



HAL
open science

Traitements innovants dans la sécheresse oculaire : revue de la littérature et des études en cours

Justine Duprez

► **To cite this version:**

Justine Duprez. Traitements innovants dans la sécheresse oculaire : revue de la littérature et des études en cours. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01997113

HAL Id: dumas-01997113

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01997113>

Submitted on 28 Jan 2019

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

U.F.R. DE PHARMACIE

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 4 juillet 2017

Par Justine DUPREZ

**TRAITEMENTS INNOVANTS DANS LA
SECHERESSE OCULAIRE :
REVUES DE LA LITTERATURE ET DES
ETUDES EN COURS**

JURY

Président : Monsieur CHILLON Jean-Marc, Professeur des Universités –
Praticien Hospitalier, Docteur en Pharmacie

Membres : Monsieur DUBREUCQ Dominique, Docteur en Pharmacie
Monsieur GUILBAUT Henry, Docteur en Pharmacie

Thèse n°3066

REMERCIEMENTS

Je dédie cette thèse :

A mes parents,

Que cet ouvrage soit la récompense de vos efforts et le témoignage de toute mon affection.

A Constant,

En témoignage du bonheur que tu m'apportes et pour ton soutien tout au long de mes études.

A mes sœurs Chloé et Cassandre,

A mes grands-parents,

A mes amis,

Aux très bons moments passés ensemble et à tous ceux à venir.

A mon président de jury,

Monsieur Jean-Marc CHILLON

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Docteur en pharmacie

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Merci d'avoir accepté de diriger et de corriger ce travail. Puisse cet ouvrage ne pas vous décevoir.

A mes juges,

Monsieur Dominique DUBREUCQ

Docteur en pharmacie

Merci d'avoir accepté spontanément de faire partie de ce jury. Merci pour ton soutien et ta gentillesse.

Monsieur Henry GUILBAUT

Docteur en pharmacie

Merci de ne me faire l'honneur de participer à ce jury, témoignage d'une belle amitié !

A Monsieur Eric HOUSIEAUX

Docteur en pharmacie

Président du conseil de l'ordre des pharmaciens

Professeur des Universités

Merci de m'avoir accueillie dans votre officine pour mes stages et de m'avoir enseigné le métier de pharmacien d'officine.

A Madame Agnès FRANCOIS

Docteur en pharmacie

Merci de m'avoir fait confiance pour mes débuts dans ma carrière professionnelle.

SOMMAIRE

TABLE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX.....	10
ABREