans les deux-tiers

des sécheresses oculaires<sup>6</sup>. L'inflammation peut soit pré-exister et induire la sécheresse, soit s'y associer, soit encore apparaître à la suite de traitements allergisants.

### 3.5 CAUSES METABOLIQUES

Le diabète de type I serait responsable d'une déstabilisation du film lacrymal et d'altérations de la surface oculaire. L'augmentation du glucose dans les larmes en serait en partie la cause. Chez les diabétique on a noté une gêne fonctionnelle plus importante, un BUT diminué de moitié, des anomalies cytologiques plus marquées en impression conjonctivale. L'hyperosmolarité semble de plus être corrélée à l'importance de ces atteintes, or l'hyperosmolarité est étroitement liée à la concentration en glucose des larmes<sup>18</sup>.

### 3.6 CAUSES IATROGENES

De nombreux principes actifs contenus dans certains médicaments sont responsables d'une modification de la production de larmes entraînant au long cours un syndrome sec . On peut citer parmi ceux-ci les agents parasympatholytiques, les neuroleptiques et le fluor ou encore certains anti-hypertenseurs (clonidine, prazosine, propanolol, méthyldopa), antidépresseurs (tricycliques et IMAO), certains antihistaminiques, des anti-androgènes. Enfin, des concentrations basses en œstrogènes sont le plus souvent à l'origine d'une production insuffisante de la phase aqueuse du film lipidique.

De même, la production de mucus est influencée par de nombreuses substances telles les agonistes cholinergiques, l'EGF, certaines cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron gamma, l'hydrocortisone et les rétinoïdes. En revanche, les œstrogènes et la progestérone ne semblent avoir aucun effet sur la phase muqueuse du film lacrymal<sup>18</sup>.

Enfin l'utilisation d'isotrétinoïne par voie orale dans le traitement de certaines affections dermatologiques est responsable d'une inflammation oculaire pluri-factorielle. Elle s'exprime par une atteinte majeure de la phase lipidique (par la diminution de la teneur en lipide d'environ 70 % secondaire à l'atrophie des glandes

de Meibomius), ce qui favorise l'évaporation de la phase aqueuse. D'autre part, cette inflammation est la conséquence d'une élévation de la colonisation de la conjonctive par des staphylocoques dorés responsables d'une infection bactérienne associée. Enfin, l'inflammation est également à l'origine des troubles de la kératinisation de l'épithélium conjonctival<sup>55</sup>.

### 3.7 CAUSES EXTERNES

L'intolérance du port de lentille de contact peut également être un des symptômes de l'œil sec. Bien souvent, un patient présentant un syndrome sec léger à modéré peut totalement ignorer ces symptômes jusqu'au jour où il va porter des lentilles de contact. En effet, la lentille repose normalement au dessus du film lacrymal, si celui-ci est insuffisant, la lentille va venir frotter la surface de l'œil entraînant irritations et rougeurs. De plus, le placement de la lentille sur la surface oculaire peut déséquilibrer la délicate balance entre la production et la distribution du film lacrymal, causant ainsi l'intolérance à la lentille<sup>61</sup>. Il semble que les lentilles souples ne soient pas en cause car par leur propriété à absorber les liquides elles permettent de maintenir une humidité résiduelle à la surface de l'œil en agissant comme un bandeau protégeant la cornée.

La kératectomie photoréfractive (PKR) et autres chirurgies réfractives comme le LASIK (Laser Intrastomal Keratomileusis) sont souvent responsables soit d'une aggravation d'un syndrome sec préexistant, soit d'une induction de la pathologie due à l'intervention elle-même, qui lorsque c'est le cas est de bon pronostic quant à son évolution<sup>2</sup>.

Le travail sur écran est également une des causes de l'apparition d'un syndrome sec, en particulier chez les individus jeunes appartenant à la population active.

En effet on sait par exemple qu'après 3 ou 4 heures de travail sur un écran cathodique, la fréquence de clignement peut diminuer de moitié, d'où l'apparition d'un syndrome sec.

#### 4. LE SYNDROME DE L'ÉCRAN DE VISUALISATION

Les nouvelles technologies ont révolutionnées les habitudes de travail et les modes de vie, en entrant dans l'ère de l'informatique les ophtalmologistes sont confrontés à une nouvelle population de patients présentant des symptômes évocateurs de sécheresse oculaire.

Le syndrome de l'écran de visualisation est caractérisé par de multiples symptômes visuels allant de la simple fatigue oculaire (65% des cas) à l'apparition d'une photophobie ou d'images résiduelles<sup>63</sup>.

Salibello en 1995 dans une analyse démographique portant sur 324 patients estime que jusqu'à 88% des travailleurs sur écran présentent des symptômes visuels et va même jusqu'à définir un profil type de l'utilisateur "symptomatique" d'écran de visualisation qui est une femme d'environ 38 ans, légèrement myope travaillant sur écran 5 heures par jour depuis 3 à 5 ans.

L'association de ce syndrome à celui de l'œil sec est évident. En 1993 Toda et Coll<sup>69</sup> montrent que la fatigue oculaire est un des principaux symptômes de l'œil sec et qu'inversement, l'œil sec est la cause sous-jacente la plus fréquente de la fatigue oculaire. Ils démontrent également que chez les patients atteints de sécheresse oculaire, le travail sur écran exacerbe la fatigue oculaire et que chez les travailleurs présentant une fatigue oculaire liée au travail sur écran, 51,4% d'entre eux présentent un œil sec diagnostiqué cliniquement avec une symptomatologie associée.

Il existe deux causes majeures propres à la nature même du travail sur écran entraînant un syndrome sec:

- ✓ la position des yeux par rapport à l'écran entraîne une augmentation de l'ouverture de la fente palpébrale donc une plus grande exposition de la surface oculaire<sup>72</sup>. En effet, plus l'axe visuel est orienté vers le haut plus la fente palpébrale est élargie.

L'évaporation des larmes étant proportionnelle à la surface exposée, elle est 3 à 4 fois plus importante lorsque le sujet regarde vers le haut, que lorsqu'il regarde vers

le bas. Ceci est dû à l'amincissement des couches lipidiques et muciniques du film lacrymal lors de l'augmentation de l'ouverture de la fente palpébrale ce qui entraîne une plus grande instabilité lacrymale et une plus grande tension de surface, par conséquent une plus grande évaporation et donc un risque de sécheresse oculaire accru<sup>48</sup>.

✓ la fixation prolongée de l'écran raréfie la fréquence du clignement palpébral<sup>54</sup>, l'hypocliement aboutit alors à une diminution de l'expression des lipides méibomiens et, par conséquent à un amincissement de la couche lipidique du film lacrymal<sup>18</sup>.

La fréquence normale des clignements chez l'adulte est de 12 à 20 clignements par minutes<sup>27</sup>. D'autre part, on retrouve chez les sujets normaux une corrélation significative entre l'intervalle entre les clignements et le temps de rupture du film lacrymal (B.U.T)<sup>57</sup>. Ainsi, plus le B.U.T est élevé, plus l'intervalle entre les clignements diminue. A l'inverse, en cas de syndrome de Goujerot-Sjögren, le B.U.T est faible et la fréquence de clignement est élevée. Or les clignements sont indispensables à l'étalement des trois couches du film lacrymal. Entre chaque clignement le film lacrymal s'amincit progressivement et de petits points de sécheresse apparaissent sur la cornée et la conjonctive traduisant la rupture du film lacrymal.

Ces deux phénomènes conjoints entraînent (cf Figure 5) un dessèchement de la surface oculaire en l'absence de syndrome sec avéré et favorise la décompensation d'un œil sec préexistant.



Figure 5: le syndrome de l'écran de visualisation

## **5. LE SYNDROME DE GOUJEROT-SJÖGREN**

Il s'agit d'une véritable maladie auto-immune d'étiologie inconnue caractérisée par une sécheresse buccale, oculaire et muqueuse souvent associé à des troubles rhumatologiques et des manifestations dysimmunitaires.

La symptomatologie est liée au tarissement des sécrétions exocrines évoluant par poussées, parfois précédé d'inflammation glandulaire.

Le syndrome de Goujerot-Sjögren est une des formes les plus caractéristiques de sécheresse oculaire inflammatoire, quoique peut fréquent. Cette maladie touche la glande lacrymale aboutissant à sa fibrose, mais également l'ensemble de la surface conjonctivale qui baigne dans un milieu riche en médiateurs inflammatoires.

L'activation locale du système immunitaire entraîne une infiltration de la conjonctive par des cellules inflammatoires et modifie directement le métabolisme des cellules épithéliales. Il apparaît que c'est l'inflammation généralisée de la surface oculaire qui fait la gravité du syndrome sec plus que le simple déficit de la glande lacrymale principale<sup>6</sup>.

Parfois précédée d'une phase d'hypertrophie des glandes lacrymales et d'hypersécrétion, la sécheresse oculaire se traduit par une impression de corps étrangers ou de brûlures oculaires, un prurit ou une kératoconjonctivite sèche répétée et éventuellement compliquée. Cette xérophtalmie est mise en évidence par un test de Schirmer positif dont la zone de papier buvard humide est inférieure à 1 cm. De plus le test au rose de Bengale permet de visualiser les ulcérations débutantes de la conjonctive et de la cornée.

## **6. METHODES DIAGNOSTIQUES D'INVESTIGATION DU FILM LACRYMAL<sup>46</sup>**

De nombreux outils diagnostiques (cf Annexe I) existent mais aucun d'entre eux ne possèdent tous les avantages, facilité d'exécution, précision et la fiabilité du diagnostic atteint. Une combinaison de ces tests ainsi que l'utilisation d'un questionnaire tel celui de Mc Monnies permet d'arriver à un diagnostique juste.

## 6.1 TESTS EVALUANT LA QUANTITE DE LARME PRODUITES

### 6.1.1 Tests de Schirmer

Les tests de Schirmer I et II, avec ou sans anesthésie locale sont utilisés pour évaluer l'intensité de la fabrication des larmes et sa quantité <sup>49</sup>. Le Schirmer I se pratique sans anesthésie locale, il permet d'évaluer l'ensemble de la sécrétion basale (glandes lacrymales accessoires) et réflexe (glande lacrymale principale) tandis que le Schirmer II se fait sous anesthésie et évalue uniquement la sécrétion de base.

La méthode consiste à insérer dans l'angle interne de la paupière (cf schéma) une bande de papier buvard d'environ 5 mm de large et 35 mm de long pendant 5 minutes. Parfois un tampon de coton peut être inséré dans le nez afin de déclencher un réflexe lacrymal.

La longueur de papier buvard humidifié par les larmes est ensuite mesurée.

Une longueur d'au moins 8 mm est considérée comme normale.

Des précautions doivent être prises, aucun collyre ou solution de larmes artificielles ne doit être utilisé pendant 24 heures avant l'essai, de même que les lentilles de contact doivent être retirées.

Cette méthode a toutefois ces limites:

- elle reste très approximative, en particulier pour les syndromes légers à modérés
- elle permet de diagnostiquer un syndrome sec dû à une déficience aqueuse mais ne peut en évaluer la cause.

### 6.1.2 Evaluation du ménisque lacrymal

L'épaisseur du ménisque lacrymal est évalué par un examen biomicroscopique avant et après instillation de fluorescéine<sup>39</sup>. Une épaisseur de 0,5 à 0,6 mm est considérée comme normale. Une diminution ou l'absence de ménisque lacrymal est une indication d'une déficience aqueuse.

Il existe d'autres tests (cf annexe I) qui permettent d'évaluer la quantité de larmes produites:

- ✓ test de Schirmer II (test d'irritation)
- ✓ Test du fil de Cotton



- ✓ Mesure du volume de larmes
- ✓ Temps d'équilibration lacrymal
- ✓ Occlusion "punctal" temporaire

## 6.2 TESTS EVALUANT LA STABILITE DU FILM LACRYMAL

### 6.2.1 Le temps de rupture du film lacrymal (B.U.T)

Il permet d'estimer la rapidité de rupture du film lacrymal suivant un clignement<sup>37, 38</sup>. Un B.U.T (break-up tear time test) normal est compris entre 15 et 20 secondes, à moins de 10 secondes il indique une anomalie de stabilité du film lacrymal. Une contamination lipidique de la couche muqueuse diminue la tension de surface et élimine la portion aqueuse du film dans cette zone. Une diminution du B.U.T indique généralement une déficience de la phase muqueuse.

### 6.2.2 Tests de concentration en Lactoferrine: LactoPlate<sup>®</sup>, LactoCard<sup>®</sup>

Le test Lactoplate<sup>®</sup> estime la production de lactoferrine par la glande lacrymale par une technique d'immunodiffusion radiale<sup>33</sup>. Le test LactoCard<sup>®</sup> mesure la quantité de lactoferrine dans les larmes, il prend environ 10 à 15 minutes contre trois jours pour le LactoPlate<sup>®</sup>.

Une concentration de lactoferrine dans les larmes inférieure à 0,9 mg/ml est considérée comme un élément diagnostique d'œil sec.

- Test de diffusion radiale du Lysozyme: Quantiplate<sup>®</sup>:

Ce test estime le taux de lysozyme présent dans les larmes. Il est considéré comme plus sensible pour l'évaluation de la fonction lacrymale qu'un test de Schirmer.

## 6.3 TESTS EVALUANT L'INTEGRITE DE LA SURFACE CORNEO-CONJONCTIVALE

### 6.3.1 Test à la Fluorescéine

Après l'instillation de fluorescéine on observe le taux de dilution des composants aqueux du film lacrymal grâce à un éclairage filtré au cobalt<sup>46, 49, 50</sup>.

La fluorescéine pénètre dans les espaces intercellulaires et va teinter toutes les irrégularités de la surface épithéliale, les zones affectées vont concentrer le colorant, on verra donc des tâches distinctes grâce à l'éclairage spécifique.

Ce test manque toutefois de spécificité .

### 6.3.2 Test au rose de Bengale

Certainement le plus utile des tests permettant d'identifier un syndrome sec.

L'instillation de rose de Bengale permet de mettre en évidence des changements de la surface associés à une insuffisance de production de larmes et de visualiser les zones sèches de la conjonctive et de la cornée après un examen à la lampe à fente<sup>61</sup>. Ce test est un marqueur de la souffrance cellulaire.

Le score de Van Bijsterveld associé va apprécier l'intensité du marquage par le colorant en considérant chaque secteur (nasal, temporal et cornéen) pour lui attribuer un score de 0 à 3 et donne un score final sur 9. Un score minimum de zéro indique que le colorant n'a fait aucune tâche donc que la surface oculaire est parfaitement intacte. Un score maximum de 9 indique de nombreuses tâches de Rose de Bengale, témoignant d'une atteinte sévère.

D'autres tests de coloration existent (vert de Lissamine et rouge phénol) ils permettent d'objectiver les mêmes phénomènes:

Mais, malgré l'évolution de la compréhension des facteurs de pathogénicité impliqués dans le syndrome sec oculaire, il existe un manque évident de consensus en ce qui concerne les points suivants<sup>11</sup>:

- les critères diagnostiques
- la classification des syndromes et leur niveau de gravité
- l'intérêt objectif et l'interprétation des trop nombreux tests diagnostiques

Il y aurait donc besoin de standardiser la terminologie de ces syndromes et des tests dans le but d'améliorer l'utilité et l'interprétation des investigations cliniques et épidémiologiques encore trop peu nombreuses et d'optimiser le diagnostic final qui en dépend.

## B. LES TRAITEMENTS

### I. TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS

On l'a vu, les affections de la surfaces oculaires comptent parmi les plus fréquentes et les plus banales pathologies ophtalmiques. 15 % des sujets de 65 ans et plus souffrent de sécheresse oculaire et 10% prennent régulièrement des traitements substitutifs<sup>6, 7</sup>. Ces traitements basés sur l'apport au long cours de substituts lacrymaux doivent, selon les cas: soulager l'irritation oculaire, assurer la formation d'un film fonctionnel et préserver l'acuité visuelle, augmenter le volume des larmes, remplacer la couche de mucine déficiente et stabiliser le film lacrymal<sup>17, 59, 61</sup>.

De plus, faute d'un traitement étiologique de fond, l'efficacité des traitements substitutifs est bien souvent partielle. Bien pire, on peut aggraver la symptomatologie en prescrivant des collyres mal adaptés, inefficaces voire toxiques (en cas d'allergie à un conservateur par exemple).

Cependant, plusieurs découvertes fondamentales ont permis en quelques années d'améliorer la prise en charge des syndromes secs oculaires:

- une meilleure connaissance des mécanismes contribuant à l'altération du film lacrymal
- la suppression progressive des conservateurs nocifs pour le film lacrymal et pour les cellules oculaires
- un nouveau regard sur ces syndromes considérés désormais comme de véritables maladies inflammatoires permettent d'espérer un traitement étiologique et non plus seulement substitutif.

Quel que soit le traitement substitutif choisi il s'inscrit dans une des trois possibilités suivantes<sup>61</sup>:

- ✓ remplacer les larmes naturelles:

Pour cela une solution de "larmes artificielles" peut être efficace. Ces solutions sont disponibles avec ou sans conservateurs. Les solutions sans conservateurs sont recommandées pour les patients pouvant présenter une allergie à ces

produits, ou pour ceux nécessitant une utilisation importante et pluri-journalière de ces collyres. En effet, pour ces derniers, l'accumulation des prises entraîne une forte dose de conservateurs, ce qui représente un risque de toxicité cellulaire et donc d'aggravation des symptômes.

Enfin, compte tenu de la nature même du syndrome, il est important de remédier à l'inconvénient majeur des collyres en solution, à savoir leur durée d'action limitée (5 à 6 minutes environ) conduisant à de fréquentes instillations afin de prolonger le temps d'action de leurs principes actifs.

✓ accroître les larmes naturelles:

Pour cela des solutions plus techniques, destinées à augmenter le temps de rémanence des collyres doivent être employées. De telles formulations jouent le plus souvent sur l'augmentation de la viscosité qui permettent une augmentation du temps de contact du produit avec la surface oculaire, et par conséquent une meilleure lubrification conduisant à une protection plus efficace. L'augmentation de la viscosité est le plus souvent obtenue en faisant appel à des polymères hydrophiles constitués de macromolécules gonflants au contact de l'eau (utilisées seules ou en association) et qui constituent de ce fait le principe actif même de certains collyres ou gels ophtalmiques les contenant<sup>17</sup>.

✓ retenir les larmes naturelles

Pour cela, il est nécessaire d'enrayer la perte de liquide en bouchant les canalicules de manière ponctuelle ou définitive, soit par l'insertion de bouchons lacrymaux, soit par une technique chirurgicale ou laser, obturant définitivement ce canal de drainage.

Ces dernières années ont vu l'avènement d'une voie thérapeutique qui envisage de traiter les pathologies associées<sup>7, 29, 32, 44</sup>. En effet, le syndrome de l'œil sec est souvent secondaire à une pathologie déjà préexistante souvent inflammatoire, allergique ou infectieuse comme par exemple la blépharite postérieure chronique. Le traitement de ces pathologies associées suffit bien souvent à soulager les patients,

voire à évacuer complètement le problème si la gravité de la sécheresse n'est pas irréversible. Pour les affections palpébrales associées comme les blépharites, acnée rosacée etc.. des mesures d'hygiène quotidienne (chaleur, massage des paupières) associées à un traitement anti-inflammatoire local et/ou un traitement antibiotique (tétracyclines) local ou systémique, en plus du traitement lacrymal substitutif bref, améliorent notablement l'état des patients. Il s'agit également de prévention en privilégiant les traitements exempts de conservateurs.

### **1.FORMULATION DE TOPIQUES**

L'administration topique est la voie la plus pratique et la plus fréquente d'utilisation des préparations à usage ophtalmique et des substituts lacrymaux en particulier. Les formulations topiques peuvent être classées en trois catégories majeures<sup>26</sup>:

- les solutions : 68%
- les gels et pommades : 23%
- les suspensions : 7%
- les 2% restants représentent diverses autres formulations comme les inserts, les sprays etc...

La vocation des substituts lacrymaux dans le traitement de la sécheresse oculaire est de soulager l'irritation oculaire en permettant la formation d'un film lacrymal, certes de moindre qualité mais assurant au moins une partie de ses fonctions protectrice et nutritive. Ils permettent également de lisser la surface cornéenne <sup>41</sup>. En plus de reproduire voire d'améliorer le processus lacrymal naturel. Les substituts lacrymaux doivent pouvoir incorporer des additifs thérapeutiques permettant de traiter les affections primaires ou secondaires à la sécheresse oculaire<sup>47</sup>.

#### **1.1 FACTEURS INFLUENCANTS LA FORMULATION**

L'œil étant un des organes les plus sensible du corps humain, la formulation et le développement de substituts lacrymaux topiques sont conditionnés par le mode d'action, le confort et l'efficacité des produits qui dépendent eux-mêmes de

nombreux facteurs : choix de la molécule active, pH, osmolarité, ajouts d'additifs (tampons, conservateurs), viscosité, temps de contact avec la surface cornéo-conjonctivale et enfin mucoadhésivité. Ainsi, un traitement efficace requiert la pénétration du principe actif à travers la cornée. Or, un des inconvénients majeurs de l'utilisation de solution ou de suspension aqueuse est leur élimination rapide du fait

- des mécanismes physiologiques protecteurs: drainage des larmes et leurs turnover
- des facteurs physico-chimiques des formulations: tension de surface, viscosité, constante d'ionisation par rapport à la perméabilité de la surface cornéo-conjonctivale

La conséquence étant une biodisponibilité faible (souvent moins de 1% de la dose administrée) de ces produits. Pour minimiser la perte de principe actif, une pénétration rapide et/ou un temps de résidence augmenté du produit est nécessaire. Mais de part la nature biphasique de la cornée, le produit doit présenter des propriétés à la fois hydrophile et lipophile.

Parmi les facteurs essentiels conditionnant la formulation des topiques utilisés comme substituts lacrymaux dans le traitement de l'œil sec on étudiera plus précisément:

#### 1.1.1 La tension de surface

Les propriétés du film lacrymal sont gouvernées par des forces qu'il est nécessaire de comprendre afin de formuler des substituts dont le comportement se rapproche le plus de celui du film naturel qu'il sont amenés à suppléer<sup>58</sup>.

Lorsque deux phases (liquide/solide par exemple) sont en contact, il existe une région de transition entre ces deux phases appelée l'interface. Les molécules situées dans cette région sont soumises à des forces d'attraction égales dans toutes les directions. Par conséquent, la surface d'un liquide tend à se contracter spontanément en réponse à la force d'attraction interne exercée sur les molécules de la surface par des molécules présentes dans la solution. Une gouttelette de liquide d'un volume donné tend par conséquent à atteindre sa plus petite forme.

Ainsi, alors que la tension de surface de l'eau est de 70.85 dynes/cm et que la tension de surface critique de l'épithélium cornéen est de 28 dynes/cm, l'eau sur la surface oculaire va prendre la forme d'une goutte.

Les glycoprotéines et autres macromolécules surfactantes présentes dans les larmes diminuent la tension de surface de l'eau jusqu'à environ 38 dynes/cm alors que les mucines de la surface cornéenne vont augmenter la tension de surface critique jusqu'à 38 dynes/cm . Par conséquent, pour qu'une solution hydrique "mouille" une surface lipidique et forme un film, la tension interfaciale entre les deux phases doit être plus basse que la tension de surface de la surface de chacune des deux solutions. Plus l'adhérence entre les deux surface est forte, plus le film produit sera stable. Le même principe s'applique au film lacrymal et gouverne sa stabilité et son intégrité.

La mesure de la tension de surface et de l'angle de contact constitue la base des tests pour les substituts lacrymaux. La capacité des surfactants adsorbés à favoriser le mouillage de la surface cornéo-conjonctivale est une des caractéristiques les plus importantes dans la formulation de substituts lacrymaux. Cette caractéristique peut être quantifiée par la mesure de l'angle de contact entre la solution à tester et la surface de la cornée en comparaison à la mesure de l'angle de contact d'une solution saline (l'angle de contact optimum étant de zéro).

Une relation appropriée doit exister entre la tension de surface de la solution de larmes artificielles et la tension critique de surface de la cornée afin que les molécules puissent s'adsorber sur la cornée. De plus, la complexité de la stabilité de ces solutions sur la surface oculaire ne dépend pas que de leurs propriétés de mouillabilité, mais elle reflète aussi leur capacité à s'adsorber et se résorber sur la surface cornéo-conjonctivale<sup>26, 47</sup>.

Les macromolécules utilisées dans la formulation des substituts lacrymaux agissent comme des surfactants en réduisant la tension de surface. Ainsi, des mesures de la tension de surface de différents polymères comme les éthers de cellulose ou celui de

la PVA ont montré des similarités dans leur activité de surface en particulier une tension de surface plus basse que celle de la mucine de la surface cornéo-épithéliale.

L'adhésivité augmente avec l'accroissement de la densité des charges et la simplification de la structure polymérique. Ainsi, les polymères anioniques ont une meilleure bio adhésivité que les composés cationiques, en particulier à des pH compris entre 5 et 6.

### 1.1.2 Le pH

Le pH des larmes est d'environ 7,4 et est régulé principalement par les ions bicarbonates dissous dans la phase aqueuse. Cependant la présence de protéines, de phosphates, d'ammonium et autres substances peuvent également l'influencer.

Le pH dépend aussi de la durée de fermeture des paupières; en effet, il devient acide lorsque les paupières sont closes à cause du dioxyde de carbone piégé par les larmes et retrouvent des valeurs normales quand le CO<sub>2</sub> s'évapore lors de l'étalement du film sur la surface oculaire<sup>47</sup>.

La capacité tampon des larmes naturelles est très limitée, un clignement réflexe ou une sécrétion réflexe peuvent conduire à des changements drastiques du pH oculaire et/ou de la restauration à un pH normal.

Dans un syndrome sec il est donc préférable de formuler des solutions de pH légèrement alcalin plutôt qu'isotonique ou acide afin de faciliter la tolérance du produit et donc l'observance du traitement. Quoi qu'il en soit, le pH de la formulation doit être convenablement ajusté au moins pour une des raisons suivantes:

- un meilleur confort:

La cornée in vitro peut supporter des valeurs de pH comprises entre 6,5 et 8,5. De trop grande variation par rapport à la neutralité peuvent causer des dommages aux cellules épithéliales, entraînant une irritation et un inconfort oculaire.

- stabiliser la formulation:

Dans certains cas le principe actif n'est pas stable à un pH donné, il est donc nécessaire d'utiliser des tampons qui vont permettre de maintenir sa stabilité pendant le temps d'action donné du produit. Exemple: les solutions à base de



pilocarpine sont tamponnées à un pH 5 pour éviter la dégradation en acide pilocarpique et une acidification trop importante de la solution.

- augmenter la solubilité d'une molécule:

Si la concentration active d'une molécule est trop basse du fait de sa faible solubilité, la biodisponibilité du produit dans les tissus en sera affectée et l'effet attendu sera médiocre. La plupart des molécules possèdent un profil pH/solubilité. Une activité thérapeutique maximale peut être obtenue en formulant au pH de solubilité maximum.

- favoriser l'absorption de la molécule active:

L'épithélium étant moins perméable aux molécules ionisées, en jouant sur le pH on modifie le point isoélectrique des molécules et on peut donc faciliter leur absorption.

### 1.1.3 Le comportement rhéologique

#### a) Les agents Newtoniens

Ce sont des produits dont la viscosité n'est pas influencée par les forces de cisaillement exercées sur le film lacrymal lors du clignement palpébral et des saccades oculaires. En pratique, cela signifie qu'en cas de viscosité élevée (utile pour augmenter le temps de rétention), leur utilisation est limitée par la survenue de symptômes liés à l'apparition d'une résistance visqueuse du film lors de mouvements physiologiques. La concentration d'utilisation de ces produits est donc limitée. Ces agents sont principalement des polymères dérivés de cellulose.

#### b) Les agents non Newtoniens

Ces produits ont une capacité à diminuer "la résistance visqueuse" lors du clignement ou des saccades, ce qui autorise leur utilisation à une plus forte concentration. Ceci permet l'obtention d'un film lacrymal épais et stable avec un temps de résidence du produit satisfaisant ainsi qu'une bonne tolérance. Ces agents sont principalement: les dérivés polyvinyliques, les carbomères et l'acide hyaluronique.

#### 1.1.4 L'Osmolarité et la pression osmotique

L'osmolarité du film lacrymal est principalement régulée par les électrolytes et notamment le sodium, le potassium et les ions chlorures. L'osmolarité des larmes est comprise entre 300 et 310 milliosmoles par Kg en fonction des variations diurnes et peut augmenter jusqu'à 340 chez les patients souffrant de kératoconjonctivite sèche ou chez les porteurs de lentilles de contact après 40 ans.

Les substituts isotoniques sont les plus courants et servent simplement à maintenir l'osmolarité normale du film lacrymal. L'ajout de molécules comme le chlorure de sodium ou de potassium, des sels tampons, le dextrose ou le mannitol peuvent être utilisés pour modifier l'osmolarité des formulations et en particulier pour les rendre isotoniques<sup>26</sup>.

L'instillation d'une solution hypotonique résulte en une diminution de la perméabilité de l'épithélium, et inversement pour les solutions hypertoniques.

Toutefois, les solutions légèrement hypotoniques sont préférées car dans les syndromes secs le film lacrymal est le plus souvent hypertonique (en particulier dans les cas les plus sévères), mais leur temps de contact avec la surface oculaire est réduit. Le retour à une osmolarité normale après instillation d'une solution hypotonique est compris entre 1 et 2 minutes.

De façon générale les solutions hypotoniques (dans des limites tolérables de 150 mOsmol/Kg) sont les mieux tolérées, en dessous, une irritation oculaire est souvent observée<sup>26, 47, 58</sup>.

La pression oncotique quant à elle, est la fraction de la pression osmotique due à la présence de macromolécules. Ainsi, une autre façon de faire varier l'osmolarité est de jouer sur la concentration de molécules de forte masse moléculaire comme les polymères synthétiques, les dérivés de cellulose ou les carbomères. Cependant, l'ajout de forte concentration de polymères est nécessaire pour faire varier la pression osmotique et cela produit des solutions de très fortes viscosités<sup>47</sup>.

### 1.1.5 La viscosité et la lubrification

La lubrification consiste à créer une couche de basse viscosité entre deux surfaces afin de faciliter leur glissement l'une par rapport à l'autre. Augmenter la "lubrifiante" d'une solution de larmes artificielles a pour but de diminuer la gêne due aux frictions lors du clignement palpébral. N'importe quel fluide possède un effet lubrifiant, mais les molécules les plus intéressantes sont celles présentant une viscosité faible à modérée.

La viscosité d'une solution est relative aux frictions internes d'un fluide; elle permet de stabiliser le film sur la surface oculaire et de diminuer l'effet de drainage en augmentant la rémanence du produit. On la mesure en centipoise c(P). La viscosité normale des larmes naturelles est de 0,9 cP. Un collyre présentant une mesure inférieure est considéré comme hyper-visqueux à cause de l'augmentation de résistance à l'élimination du film lors du clignement palpébral par rapport à la normale. Les molécules présentant un comportement visqueux important sont aussi souvent celles qui possèdent une bonne capacité surfactante et bio-adhésive. La viscosité optimale pour des solutions ophtalmiques serait comprise entre 12 et 15 cP.

La plupart des molécules permettant d'augmenter la viscosité d'une solution sont des polymères synthétiques dont les propriétés varient en fonction de leur comportement rhéologique Newtonien ou non<sup>26</sup>.

### 1.1.6 Les systèmes vecteurs

En dépit de la facile accessibilité à la surface oculaire, la distribution des produits compatibles avec une bonne bio-disponibilité est un véritable défi. La majorité des spécialités est formulée en gouttes. Or de par la contrainte anatomique, le volume maximal délivrable en une seule fois est très réduit (30 µL environ), ce qui ajouté au système anatomique d'élimination des larmes, rend très difficile le maintien d'une concentration effective de produit dans un temps donné.

A l'heure actuelle, les systèmes les plus efficaces pour augmenter la rétention sont ceux utilisant des polymères, en particulier ceux présentant des propriétés mucomimétiques ou encore ceux capables de se transformer d'une solution en un gel.

D'autre part, lorsque le principe actif doit être absorbé à travers la cornée pour atteindre une cible intra-oculaire, on se heurte à des problèmes de perméabilité qui font que la biodisponibilité intra-oculaire des produits est souvent inférieure à 10%. Dans ce cas, la complexation des molécules avec des cyclodextrines pourrait représenter une alternative pour augmenter leur solubilité à condition que les produits soient compatibles entre eux<sup>16</sup>.

### 1.1.7 La stérilité

Toute préparation ophtalmique doit être stérile, c'est à dire qu'elle doit être exempte de toute présence de micro-organismes viables. En pratique la stérilité est obtenue lorsque le niveau de contamination est au moins égal à  $10^{-6}$  micro-organismes. Les préparations ophtalmiques peuvent par exemple être stérilisées par la chaleur humide (autoclave) exception faite des formules ou emballages susceptibles d'être détériorés par cette méthode.

Ils existe en pratiques cinq méthodes de stérilisation:

- l'autoclave utilise la vapeur d'eau sous pression, implique que la formulation soit thermiquement stable pour supporter la température (121°C/20 minutes) et la pression requises pour ce procédé.

- la chaleur sèche (pour le matériel) permet d'obtenir des probabilités de survivance microbienne de  $10^{-12}$  pour des formulations thermiquement stables.

- la filtration sur membrane filtrante à 0,22 microns est la technique la plus utilisée. La seule exigence est que les solutions soient compatibles avec les matériaux composant le filtre et que l'intégrité du filtre soit systématiquement testée.

- le gaz (oxyde d'éthylène) est utilisé comme alternative lorsque les produits ne sont pas stables à la chaleur ou qu'ils ne peuvent être filtrés. Toutefois ce procédé est plus long et de par la toxicité du gaz employé, des contrôles de résidus doivent être effectués après chaque stérilisation.

- les radiations, procédé fréquent dans l'agroalimentaire, dans l'industrie pharmaceutique, est particulièrement adapté à la stérilisation des articles de conditionnements et peut être utilisé pour certaines préparations ophtalmiques.

## 1.2 LES PRINCIPAUX PRODUITS

De nombreux substituts lacrymaux ont été développés dès les années quarante, avec les classiques "larmes artificielles" qui présentent un inconvénient majeur: leur durée d'action limitée conduisant à de fréquentes instillations. D'où le besoin de compléter la gamme par des solutions de viscosité et d'osmolarité variables. L'utilisation de polymères hydrophiles comme les dérivés de la cellulose, l'alcool polyvinylique ou la povidone ont progressivement complété le sérum physiologique<sup>7,17</sup>.

Au-delà de la simple humidification cornéenne, la nécessité s'est fait sentir de développer des collyres plus visqueux, augmentant le temps de rémanence, assurant ainsi une meilleure lubrification et une protection prolongée de la surface oculaire entre les clignements. C'est à la fin des années quatre-vingts qu'apparaissent donc les premiers gels synthétiques.

### 1.2.1 Les solutions salines

Ce sont des solutions aqueuses d'électrolytes dont la vocation est de maintenir l'osmolarité du film lacrymal ou de la diminuer sans causer trop d'inconfort pour les cas pathologiques<sup>47</sup>. Elles ont toutes pour visée le traitement symptomatique de l'œil sec dans ses manifestations modérées. Leur principale propriété est d'humidifier la cornée, certaines se prévalant d'être en plus lubrifiantes et hydratantes (cf Annexe III).

Ces solutions sont pour leur grande majorité composées à partir d'une solution de chlorure de sodium à des concentrations variant de 0,9 à 1,4% . D'autres solutions sous forme de chlorure, de phosphate, de sulfate, ou de carbonate de potassium, de calcium de magnésium et de zinc sont également commercialisées.

Un conservateur peut également être ajouté afin de protéger la préparation de la contamination microbienne et d'augmenter son temps d'utilisation (1 mois après ouverture).

Les inconvénients majeurs de ce type de substitut sont:

- leur faible rémanence entraînant de trop fréquentes instillations 1 à 3 gouttes de 1 à 8 fois par jour (en théorie un traitement efficace requerrait une instillation toute les 30 minutes au moins) <sup>61</sup>

- Leur faible durée de vie (15 jours en moyenne)
- La présence d'un conservateur potentiellement allergisant
- Le non remboursement des uni-doses par la sécurité sociale

### 1.2.2 Les agents d'origine naturelle ou semi-synthétique

a) les polysaccharides éthers de cellulose comme la méthylcellulose et ses dérivés alcoylés:

Les polymères de forte viscosité de méthylcellulose sont utilisés pour les larmes artificielles depuis près de 40 ans, lors de la découverte de leur propriété d'augmenter le temps de résidence sur la surface oculaire<sup>47</sup>.

Le Carmellose ou carboxymethyl cellulose, est utilisé par certains praticiens comme substitut préférentiel pour le patient souffrant d'un œil sec symptomatologique après chirurgie réfractive. Dans ce cas, l'évolution est en général de bon pronostic, les symptômes se résolvant facilement.

Ces produits sont classiquement utilisés à des concentrations basses (inférieure à 2%) non irritante ni toxique pour les différents tissus oculaires. Ils augmentent considérablement la viscosité des larmes et possèdent une adsorption modérée sur l'épithélium cornéen . Ils présentent également une bonne clarté optique et leur indice de réfraction est comparables à celui de la cornée.

L'HPMC (hydroxypropylméthyl cellulose), quant à lui, est principalement utilisé en raison d'une viscosité inférieure à celle de la méthylcellulose associée à des propriétés cohésives et émollientes supérieures<sup>7</sup>. Bien qu'il ait démontré une certaine pseudo élasticité à forte concentration, l'HPMC à la concentration usuelle de 0,3% se comporte comme une solution newtonienne et ne peut donc pas être considéré comme un produit viscoélastique.

Il est notamment utilisé pour la formulation d'inserts, forme de délivrance qui se délité progressivement en permettant une administration prolongée du produit. Le plus connu est le Lacrisert® , c'est un dispositif d'environ 1,2 mm de diamètre et de 4 mm de long qui est placé dans le cul de sac conjonctival inférieur. Il se délité en 6 à 8 heures et il faut le renouveler toute les 24 heures en moyenne.

L'insert est indiqué chez les patients souffrant de syndrome modéré à sévère , ou ceux présentant une kératoconjonctivite sèche et autres kératoses ou érosions cornéennes. Ce dispositif est toutefois difficile à supporter, entraînant le plus souvent une sensation de corps étranger, une vision floue et dans le pire des cas, peut amener la formation d'un œdème. Toutefois un de ces avantages majeurs hormis le fait que l'effet est prolongé est qu'il ne nécessite pas d'ajout de conservateurs.

D'autres mucilages non dérivés de cellulose sont à l'étude pour leur utilisation dans les larmes artificielles, se sont:

- des alginates: propylène glycol alginate et sodium alginate utilisés surtout comme agent épaississant et de suspension en cosmétologie.
- La gomme de Xanthane
- La gomme de Guar utilisée comme lubrifiant.

b) Les mucopolysaccharides; l'acide hyaluronique et la chondroïtine sulfate:

Le hyaluronate de sodium, est un polysaccharide de masse moléculaire élevée présent dans la plupart des tissus conjonctifs. Les premières études sur l'acide hyaluronique utilisé comme traitement substitutif dans l'œil sec remonte à la fin des années 80.

Son comportement rhéologique non-newtonien lui permet d'avoir une diminution de la viscosité et une augmentation de l'élasticité lorsque les forces de cisaillement sont les plus élevées, c'est-à-dire pendant le clignement, favorisant ainsi l'étalement du produit sur la surface de la cornée. Sa viscosité est donc variable selon que l'on se situe entre deux clignements (viscosité élevée), pendant le clignement, ou lors de mouvements oculaires rapides (viscosité diminuée)<sup>17</sup>. Ainsi

il possède un comportement analogue à celui de la couche muqueuse, principale responsable de la viscoélasticité du film lacrymal<sup>7, 17</sup>.

L'autre propriété intéressante de l'acide hyaluronique pour cette indication, est sa capacité à retenir l'eau, ce qui peut lui permettre d'augmenter le volume lacrymal et de diminuer l'évaporation des larmes.

Ces propriétés cicatrisantes sur les érosions cornéennes sont le fait de l'augmentation du temps de contact, et de sa meilleure répartition sur la surface cornéenne (en particulier dans sa partie inférieure, souvent moins bien protégée). Ces résultats ont été objectivés par la diminution du marquage par la fluorescéine chez l'homme, et par topographie cornéenne différentielle chez des patients présentant un syndrome sec<sup>7, 64</sup>.

Le hyaluronate de sodium sans conservateurs utilisé à 0,1%, a démontré son efficacité que ce soit sur les symptômes subjectifs (un pourcentage significatif de patients traités sur 28 et 70 jours décrit un soulagement important des sensations de brûlure et de grattement) et objectifs (amélioration très significative des scores aux test de Schirmer et Rose bengale). Il semble de plus jouer un rôle dans le maintien de l'intégrité de l'épithélium cornéo-conjonctival<sup>64</sup>. L'absence de conservateur n'a pas affecté son efficacité de renforcement de la stabilité du film lacrymal, le score au BUT test comparé à sept autres solutions de larmes artificielles avec conservateur est de loin le meilleur, et qui plus est sa tolérance semble excellente<sup>3, 14</sup>.

En conclusion, l'acide hyaluronique grâce à ses propriétés rhéologiques proches du mucus naturel et par son absence de toxicité pour les cellules conjonctivales ainsi que l'absence de conservateur dans les formulations fait partie des traitements de choix chez les patients présentant un syndrome sec sévère.

### c) Autres polysaccharides

- Le dextran



Le dextran est un polymère de glucose légèrement acide, à 6% en solution il exerce une pression oncotique similaire à celle du plasma. Il est fortement allergène et peu utilisé dans les préparations commercialisées en France

#### - Le chitosan

C'est un bio-polymère cationique. Des études ont montrés qu'utilisé comme véhicule il diminuait l'élimination du principe actif par l'effet de lavage en augmentant la viscosité de la solution et en créant des interactions avec les charges négatives du mucus. Il possède donc d'excellentes propriétés mouillantes et mucoadhésives lui conférant un temps de contact sur la surface cornéo-conjonctivale élevé. Il possède également une très bonne tolérance démontrée par des tests d'irritation, ainsi que des propriétés bactériostatiques à faible concentration<sup>24, 25</sup>.

#### 1.2.3 Les agents d'origine synthétique

Les polymères sont souvent utilisés comme vecteur de principe actif en ophtalmologie afin d'accroître la viscosité des solutions, et comme ingrédient principal des formulations de substituts lacrymaux pour le traitement de la sécheresse oculaire. Fonctionnellement parlant, ils s'adsorbent à l'interface couche aqueuse/cornée et soulagent les symptômes de sécheresse oculaire en stabilisant le film lacrymal et en limitant l'évaporation.

a) Les dérivés polyvinyliques, la polyvidone (PVP) et l'alcool polyvinylique (PVA):

Ils sont constitués d'une longue chaîne synthétique, qui forme également une solution de faible viscosité aux concentrations habituelles. Ils ont une bonne solubilité dans l'eau, sont de bons surfactants, possèdent une bonne adsorption sur la surface épithéliale et ont la propriété d'abaisser la tension de surface de l'eau, réduire la tension de l'interface eau/huile et augmenter ainsi la stabilité du film lacrymal grâce à leur comportement "mucine-like"<sup>47</sup>.

Le PVA utilisé à la concentration de 1,4% à une faible viscosité mais présente une bonne rémanence (comparable aux éthers de cellulose) du fait de sa capacité

d'adsorption à la surface oculaire. Le PVP quant à lui doit être utilisé à plus forte concentration (3 à 5%) pour augmenter la viscosité des solutions. Leur combinaison présente l'avantage de diminuer la trop forte viscosité tout en gardant un fort pouvoir mucoadhésif<sup>51</sup>.

Leur facilité à être stérilisés, leur bonne compatibilité avec un grand nombre de principe actif ophtalmique et leur absence de toxicité épithéliale en font des produits très utilisés dans la préparation de collyres plus ou moins visqueux comme véhicule ou comme principe actif principal<sup>7, 56</sup>.

b) les carbomères (cf Annexe IV, AnnexeV):

Les produits à base de carbomères se sont multipliés depuis 1989, date de la mise sur le marché du premier représentant de cette classe en France (Gel-Larmes®).

Les carbomères sont des polymères synthétiques de forte masse moléculaire obtenus par réticulation de l'acide acrylique par des éthers de sucres éthyliques dans un solvant organique (acétate d'éthyle, mélange acétate d'éthyle/cyclohexane et anciennement le benzène).

Ce sont des macromolécules hydrophiles dont la masse molaire est importante, variant de 700 000 à 4 millions de Daltons. Ils sont classés en fonction du solvant dans lequel ils ont été synthétisés, (cf Tableau 1) ceux avec benzène et ceux sans. Bien que la teneur limite en benzène ne doive pas dépasser 2 ppm et que les risques toxiques sont extrêmement réduits du fait des doses délivrées, la réglementation européenne a récemment supprimé son utilisation pour la synthèse de ces produits<sup>56</sup>. A l'heure actuelle, l'ensemble de ces substituts est désormais conforme à la nouvelle réglementation européenne en vigueur depuis 1999. En effet, ils sont désormais tous à base de carbomère de deuxième génération qui utilisent lors de la fabrication, un autre solvant que le benzène (Annexe V). Ainsi l'utilisation de carbomère 974P et 980 remplacent respectivement les type 934P et 940.

	Carbomère	Viscosité	Solvant résiduel
Ancienne génération	934P	29400-39400	Benzène < 100 ppm
	940	40000-60000	Benzène < 0,2 %
Nouvelle génération	974P	29400-39400	Acétate d'éthyle < 0,7%
	980 NF	40000-60000	Co-solvant < 0,45%

Le sigle P indique la qualité de type pharmaceutique.

Tableau 1: les principaux types de carbomères<sup>56</sup>

Les carbomères possèdent plusieurs propriétés qui leur confèrent de nombreux avantages dans le traitement de l'œil sec par rapport au larmes artificielles en solutions<sup>56</sup>:

✓ Propriété gélifiante

Les macromolécules se déroulent pour former un réseau tridimensionnel capable d'emmagasiner de l'eau en quantité importante entre ses mailles ce qui se traduit par l'obtention d'un gel aqueux, stable, transparent, incolore et non collant.

✓ Propriété rhéologique

Ce sont des fluides non newtoniens dépendant du temps (ils sont thixotropes), non coulants et possèdent un comportement pseudoplastique. Ces propriétés rhéologiques leur confèrent des capacités couvrantes intéressantes pour l'œil dont la surface exposée est plus souvent en position verticale d'une part et cela évite la perte de produit d'autre part.

✓ Hydrophilie

Les carbomères jouent un rôle de réservoir hydrique (ils sont capable d'intégrer plus de 1000 fois leur volume originel en eau). En outre, les ions contenus dans les larmes entraînent en même temps qu'une baisse de la viscosité une libération de l'eau contenue dans les mailles du réseau: c'est l'effet "dispensateur d'eau".

✓ Propriété mucomimétique

Des interactions s'établissent entre les réseaux de mucines présents sur la surface oculaire et de carbomères entraînant l'augmentation de la viscosité des mucus. Ces interactions sont de quatre types:

- électrostatiques
- ponts hydrogènes
- hydrophobe
- interdiffusion et interpénétration des deux types de molécules.

Les gels de carbomères présentent un temps de contact prolongé avec l'œil grâce à leurs propriétés de bio-adhésivité (2 à 7 fois plus importante que pour les substituts lacrymaux classiques) qui résultent de différents types d'interactions physico-chimiques. Le temps de contact prolongé des carbomères, dépend également de leur viscosité et des propriétés viscoélastiques qui en découlent, mais aussi de leur concentration en carbomère. Le film ainsi déposé dans le cul de sac conjonctival va s'étaler sur toute la surface de l'œil grâce au clignement. Il va donc protéger la cornée plus longtemps et plus efficacement contre le dessèchement trop rapide et les agressions extérieures, entraînant un soulagement efficaces des signes fonctionnels et une réduction du nombre d'instillations quotidiennes pour le patient.

De plus, l'utilisation d'association de polymères notamment l'adjonction d'un dérivé polyvinylique à un carbomère présente un intérêt majeur puisqu'il permet d'augmenter le temps de résidence du gel au niveau de la surface de l'œil en constituant un film transparent, avec de meilleures propriétés lubrifiantes et mouillantes. Ce temps de résidence oculaire passe de 17 minutes avec du PVA seul à 31 minutes avec une association de carbomères 974P/PVA<sup>17, 56</sup>.

La tolérance globale de ces substituts est très bonne et aucune étude n'a mis en évidence d'effet toxique des carbomères eux-mêmes. Ce sont les conservateurs utilisés dans ces gels, qui sont responsables d'effets secondaires gênants (notamment allergique). Leur viscosité importante explique le trouble visuel

intermittent à l'instillation, d'autant plus gênant que le patient met une grande quantité de produit. Le volume du cul de sac conjonctival correspondant à la quantité utile de produit étant très limité.

D'autre part, le gel peut s'accumuler sous les paupières, le surplus entretenant ainsi la vision floue (CF Annexe III)<sup>7, 56</sup>. L'inconfort lié à cette gêne visuelle fait que les carbomères sont actuellement utilisés en seconde intention et réservés aux syndromes de gravité moyenne en complément ou après échec des substituts lacrymaux en solution. L'importance de conseils d'utilisation comme une application parcimonieuse du produit et l'essuyage de l'excédent concourent à minorer la gêne visuelle et donc à augmenter l'observance et les effets bénéfiques de ces produits. Toutefois, on trouve désormais une gamme de ces produits plus vaste, qui permet un choix plus large et mieux adapté, en fonction des concentrations en carbomères, de la viscosité du produit ainsi que de la présence et de la nature du conservateurs (Annexe V).

Enfin, le type de conditionnement participe aussi du succès de ces substituts lacrymaux<sup>56</sup>. En effet, si les gels ophtalmiques à des concentrations usuelles de 0,2 à 0,3% ne peuvent être conditionnés que sous forme de tubes de par leurs propriétés rhéologiques, des modifications galéniques récentes ont permis à 2 gels d'être délivrés sous forme de gouttes à partir d'un flacon, facilitant ainsi le calibrage, l'instillation et par conséquent l'observance du traitement. Cette innovation a été possible en diminuant de moitié la concentration en Carbopol® 980 pour la première formulation (LACRIFLUID®) soit un dosage à 0,13%, et par une formulation galénique assurant la délivrance en goutte pour la deuxième formulation (SICCAFLUID®). En effet, l'addition de cations modifie les qualités rhéologiques des gels de carbomères, et constitue une méthode d'obtention d'une solution à partir d'un gel.

De même, deux formulations sans conservateurs sont présentées en unidoses.

#### c) Autres polymères synthétiques

- les macrogols (dérivés d'éthylène glycol) qui sont de bons surfactants non-ioniques et qui possèdent de bonnes propriétés bioadhésives. Leur particularité

est que plus leur masse moléculaire augmente plus leur viscosité augmente et plus leur hygroscopicité diminue.

- Les polysorbates, mélanges d'esters d'acide gras et de sorbitol polymérisé par de l'oxyde d'éthylène. Ce sont des surfactants non ioniques qui diminuent la tension de surface.

### 1.3 CYTOTOXICITE DES FORMULATIONS A BASE DE POLYMERES

La tolérance cellulaire sur une lignée de cellules conjonctivales humaines des principales molécules utilisées dans la formulation de substituts lacrymaux a été évaluée par microtitration cytofluorimétrique en lumière froide.

Différentes fonctions cellulaires ont été mesurées: la viabilité cellulaire, l'apoptose et la production d'espèces réactives de l'oxygène témoin de la cytotoxicité d'une molécule<sup>17, 19</sup>.

	Viabilité cellulaire	Apoptose	Production d'espèces réactives de l'O <sub>2</sub> (15 minutes)	
			H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>
	15 minutes + 24 heures de récupération cellulaire			
Chlorure de benzalkonium (BAC) à 0,005%	- 80%	↗ puis mort cellulaire	↗ ↗	↗ ↗
Carbomère 934P sans conservateur	- 35%	→	↘ ↘	↘ ↘
Carbomère 934P avec conservateur	- 45%	↗	↘	↘ ↘
Carbomère 974P avec conservateur	- 80%	↗	↘ ↘	↘ ↘
HPMC + perborate de sodium	- 85%	↗	↗ ↗	↘
Acide Hyaluronique 0,18%	→	→	↘	↘

Tableau 2: Cytotoxicité des différents substituts lacrymaux testés à leur concentration commerciales in vitro sur des cellules conjonctivales humaines en culture<sup>19</sup>.

Pour la viabilité cellulaire, seul l'acide hyaluronique n'altère ni la viabilité cellulaire ni la chromatine des cellules (une condensation de la chromatine traduisant l'apoptose), quel que soit le temps de contact avec les cellules.

Le carbomère 934P sans conservateur à 0,3% n'entraîne une diminution de la viabilité cellulaire (sans association apoptotique) qu'après 24 heures de récupération cellulaire, alors qu'en présence de conservateur, un phénomène d'apoptose apparaît.

Le carbomère 974P à 0,25% entraîne quant à lui une diminution de la viabilité dès 15 minutes associée à une apoptose.

Pour la production d'espèces réactives de l'oxygène, l'acide hyaluronique, le carbomère 934P et le carbomère 974P entraînent une diminution significative de la production de peroxyde d'hydrogène et d'anion superoxyde. La présence du carbomère dans la formulation semble limiter la toxicité du conservateur.

Pour l'HPMC la quantité importante de peroxyde d'hydrogène retrouvée peut être imputée au perborate de sodium qui, dans le flacon est converti en une faible concentration de  $H_2O_2$ .

En conclusion, les substituts lacrymaux testés présentent une action protectrice vis à vis des espèces réactives de l'oxygène, confirmant des travaux *in vivo* démontrant qu'ils protègent les cellules épithéliales cornéennes en limitant les lésions dues au peroxyde d'hydrogène<sup>30</sup>.

Cependant, l'utilisation de solutions sans conservateurs contribue à une meilleure tolérance du produit en permettant notamment de diminuer la perméabilité de l'épithélium cornéen et donc facilitent l'observance du traitement<sup>30</sup>.

#### 1.4 LES ADDITIFS

La sélection et la fonction des additifs dépend du type de topique (liquide, semi-solide, solide etc...) que l'on veut développer. Les additifs utilisés dans ces préparations ont un ou plusieurs des objectifs suivants:

- ajuster l'osmolarité
- ajuster le pH

- contrôler la viscosité
- conserver la préparation
- stabiliser la préparation

#### 14.1 Les conservateurs

Les conservateurs sont utilisés dans la plupart des cas dans le but d'empêcher le développement de micro-organismes qui pourraient contaminer les formulations. Il n'est pas rare non plus, de constater une sécheresse banale par atrophie dégénérative des glandes lacrymales, chez le sujet traité par des collyres contenant un conservateur, à tel point qu'en général celui-ci arrête de lui même son traitement et s'en trouve soulagé.

De plus, tous les conservateurs sont à des degrés divers, cytotoxiques pour la surface oculaire en exerçant une toxicité conjonctivale directe ou en entraînant une allergie locale potentiellement sévère<sup>7, 13</sup>. Ainsi on a constaté une augmentation significative de la perméabilité de l'épithélium cornéen par l'utilisation de collyres contenant du chlorobutanol ou du chlorure de benzalkonium même à faible concentration<sup>30, 31</sup>.

Toutefois si la présence de conservateur ne peut être évitée, la taille des gouttes délivrées est un facteur majeur dans la prévention des effets toxiques des conservateurs<sup>13</sup>.

Les conservateurs les plus fréquemment utilisés sont les suivants:

a) Les ammoniums quaternaires; chlorure de benzalkonium, bromure de benzododécinium ou cétrimide:

Ce sont des surfactants cationiques qui possèdent des propriétés détergentes modifiant la phase lipidique du film lacrymal et en accélèrent son évaporation lorsqu'ils sont utilisés à des concentrations supérieures à 0,01%. En effet, en altérant les microvillosités épithéliales ils s'opposent à l'accrochage du mucus et concourent à une instabilité supplémentaire du film lacrymal. Leur cytotoxicité bien visible *in vitro* ou sur des modèles animaux, se manifeste par une augmentation considérable de la perméabilité et de la desquamation des cellules épithéliales<sup>7, 26, 31</sup>.



Le chlorure de benzalkonium (B.A.K) chef de file des ammoniums quaternaires est également utilisé comme surfactant (agent de dispersion ou de solubilisation) mais il est responsable *in vitro* d'une chute précoce (15 minutes) de l'intégrité membranaire aux concentrations classiquement utilisées dans les collyres (0,005% et 0,01%), associée à une augmentation de la condensation de la chromatine (apoptose) pour ces deux concentrations<sup>17, 19, 26, 56</sup>. Des concentrations très faibles d'ammoniums quaternaires induisent une dégénérescence cellulaire aboutissant à l'apoptose et donc à la destruction cellulaire, avec en parallèle, une synthèse radicalaire importante<sup>19</sup>.

Cependant, en présence de carbomères la toxicité réelle des ammoniums semble être amoindrie. En effet, il existerait des interactions électrostatiques entre les pôles chargés du BAK et du carbomère. Les ammoniums quaternaires de nature cationique sont "piégés" par les macromolécules chargées du gel de carbomère, ce freinant ainsi le relargage à partir de la matrice<sup>56</sup>. En effet, le taux de libération de substances cationiques à partir d'un gel diminue avec l'augmentation de la concentration en carbomère.

Ainsi, certaines études comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de plusieurs solutions utilisant une association carbomère 940 et conservateurs n'ont pas permis de mettre en évidence plus d'effet secondaires que celles formulées sans conservateurs<sup>12</sup>. La présence de carbomères dans les formulations permet également de limiter la toxicité cellulaire des conservateurs en diminuant la synthèse d'espèces réactives de l'oxygène<sup>17</sup>.

L'administration de conservateurs peut donc être néfaste en cas d'utilisation prolongée et multiple, ce qui est souvent le cas dans les traitements lacrymaux substitutifs. Leur simple suppression permet de constater une diminution significative des symptômes objectivés par un BUT et un test de Schirmer pour le cas de patients qui avaient été traités au préalable sans résultats avec l'apparition d'une hyper-sensibilisation<sup>11</sup>.

Leur suppression repose donc sur le développement des flacons unidoses ou à usage unique jetables après l'instillation, ou sur des conditionnement multidoses

munis de dispositifs comme un filtre), permettant d'éviter l'emploi de conservateurs (Système ABAK, ou système de type Comod).

b) Les dérivés mercuriels; sodium éthyl mercurithiosalicylate ou Thiomersal, nitrate ou acétate phénylmercurique (PMN ou PMA):

Au contraire des ammoniums quaternaires ils sont compatibles avec les molécules anioniques et sont généralement utilisés à des concentrations de 0,002%.

Bien qu'il existe de nombreuses interactions avec d'autres molécules incluant les matériaux d'emballage et que ces derniers causent également des dommages épithéliaux, leur principal inconvénient est qu'ils sont fortement allergisants. Peu de préparations ophtalmiques les utilisent encore et leur emploi est en cours de disparition.

#### c) Autres conservateurs

Ils sont nombreux et présentent tous une toxicité cellulaire à plus ou moins long terme et/ou un potentiel allergisant induisant des effets secondaires non négligeables.

- les alcools: le chlorobutanol et le phényl éthanol sont utilisés à une concentration de 0,5% à un pH optimal compris entre 5 et 5,5. En plus de son activité anti-microbienne, le chlorobutanol à une action anesthésique<sup>26</sup>. Ces conservateurs ont toutefois l'inconvénient de se dégrader en composés acides lorsque la température augmente (la stérilisation des solutions par autoclavage est donc impossible), et ils sont également incompatibles avec de nombreux matériaux d'emballage car ils passent au travers (notamment pour certains plastiques). Ils entraînent aussi de nombreuses réactions d'irritations<sup>22</sup>.

- les esters d'acide parahydroxybenzoïque, Méthyl et propylparaben. Ils ont des propriétés anti-microbiennes pauvres et sont efficaces à des concentrations irritantes.

- l'EDTA: qui est d'abord un chélateur, augmente les propriétés antimicrobiennes des ammoniums quaternaires, mais est cytotoxique au long cours. Il est plus souvent utilisé comme stabilisateur par ses propriétés chélatantes.

- La chlorhexidine est utilisée à des concentrations variant de 0,005% à 0,01%, mais précipite avec de nombreuses substances comme les bicarbonates, les borates, les phosphates, les sulfates et la fluoresceine. Elle possède également un pouvoir irritant dépendant des concentrations auxquelles elle est utilisée.

#### 1.4.2 Les tampons

Il a été noté que le pH des larmes naturelles est proche de la neutralité et est régulé par divers substances dissoutes dans la phase aqueuse, comme les ions bicarbonates et les protéines. Le pH dépend également de la durée de fermeture de l'œil et des échanges gazeux lors de l'ouverture. Un pH légèrement alcalin proche de 8-8,5 semble être le plus confortable pour les patients souffrant de sécheresse oculaire.

Les tampons les plus fréquemment utilisés afin de maintenir le pH approprié dans les substituts lacrymaux sont:

- des phosphates, seuls ou en mélange avec du citrate ou de l'acétate
- des citrates
- des borates
- des hydroxydes de sodium

enfin certaines formulations ne sont pas tamponnées, on citera à titre d'exemple parmi celles-ci: Refresh® et Celluvisc®<sup>47</sup>.

#### 1.4.3 Les nutriments

Ils ont pour rôle d'améliorer la résistance de l'épithélium cornéo-conjonctival en augmentant son métabolisme par la synthèse de glycocalix et de cellules globulaires à mucines afin d'accroître la stabilité du film lacrymal<sup>47</sup>.

Les principaux nutriments utilisés sont:

- le dextrose
- le lactate de sodium
- le citrate de sodium
- les vitamines (A, B3, B12, C, E)

D'autres substances encore au stade expérimental font l'objet d'une prospective thérapeutique à elles seules (facteurs de croissance, hormones et acides aminés).

## II. LES TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES

Qu'ils soient utilisés seuls ou en association à un traitement lacrymal substitutif, ces traitements sont pour la plupart encore au stade expérimental, cependant ils constituent une avancée dans les perspectives de traitement non plus seulement symptomatique mais à visée étiologique des syndromes oculaires secs.

### 1. LES STIMULANTS DE LA SECRETION LACRYMALE

On les appelle des sécrétagogues. Certaines molécules comme la vitamine A, les mucolytiques (la bromhexine et l'ambroxol, la méthyl et acétylcystéine) induisent l'augmentation de la production de mucus par les cellules globulaires et peut être même de certains composants des phases aqueuses et lipidiques du film lacrymal (pour la vitamine A). Les mucolytiques participent de plus à produire un mucus naissant de meilleure qualité<sup>47</sup>.

D'autres molécules comme le peptide intestinal vasoactif (VIP) et la 3-isobutyl-1-méthylxanthine sont responsables de l'augmentation intracellulaire du niveau en AMPc (adénosine monophosphate cyclique) stimulant la sécrétion des glandes lacrymales. Enfin, la Pilocarpine, molécule parasymphomimétique posséderait des effets sécrétagogues muscariniques. Utilisée chez les patients glaucomateux, elle compenserait l'effet asséchant des beta-bloquant sur la surface oculaire.

D'autres travaux se sont également intéressés à la source de production des lipides lacrymaux et à l'amélioration de leur production par optimisation des capacités sécrétoires des paupières.

Le premier vise à faciliter et sécuriser les modalités d'application du traitement reconnu des meibomites par réchauffement des paupières. L'application pendant 5 minutes d'un masque à usage unique en forme de loup qui se réchauffe spontanément à la température adaptée à la fonte des graisses meiboniennes, sur les patients atteints d'un dysfonctionnement meibonien avéré permet une amélioration considérable du BUT (de 3 à 11 secondes) et de la résistance à l'évaporation des larmes<sup>18</sup>.

Des recherches ont exploré l'intérêt des produits d'hygiène des paupières dans les sécheresses oculaires associées au syndrome de Goujerot-Sjögren et à démontré

leur efficacité additive en association avec des substituts lacrymaux sans conservateurs, notamment avec l'utilisation d'acide hyaluronique<sup>18</sup>.

Enfin, la céviméline, un agoniste des récepteurs M<sub>3</sub>-muscariniques s'est révélée décevante mais les recherches continues et les autres produits en développement n'ont pas encore atteint le stade de la demande d'AMM.

## **2. LES ANTI-INFLAMMATOIRES ET IMMUNOSUPPESSEURS**

L'utilisation de corticoïdes a eu certains succès, notamment dans le syndrome de Goujerot-Sjögren, mais sans que les modalités de prescription ni le bénéfice réel puissent en être clairement établis<sup>6</sup>. Plus récemment, une étude sur l'utilisation de diclofénac sans conservateur a montré une amélioration nette des symptômes subjectifs et une amélioration significative du test au vert de lissamine. En revanche l'analyse des cellules conjonctivales n'a pas montré d'amélioration lors de cet essai préliminaire<sup>18</sup>.

Un réel espoir est né du développement de la ciclosporine locale en alternative aux corticoïdes, déjà commercialisée en médecine vétérinaire et très efficace chez les chiens atteints de syndromes secs auto-immuns. Des essais cliniques ont été effectués aux USA et en Europe dans les sécheresses oculaires modérées à sévères et ont montré une efficacité significative sur la kératite sèche<sup>59, 60, 66</sup>.

La ciclosporine A est une molécule immunosuppressive, non cytotoxique, initialement utilisée dans les transplantations d'organes. Son effet de base est d'inhiber les lymphocytes T auxiliaires (CD4), tout en préservant les fonctions des lymphocytes T suppresseurs (CD8). Elle diminue également la production d'interleukine-2 et des cytokines inflammatoires.

Au niveau de l'œil, la ciclosporine topique atteint des concentrations efficaces dans la cornée, la conjonctive et la glande lacrymale. Elle possède un effet anti-inflammatoire et anti-apoptotique au niveau des cellules de la glande lacrymale et de l'épithélium conjonctival. Elle possède également un effet pro-apoptotique sur

les lymphocytes infiltrant la glande lacrymale, ce qui favorise leur élimination, et réduit donc la réaction anti-inflammatoire.

Dans un deuxième temps, la ciclosporine restaure les fonctions sécrétoires des glandes lacrymales principales et accessoires par libération de neurotransmetteurs dans les terminaisons nerveuses sécrétoires (en particulier celles issues du système parasympathique)<sup>7, 59</sup>.

L'utilisation de la ciclosporine à des concentrations de 0,05 à 0,1% à clairement démontrée une amélioration significative des signes objectifs (éprouvés par Schirmer I et les tests de colorations) ainsi que des principaux signes subjectifs (sans effet dose dépendant pour ceux-ci). Aucun bénéfice additionnel n'a été constaté à des doses plus élevées (jusqu'à 0,4%), mais les tests ont montré une totale innocuité ainsi qu'une excellente tolérance pour des instillations bi-journalière pendant 6 mois, ceci quelle que soit la dose<sup>60, 66</sup>.

Toutefois, l'utilisation de ciclosporine A en ophtalmologie est conditionnée par la résolution des difficultés de formulation qu'elle engendre. En effet, sa lipophilie entraîne des problèmes de diffusion. Ainsi, avec des solvants huileux le passage cornéen est bon mais les concentrations intra-oculaires sont très faibles. L'utilisation de solvants hydrophiles constituerait une alternative, mais il existe très peu de données sur la stabilité de cette molécule dans les divers excipients utilisés pour la formulation de préparations ophtalmiques<sup>59</sup>

La ciclosporine A semble donc être une arme essentielle dans le traitement des affections oculaires. Elle réduit l'inflammation conjonctivale et stimule les fonctions sécrétoires des glandes lacrymales. La ciclosporine topique à 0,05% dans de l'huile de ricin, s'avère un collyre très prometteur dans le traitement des syndromes secs surtout dans leurs formes sévères, en étant véritablement un traitement étiologique des mécanismes et non plus un traitement symptomatique de substitution de liquides déficitaires .

Toutefois la plupart des études ont été réalisées sur des animaux et il existe une absence cruciale de données sur sa stabilité ainsi qu'un manque évident de résultats cliniques issus de grandes études randomisées.

### **3. LES ANDROGENES**

Ils possèdent une action immunosuppressive spécifique du tissu lacrymal. Ils réduisent l'infiltration lymphocytaire et l'inflammation au sein de la glande lacrymale et préviennent la dégénérescence et l'atrophie de cette dernière. Ils stimulent en outre la sécrétion des protéines lacrymales, augmentent le nombre des récepteurs muscariniques et adrénergiques au niveau de la glande lacrymale et rétablissent le fonctionnement normal des glandes de Meibomius<sup>7, 67</sup>.

Les androgènes topiques sont encore actuellement au stade expérimental car l'utilisation systémique de ces hormones, bien que très efficace sur la sécheresse oculaire de l'animal, provoquerait des effets indésirables inacceptables en particulier chez la femme (virilisation).

### **4. LES LIPIDES-LIKES, VERS DE NOUVELLES LARMES ARTIFICIELLES PLUS PROCHES DU FILM LACRYMAL**

De nombreuses recherches en thérapeutique se focalisent sur la reconstitution de larmes intégrant des lipides dans un milieu aqueux. Ainsi lors de la 3<sup>ème</sup> conférence internationale sur les glandes lacrymales, le film lacrymal et les syndromes de sécheresses oculaires, des études sur des phospholipides anioniques (APP) associés à de l'huile non polaire (APPO), des phospholipides neutres zwitterioniques (ZNP) associés à des APP (ZNPO) ont mis en évidence que chez 10 volontaires à film lacrymal mince, l'instillation d'une émulsion d'APPO permet de retrouver un épaissement de 83% de la couche lipidique lacrymale. De même, Pearce démontre qu'une émulsion est capable de réduire le taux d'évaporation des larmes de façon significative<sup>18</sup>.

### **5. LES FLUIDES BIOLOGIQUES**

L'utilisation de fluides biologiques comme les sérums autologues, le colostrum, la salive, le blanc d'œuf et les mucines représente des possibilités d'études mais n'en est pas encore au stade de la demande d'AMM. Les mucines, glycoprotéines de forte masse moléculaire forment de bonnes solutions colloïdales. Elles permettent de

diminuer la tension de surface (donc augmentent la mouillabilité) et augmentent modérément la viscosité. Certaines ont été utilisées de façon expérimentale avec succès, comme la salive artificielle chez des patients présentant un syndrome de bouche sèche<sup>47</sup>.

D'autres travaux cherchent à améliorer les arcs réflexes nerveux indispensables à l'intégrité du film lacrymal et de la surface oculaire en utilisant les facteurs de croissance comme le NGF ou nerve growth factor. Ainsi le sérum autologue confirme son efficacité en cas de syndromes secs sévères.

L'utilisation du sérum autologue dans le traitement d'un syndrome oculaire sec associé à un Goujerot-Sjögren semble être une voie thérapeutique prometteuse par son innocuité et sa capacité à amener à la surface oculaire les composants essentiels au maintien de son intégrité (EGF, vitamine A...).

En effet, l'instillation de sérum autologue dilué à 20% dans une solution saline stérile a montré une amélioration étonnante des scores au Rose Bengale et à la fluorescéine ainsi que sur la régulation de la production des cellules à mucus<sup>71</sup>.

## **6. LES PISTES DE RECHERCHE**

### **6.1 L'ACIDE RETINOIQUE**

L'utilisation d'émulsion à base d'acide rétinoïque pourrait représenter une piste de développement. En effet, les tests d'une formule comprenant 0,01% de trétinoïne, 10% d'huile d'arachide et environ 90% de Carbopol® 940 ont montré une amélioration significative des scores de Schirmer I et du BUT sans pour autant avoir d'incidence sur l'état de l'épithélium cornéo-conjonctival ni sur les signes subjectifs du syndrome oculaire sec<sup>62</sup>.

### **6.2 LE TRAITEMENT DES PATHOLOGIES ASSOCIEES**

L'évaluation du niveau de la déficience et la stabilisation de la composante perturbée en traitant les mécanismes associés est souvent beaucoup plus efficace que le traitement substitutif seul<sup>32</sup>. En effet, de nombreuses pathologies sont associées au syndrome de l'œil sec qu'elles soient de natures causale ou consécutive, elles participent à des degrés divers aux mécanismes associés d'où la nécessité de les



prévenir en privilégiant notamment les traitements exempt de conservateurs<sup>7, 29</sup>. De plus, dans le cas de pathologies infectieuses, un traitement général au long cours peut être d'une aide précieuse, surtout s'il est associé aux substituts lacrymaux<sup>44</sup>.

## 7. LES AUTRES TYPES DE TRAITEMENTS

Dans les formes les plus sévères de sécheresse oculaire, lorsque les substituts lacrymaux s'avèrent inefficaces, des traitements plus lourds peuvent être proposés.

### 7.1 L'OCCLUSION DES POINTS LACRYMAUX

Techniques réservées aux patients réfractaires aux traitements topiques, il s'agit d'empêcher le drainage naturel des larmes à travers le système nasolacrimal afin de prolonger le temps de contact des larmes naturelles ou des substituts lacrymaux avec la surface oculaire<sup>61</sup>. Il peut s'agir soit:

- d'une occlusion temporaire
- d'une occlusion réversible
- d'une occlusion permanente

#### 7.1.1 Les clous méatiques

Ils sont utilisés pour les occlusions temporaire et/ou réversibles. Il existe deux types de clous méatiques:

- à base de collagène (insérés sans anesthésie), ils sont temporaires et se résorbent au bout de quelque jours. Ils servent de test, si leur tolérance et leur efficacité sont avérés pour le patient, l'implantation de clous en silicone lui sera alors proposé.

- en silicone (insérés sous anesthésie locale) ils sont temporaires dans la mesure où il peuvent être enlevés par une simple intervention, mais peuvent rester en place tant que le patient les supporte.

Cette thérapeutique est généralement réservée aux patients réfractaires aux traitements topiques seuls. Elle présente l'avantage d'être réversible contrairement à l'obstruction des canaux lacrymaux par cautérisation par exemple<sup>58</sup>.

Toutefois, il semble qu'en cas de syndrome sec évaporatif et d'atteinte fonctionnelle du film lacrymal, les clous méatiques ne semblent pas apporter de bénéfice significatif et peuvent même aggraver les symptômes du fait de la rétention des médiateurs inflammatoires<sup>7</sup>.

#### 7.1.2 La chirurgie d'obturation des points lacrymaux

La chirurgie d'obturation des canaux lacrymaux, temporaire ou définitive est une solution efficace, envisagée uniquement en cas d'hyposécrétion sévère comme dans le syndrome de Goujerot-Sjögren et les kératites filamenteuses. Certains auteurs préconisent leur utilisation pour les patients dont un syndrome sec a été diagnostiqué avant une chirurgie réfractive, laquelle est souvent responsable soit de l'aggravation de symptômes préexistants soit de l'apparition d'un syndrome sec<sup>2</sup>.

#### 7.2 LA TARSORRAPHIE

Il s'agit de la suture chirurgicale des paupières, réservée uniquement au cas les plus sévères ne répondant à aucun autre traitement<sup>61</sup>.

#### 7.3 LES LUNETTES A CHAMBRE HUMIDE

Elles sont utilisées pour limiter l'évaporation de la phase aqueuse. Des kits sont désormais disponibles pour s'adapter sur des lunettes de vues traditionnelles en y ajoutant des cloisons latérales et frontales. Toutefois, des lunettes de piscine font aussi bien l'affaire<sup>61</sup>.

#### 7.4 LES TRAITEMENTS PAR VOIE ORALE

Depuis que le lien fut établi durant la première Guerre Mondiale entre la malnutrition et la sécheresse oculaire<sup>46</sup>, l'intérêt de l'usage de suppléments diététiques pour traiter les anomalies du film lacrymal a suscité un certain intérêt et bien des controverses.

#### 7.4.1. Supplémentation vitaminique

Il est connu de tous que l'Avitaminose A est la cause principale de cécité infantile dans le monde. On connaît également les propriétés des antioxydants piègeurs de radicaux libres comme la vitamine A, C, E (antioxydant liposoluble) et le sélénium ainsi que du zinc comme stabilisateur des membranes phospholipidiques et cofacteur de la synthèse protéique. Ainsi depuis quelques années des recherches sont menées afin de déterminer si l'administration orale de ces molécules pourrait avoir un effet définitif sur la stabilité du film lacrymal et sur l'état de la conjonctive<sup>10</sup>.

Il semble à ce propos que la prise d'un mélange de vitamines A, C, E, de zinc et de sélénium pendant 1 mois ait amélioré de façon significative la stabilité du film lacrymal avec une augmentation des cellules à mucus et une diminution de la métaplasie squameuse au niveau de la conjonctive.

#### 7.4.2. Supplémentation en acide gras

La supplémentation en acide gras 3-oméga (retrouvés dans les huiles de saumon, hareng, maquereau, thon et dans l'huile de lin) et acides gras poly-insaturés chez des patients présentant un Goujerot-Sjögren de profil évolutif différent, a permis une amélioration significative de la qualité des sécrétions lipidiques meibomiennes. De plus, cet effet bénéfique sur l'évolution de la maladie pourrait s'ajouter à un effet direct sur l'inflammation en diminuant la synthèse des cytokines pro-inflammatoires de nature lipidique<sup>18</sup>.

**THÈSE SOUTENUE PAR: NATACHA LERROUX**

**TITRE: LA SÉCHERESSE OCULAIRE**

## CONCLUSION

De nos jours, de plus en plus de gens souffrent de sécheresse oculaire. Ce phénomène peut s'expliquer par la multiplication et l'hétérogénéité des causes; le vieillissement de la population, l'augmentation du travail sur ordinateur et la pollution sont ainsi les principaux responsables de ce syndrome. Cependant, l'amélioration des tests diagnostiques a permis de mieux en évaluer le type et la gravité afin de proposer un traitement adapté.

Pendant longtemps, le traitement des syndromes de sécheresse oculaire s'est appuyé sur la symptomatologie en utilisant des substituts lacrymaux. L'efficacité des solutions salines habituellement utilisées pour ce traitement a été limitée par la faible rémanence de leurs effets ainsi que par la présence de conservateurs allergisants et délétères. Depuis la fin des années quatre-vingts, on a vu l'émergence des gels de carbomère, capables de pallier aux insuffisances des solutions salines. Ainsi, la gamme de ces produits s'est considérablement étendue en proposant des gels ophtalmiques de viscosités différentes, et des produits limitant l'utilisation de conservateurs, permettant de ce fait un choix thérapeutique adapté au plus grand nombre.

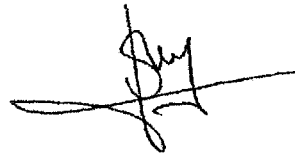
Enfin, plus récemment, de nouveaux types de traitement à visée étiologique ont été envisagés; les agents sécrétagogues, la ciclosporine A et les androgènes bien qu'encore au stade expérimental, constituent les pistes de recherche les plus prometteuses.

Face à l'augmentation de cette pathologie, le pharmacien d'officine représente une alternative par la recommandation de mesures d'hygiène adaptées. Les substituts lacrymaux étant des médicaments ou des dispositifs médicaux hors liste, l'officinal saura également répondre à cette demande particulière. En étant capable de

détecter une sécheresse oculaire d'origine iatrogène ou en apportant un conseil adapté à une plainte passagère, le pharmacien est donc un acteur privilégié dans la détection et le traitement de cette pathologie contemporaine méconnue, et un relais indispensable avant la consultation médicale spécialisée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.

Grenoble le 4 avril 2002

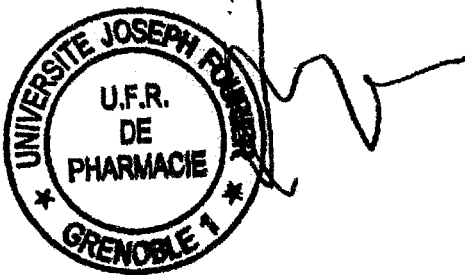


**LE DOYEN**

Professeur P DEMENGE

**LE PRESIDENT DE THESE**

Professeur D WOUESSIDJEWE

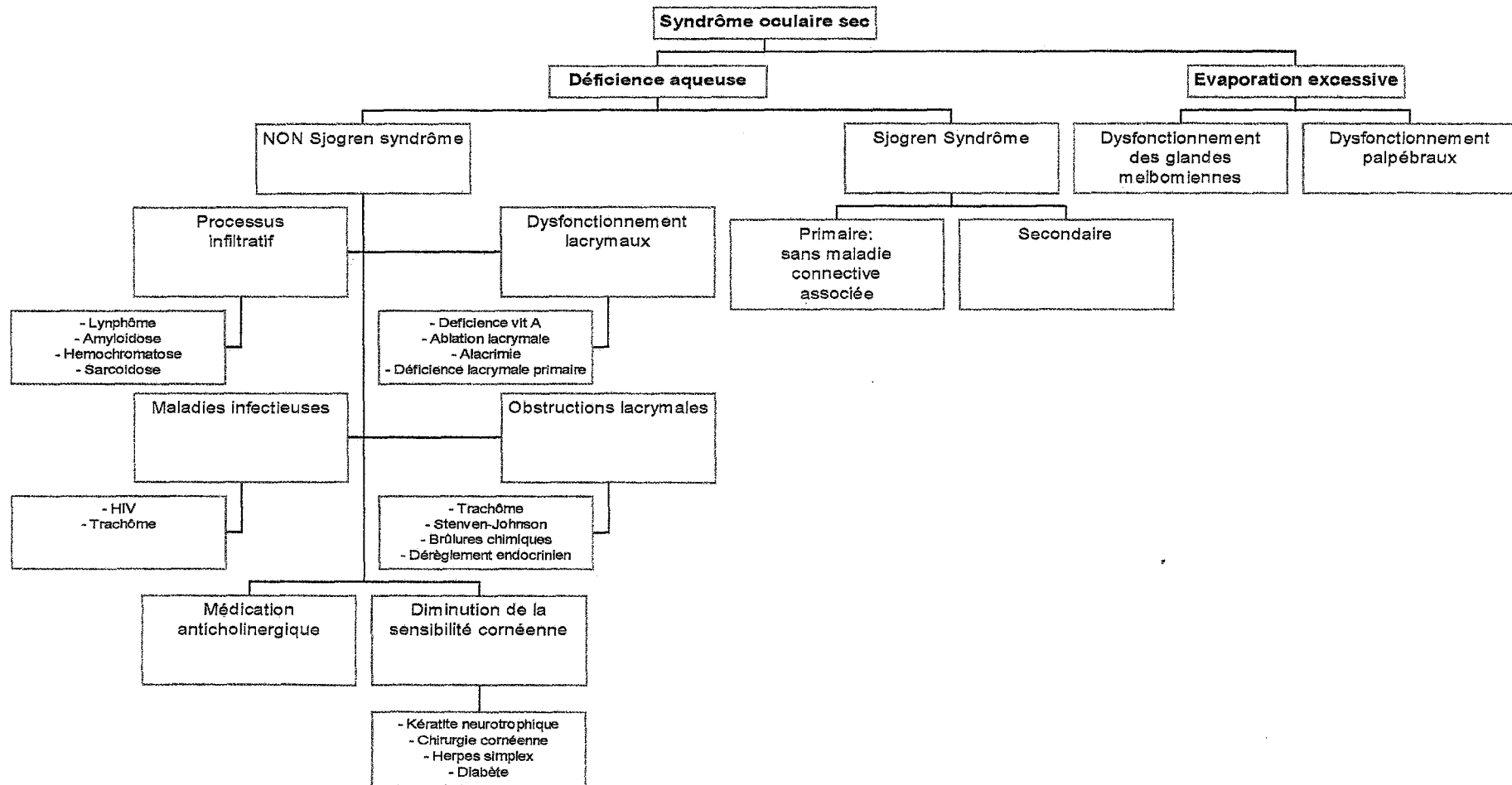


## ANNEXE

## ANNEXE I: TABLEAU RECAPITULATIF DES PRINCIPAUX OUTILS DIAGNOSTIQUES UTILISES POUR L'EVALUATION DU SYNDROME DE L'ŒIL SEC

TESTS	SPECIFICITE	PRINCIPE
SCHIRMER I	- quantité de larmes réflexes et basales - déficience aqueuse	- papier buvard dans fornix inférieur mesure la quantité de larmes absorbées - sans anesthésique
Fil de coton imprégné de rouge phenol	- quantité de larmes - déficience aqueuse	- variation du Shirmer (moins irritant) - l'absorption est aussi fonction du matériau utilisé
Ménisque lacrymal	- quantité de larmes et débris	- mesure la hauteur du film lacrymal reposant sur la paupière par capillarité
TBUT (tear break up time test)	- stabilité du film lacrymal	- évaluation du temps nécessaire pour détecter une rupture du film - peu de répétabilité - variation: sans fluorescéine
Fluoresceïne	- intégrité de l'épithélium cornéen	- colore les espaces intercellulaires
Rose Bengal	- intégrité de la conjonctive	- colore le mucus et les cellules en dégénérescence
Vert de Lissamine	- intégrité de la conjonctive	- colore le mucus et les cellules en dégénérescence - pas d'inconfort à l'instillation
Osmolarité du film	-osmolarité élevée = œil sec	- mesure du pH, du taux d'évaporation grâce à des instruments spécifiques - excellent test diagnostique
Lactoferrine et Lysozyme	- diminution de la sécrétion	- mesure indirecte sur gel d'agarose - test de labo peu utilisé en clinique

## ANNEXE II: CLASSIFICATION DES SYNDROMES OCULAIRES SECS PAR LE NATIONAL EYE INSTITUTE (USA)



## ANNEXE III

TABLEAU RECAPITULATIF DES SUBSTITUTS LACRYMAUX PRESENTS SUR LE MARCHE FRANÇAIS<sup>6</sup>

LARMES ARTIFICIELLES ET SOLUTIONS OCULAIRES (Source Vidal 2000)									
Nom	Labo	Composition	Propriétés	Indications	Posologie	Présentation	Remb SS	Port Lentilles	Effets indésirable
Larmes artificielles MARTINET	CVO	Chlorure de sodium 1,4% BAK	Humidificateur de la cornée, lubrifiant, hydratant, reconstitue la phase aqueuse	TT Symptomatique du syndrome de l'œil sec	1 goutte 3 à 4 Fois/J jusqu'à 8 fois	Flacon 10 ml	65%	Non	-
Larmes artificielles CVO	CVO	Chlorure de sodium 1,4%	Humidificateur de la cornée	TT Symptomatique du syndrome de l'œil sec dans ces manifestations modérées	1 goutte 3 à 4 Fois/J jusqu'à 8 fois	UD 0,4 ml Bte de 20 Bte de 100	NR	Non	Possibilité de légères irritations oculaires
PHYLARM	LCA	Chlorure de sodium 0,9% Borate de sodium Acide borique	Humidificateur de la cornée	Irritation des paupières et du globe oculaire, hygiène, lavage et irrigations, humidification	2 à 3 gouttes 4 à 8 Fois/J ou 1/2 flacon matin et soir	UD 10 ml Bte de 8 Bte de 16	NR 35%	Oui	-
LARMABAK	THEA	Chlorure de sodium 0,9%	Humidificateur de la cornée	TT Symptomatique du syndrome de l'œil sec dans ces manifestations modérées	1 goutte 3 à 4 Fois/J jusqu'à 8 fois	Flacon 10 ml	65%	Oui	-
UNILARM	CVO	Chlorure de sodium 0,9%	Humidificateur de la cornée	TT Symptomatique de la sécheresse oculaire	1 à 2 gouttes à la demande 4 à 8 instill/j en moyenne	UD 0,65 ml Bte de 20	NR	Oui	-

CVO= Ciba vision Ophthalmic

UD= Unidose

BAK= chlorure de Benzalkonium

TT = Traitement



## ANNEXE III

LARMES ARTIFICIELLES ET SOLUTIONS VISQUEUSES UTILISANT DES POLYMERES									
Nom	Labo	Composition	Propriétés	Indications	Posologie	Présentation	Remb SS	LO	Effets indésirable
DULCILARMES	Allergan	PVP Cétrimide	Mouillant lubrifiant, supplé à l'insufisance de larmes	TT Symptomatique de l'œil sec	1 goutte 4 à 6 fois/J	Flacon 10ml	65 %	Non	Sensation transitoire de brûlure et d'œil collé
LACRYPOS	Alcon	Chondoïtine sulfate	Mouillant lubrifiant, supplé à l'insufisance de larmes	TT Symptomatique de l'œil sec	1 goutte 4 à 5 fois/J	Flacon 10ml	65 %	Non	Sensation transitoire de picotements
LIQUIFILM	Allergan	Chlorure de Na PVA Chlorobutanol	-	TT Symptomatique de l'œil sec	Selon besoins	Flacon 10ml	NR	Non	Léger trouble visuel à l'instillation, légère irritation oculaire possible
REFRESH	Allergan	PVA + PVP	Humidificateur de la cornée	TT Symptomatique de l'œil sec dans ces manifestations modérée	1 goutte 3 à 4 fois/J jusqu'à 8fois	UD Bte 30	65 %	Oui	Légères irritations oculaires possibles
CELLUVISC	Allergan	Carmellose	Collyre, humidificateur de la cornée	TT Symptomatique de l'œil sec dans ces manifestations modérées	1 gouttes 2 à 4 fois/j jusqu'à 8 fois	UD Bte 30	65%	Oui	Trouble visuel bref
DACRYOLARMES	MSD	Méthylcellulose Mercuriothialate sodique	collyre	TT Symptomatique de l'œil sec des formes peu sévères	1 goutte 2 à 7 fois/j	Flacon 10 ml	NR	-	sensibilisation aux dérivés mercuriels brouillard visuel

PVA = alcool polyvinylique

PVP = polyvidone

## ANNEXE III

COLLYRES UTILISANT DES POLYMERES FORMANT DES GELS SEMI VISQUEUX									
Nom	Labo	Composition	Propriétés	Indications	Posologie	Forme	Remb SS	LC	Effets indésirables
LACRIFLUID	Europhta	Carbomère 940 à 0,11 Benzène-200 ppm Sorbitol et cétrimide 0,01%%	Solution ophtalmique	TT Symptomatique de l'œil sec	1 goutte 3 Fois/j	Flacon 10 g	65%	Non	Trouble visuel bref
SICCAFLUID	Thea	Carbomère 974P PVA et sorbitol BAK (0,006%)	Gel fluide	TT Symptomatique de l'œil sec	1 goutte 3 Fois/j	Flacon 10 g	65%		
AQUALARM	Chauvin	Carbomère 980 à 0,2% PVP et sorbitol	Collyre en solution	TT Symptomatique de l'œil sec	1 goutte 4 à 5 fois/j	UD Bte 30	65%	Oui	Vision brouillée, picotements, sensation de brûlure

## ANNEXE III

SOLUTIONS UTILISANT L'ACIDE HYALURONIQUE									
Nom	Labo	Composition	Propriétés	Indications	Posologie	Présentation	Remb SS	LC	Effets indésirables
VISMED	Chemedica	Acide hyaluronique 0,18% Ions: Na, K, Ca, Mg Sans conservateurs	Lubrifiante, augmente le volume des larmes, mucoadhésive, retient l'eau, solution hypotonique	Sensations de sécheresse, de brûlure, de fatigue oculaire	1 à 2 gouttes aussi svt que nécessaire	UD Bte 20	NR	Oui	?
HYLOCOMOD	Ioltech Pharma	Acide hyaluronique 0,1% Sans conservateurs	Idem Solution isotonique	idem	1 goutte 3 fois/j	Flacon 10 ml	NR	Oui	?

ANNEXE IV LES GELS OPHTALMIQUES POUR L'ŒIL SEC EN FRANCE<sup>56</sup>

	LACRYVISC	GEL LARMES	LACRINORM	LACRIGEL	LACRIFLUID	GEL LARMES	LACRYVISC	CIVIGEL	SICCAFLUID
PRESENTATION	Tube				Flacon	Unidoses		Tube	Flacon
	5 ou 15 g	5 ou 10 g	10 g	5 ou 10 g	5 ou 10 g	0,5 g	0,5 g	10 g	10 g
CARBOMERE	Première Génération							Deuxième Génération	
Type (dosage %)	974P (0,3)	974P (0,3)	980 (0,2)	980 (0,2)	980NF (0,13)	974P (0,3)	934P (0,3)	980NF (0,2)	974P (0,25)
CONSERVATEUR	Mercuriel	Ammonium quaternaires				Sans conservateurs		Ammonium quaternaires	
Type	Mercurio-Thiolate	Benzalkonium	Benzalkonium	Cétrimide	Cétrimide	-	-	Cétrimide	Benzalkonium
Contenu en %	0,004	0,005	0,01	0,001	?			?	0,006
AUTRES						-	-		
Lubrifiant	-	-	-	-	-	-	-	-	PVA (0,5%)
isotonisant	Mannitol	Sorbitol	Sorbitol	Sorbitol	Sorbitol	Sorbitol	Mannitol	Sorbitol	Sorbitol

## ANNEXE IV: Les préparations ophtalmiques à base de carbomères disponibles en France en 2001 (Vidal ©2001).

NOM	CARBOMERE			CONSERVATEUR	POSOLOGIE
	Nature	Concentration	Viscosité		
<b>GELS OPHTALMIQUES EN TUBE</b>					
Civigel	Carbomère 980	0,2%	6688 cP	Cétrimide	3 à 4 fois par jour
Gel-Larmes	Carbomère 974P	0,3%	12352 cP	Chlorure de benzalkonium	2 à 4 fois par jour
Lacrigel	Carbomère 980	0,2%	15904 cP	Cétrimide	3 à 4 fois par jour
Lacrinorm	Carbomère 980	0,2%	13088 cP	Chlorure de benzalkonium	3 à 4 fois par jour
Lacryvisc	Carbomère 974P	0,3%	12256 cP	Chlorure de benzalkonium	2 à 4 fois par jour
<b>GELS OPHTALMIQUES EN UNIDOSE</b>					
Gel-Larmes	Carbomère 974P	0,3%	13088 cP	Aucun	2 à 4 fois par jour
Lacryvisc	Carbomère 974P	0,3%	13696 cP	Aucun	2 à 4 fois par jour
Aqualarm	Carbomère 980	0,2%	0 cP	Aucun	4 à 5 fois par jour
<b>GELS OPHTALMIQUES EN FLACON</b>					
Siccafluid	Carbomère 974P	0,25%	2336 cP	Chlorure de benzalkonium	1 à 4 fois par jour
<b>COLLYRE EN SOLUTION</b>					
Lacrifluid	Carbomère 980 NF	0,13%	2304 cP	Cétrimide	3 fois par jour

**BIBLIOGRAPHIE**

- 1 - ALBIETZ JM. Prevalence of dry eye subtypes in clinical optometry practice. *Optom Vis Sci* 2000 Jul; 77: 357-363.
- 2 - ANGT RT, DARTT DA, TSUBOTA K. Dry eye after refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12:318-322.
- 3 - AVISAR R, CRETER D, LEVINSKY H, SAVIR H. Comparative study of tear substitutes and their immediate effect on the precorneal tear film. *Isr J Med Sci* 1997 Mars; 33:194-7.
- 4 - AZZAROLO A, BJERRUM K, MAVES CA, BECKER L, WOOD RL, MIRCHEFF AK, WARREN DW. Hypophysectomy-induced regression of female rat lacrimal glands: partial restoration and maintenance by dihydrotestosterone and prolactin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 216-226.
- 5 - BANDEEN-ROCHE K, MUNOZ B, TIELSCH JM, WEST SK, SCHEIN OD. Self-reported assesment of dry eye in a population-based setting. *Invest Ophthalmol is Sci* 1997 Nov; 38: 2469-75.
- 6 - BAUDOIN C. Nouveaux regards sur les sécheresses oculaires. Revue Sicca n°4, eds La librairie Médicale, Laboratoires Théa.
- 7 - BAUDOIN C. Traitement des syndromes secs oculaires. *Reflexion ophthalmologiques* Mai 2001. TAP45(6); JBH Santé.
- 8 - BAUM J. Clinical manifestations of dry eye states. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985; 104:415-23.

- 9 - **BLADES KJ, PATEL S** The incidence of Drye eye Symptoms in Office Workers. *Optom Vis Sci* 1996; 72, 12s:40.
- 10 - **BLADES KJ, PATEL S.** Antioxydant Dietary Supplements Improve Tear Film Stability and Increase Goblet Cell Population Density in Marginal Dry eye. *Optom Vis Sci* 1997; 74, 12s:72.
- 11 - **BREWITT H, SISTANI F.** Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol* 2001 Mars; 45, Suppl 2:S1999-202.
- 12 - **BRON AJ, DAUBAS P, SIOU-MERMET R, TRINQUAND C.** Comparison of the efficacy and safety of two eye gels in the treatment of dry eyes: Lacrinorm and Viscotears. *Eye* 1998; 12(Pt5):839-47.
- 13 - **BURSTEIN NL.** The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985; 104 (Pt 4):402-9.
- 14 - **CONDON PI, McEWEN CG, WRIGHT M, MACKINTOSH G, PRESCOTT RJ, McDONALD C.** Double-blind, randomized, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (W/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc) in the treatment of dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999 Oct; 83: 1121-4.
- 15 - **CRAIG JP, TOMLISON A.** Importance of the Lipid Layer in Human Tear Film Stability and Evaporation. *Optom Vis Sci* 1997; 74:8-13.
- 16 - **DAVIES NM.** Biopharmaceutical considerations in topical ocular drug delivery. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000 Jul; 27:558-562.

- 17 - **DEBBASCH C.** Surface oculaire et suppléance lacrymale. Revue Sicca n°12, eds La librairie Médicale, Laboratoires Théa.
- 18 - **DEBBASCH C, POULIQUEN P.** Compte rendu de 3<sup>rd</sup> International conference on the lacrymal gland tear film and dry eye syndromes, congrès de Maui, novembre 2000. Revue Sicca n°15, eds La librairie Médicale, Laboratoires Théa.
- 19 - **DEBBASCH C, PISELLA PJ; RAT P, WARNET JM, BAUDOUIN C.** Evaluation de la cytotoxicité de trois substituts lacrymaux utilisés dans le traitement des syndromes secs. *J Fr Ophthalmol* 2000 Nov; **23**:863-9.
- 20 - **DOUGHTY MJ, FONN D, RICHTER D, SIMPSON T, CAFFERY B, GORDON K.** A patient questionnaire: Approach to estimating the prevalence of drye eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997; **74**:624-631.
- 21 - **EKONG AS, FOSTER S.** Dry eye syndrome. *EMedecine J*, 2001, **6**, 8:1-10.
- 22 - **FASSIHI AR, NAIDOO NT.** Irritation associated with tear-replacement ophthalmic drops. A pharmaceutical and subjective investigation. *S Afr Med J* 1989 Mar; **75**:233-5.
- 23 - **FAURE M.** Les médicaments oculaires locaux des origines à nos jours, *In: VAN OOTEGHEN M Préparations Ophthalmiques*, eds. Tec&Doc Lavoisier, Paris, 1995.
- 24 - **FELT O, CARREL A, BAEHNI P, BURI P, GURNY R.** Chitosan as tear substitute: a wetting agent endowed with antimicrobial efficacy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2000 Jun; **16**:261-70.



- 25 - FELT O, FURRER P, MAYER JM, PLAZONNET B, BURI P, GURNY R. Topical use of chitosan in ophthalmology/ tolerance assesment and evaluation of precorneal retention. *Int J Pharm* 1999 Apr; 2:185-93.
- 26 - GANGRADE NK, GADDIPATI NB, GANESAN MG, REDDY IK. Topical Ophthalmic formulations: Basic considerations, *In: REDDY IK: Ocular therapeutics and delivery a multidisciplinary approach*, eds Technomic, Lancaters-Basel, 1996.
- 27 - GEORGE JL. Physiopathologie des paupières, *In ADENIS JP, MORAX S et al. Pathologie orbito-palpébrale. Société Française d'Ophtalmologie. Masson Ed Paris. 1998:22-30.*
- 28 - GILBART JP. Dry eye: Pharmacological Approaches, Effects and Progress. *CLAO J* 1996; 22: 141-145.
- 29 - GILBART JP. Dry eye, blepharitis and chronic eye irritation/ divide and conquer. *J Ophthalmic Nurs Technol* 1999 May-Jun; 18:109-15.
- 30 - GOBBELS M, SPITZNAS M. Effects of artificial tears on corneal epithelial permeability in dry eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 229:345-9.
- 31 - GOBBELS M, SPITZNAS M. Corneal epithelial permeability of dry eyes before and after treatment with artificial tears. *Ophthalmology* 1992 Jun; 99:873-8.
- 32 - HEILIGENHAUS A, KOCH JM; KEMPER D, KRUSE FE, WAUBKE TN. Therapy of dry eye disorders. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994 Mar; 204:162-8.
- 33 - JENSEN OL, GLUUD BS, BIRGEN HS. The concentration of lactoferrin in tears. *Acta Ophthalmol* 1985; 63:341-5.

- 34 - KRACHMER JH, PALAY DA. Disorders of tear production and the lacrimal system, In: *Cornea: Color Atlas*. Missouri: Mosby Year Book Inc; 1995:29-35.
- 35 - LAMBERTS DW. Dry eye and tear deficiency. *Int Ophthalmol Clin* 1983; 23:123-30.
- 36 - LEMP MA . Basic principles and classification of dry eye disorders, *In: : LEMP MA, MARQUARDT R*, eds. *The dry eye. A comprehensive guide*. Berlin: Springer-Verlag 1992:101-31.
- 37 - LEMP MA. The Castroviejo lecture. New strategies in the treatment of dry-eye states. *Cornea* 1999 Nov; 18: 625-32.
- 38 - LEMP MA, MARQUARDT R. Introduction. *In: LEMP MA, MARQUARDT R*, eds. *The dry eye. A comprehensive guide*. Berlin: Springer-Verlag 1992:1-2.
- 39 - LIM KS, LIM JH. Measurement of the tear meniscus height using 0.25% NaFl. *Korean J Ophthalmol* 1991; 5:34-7.
- 40 - LIOTET S. Anatomie et physiologie de l'œil et organes annexes, In: MARC VAN OOTEGHEM: *Préparations Ophtalmiques*, eds *Techniques et documentations*, Paris 1995:7-57.
- 41 - LIU Z, PFLUGFELDER SC. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999 May; 106:939-43.
- 42 - McCARTY CA, BANSAL AK, LIVINGSTON PM, STANISLAVSKY YL, TAYLOR HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998 Jun; 105:1114-19.

- 42 - McCARTY CA, BANSAL AK, LIVINGSTON PM, STANISLAVSKY YL, TAYLOR HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998 Jun; 105:1114-19.
- 43 - McMONNIES CW. Key questions in a dry eye history. *J Am Optom Assoc* 1986; 57:512-7.
- 44 - MENERAT JM. Compte rendu du 5eme congres de la société internationale de dacryologie. Jerusalem, 14-18 Novembre 1999. Revue Sicca N°11, eds La Librairie Médicale, Laboratoires Théa.
- 45 - MOSS SE, KLEIN R, KLEIN BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000 Sept; 118:1264-68.
- 46 - MURUBE J. History of the dry eye, *In*: LEMP MA, MARQUARDT R, eds. The dry eye. A comprehensive guide. Berlin: Springer-Verlag 1992:1-2
- 47 - MURUBE J, PATERSON A, MURUBE E. Classification of artificial tears. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438:693-715.
- 48 - NAKAMORI K, ODAWARA M, NAKAJIMA T, MIZUTANI T, TSUBOTA K. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30.
- 49 - NORN MS. Diagnosis of dry eye, *In*: LEMP MA, MARQUARDT R, eds. The dry eye. A comprehensive guide. Berlin: Springer-Verlag 1992:134-82.
- 50 - NORN MS. External eye-methods of examination. Copenhagen: Scriptor, 1983:112-7.

- 51 - OECHSNER M, KEIPERT S. Polyacrylic acid/polyvinylpyrrolidone bipolymeric systems. I. Rheological and mucoadhesive properties of formulations potentially useful for the treatment of dry-eye syndrome. *Eur J Pharm Biopharm* 1999 Mar, 47:113-8.
- 52 - OHJI M, OHMI G, KIRITOSHI A, KINOSHITA S. Goblet cell density in thermal and chemical injuries. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:1686-8.
- 53 - PATEL S, MURRAY D, MCKENZIE A et al. Effects of fluorescein on tear breakup time and tear thinning time. *Am J Optom Physiol Opt* 1985; 62:188-90.
- 54 - PATEL S, HENDERSON R, BRADLEY L, GALLOWAY B, HUNTER L. Effect of visual display unit use on blink rate and tear stability. *Optom Vis Sci* 1991; 68:888-92.
- 55 - PISELLA PJ, BEYVIN AJ. Surface oculaire et traitement par isotretinoïne per os. *Revue Sicca N°16*, eds La Librairie Médicale, Laboratoires Théa.
- 56 - POULIQUEN P. Les gels de carbomères dans le traitement de l'œil sec. *J Fr Ophthalmol* 1999; 22,8:903-913.
- 57 - PRAUSE JU, NORN M. Relation between blink frequency and break-up time? *Acta Ophthalmol* 1987; 65:19-22
- 58 - REDDY IK, AZIZ W, SAUSE RB. Artificial tear formulations, irrigating solutions and contact lens products, *In: REDDY IK. Ocular therapeutics and drug delivery, a multi-disciplinary approach*, eds Technomic, Lancaster-Basel, 1996.
- 59 - ROBERT PY, LECONTE V, OLIVE C, RATSIMBAZAFY V, JAVERLIAT M, ADENIS JP. Collyre à la cyclosporine A: fabrication, toxicité, pharmacocinétique et indications en l'an 2000. *J FR Ophthalmol* 2001; 24,5:527-535.

in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 study Group. *Ophthalmology* 2000 Apr; 107:631-9.

61 - SCOTT CA, CATANIA LJ, LARKIN KM, MELTON R, SEMES LP, SHOVLIN JP. Optometric clinical practice guideline care of patient with ocular surface disease, Reference guide for clinicians, 1999.

62 - SELEK H , UNLU N, ORHAN M, IRKEC M. Evaluation of retinoic acid ophthalmic emulsion in dry eye. *Eur J Ophthalmol* 2000Apr-Jun;102, 2:121-7.

63 - SHEEDY JE. Vision problems at video display terminals: a survey of optometrists. *J Am Optom Assoc* 1992; 63:687-92.

64 - SHIMMURA S, ONO M, SHINOZAKI K, TODA I, TAKAMURA E, MASHIMA Y, TSUBOTA K. Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes. *Br J Ophthalmol* 1995 Nov; 79:1007-11.

65 - SOLOMON A, DURSUN D, LIU Z, XIE Y, MACRI A, PFLUGFELDER SC. Pro and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:2283-92.

66 - STEVENSON D, TAUBER J, REIS BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology* 2000 May; 107:967-74.

67 - SULLIVAN DA, BLOCK L, PENA JD. Influence of androgens and pituitary hormones on the structural profile and secretory activity of the lacrimal gland. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74:421-435.

68 - THOFT RA. Relationship of the dry eye to ocular surface disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985; 104:452-7.

69 - TODA I, FUJISHIMA H, TSUBOTA K. Ocular fatigue is the major symptom of dry eye. *Acta Ophthalmol* 1993; 71:347-52.

70 - TSUBOTA K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998 Oct; 17,4:565-96.

71 - TSUBOTA K, GOTO E, FUJITA H, ONO M, INOU H, SAITO I, SHIMMURA S. Treatment of dry eye by autologus serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999 Apr; 83:390-5.

72 - TSUBOTA K, TODA I, NAKAMORI K. Poor illumination, VDTS, and dessicated eyes. *Lancet* 1996; 347: 768-9.



## Faculté de Pharmacie de Grenoble



# Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



© 1900 - 1901 - 1902 - 1903 - 1904 - 1905 - 1906 - 1907 - 1908 - 1909 - 1910



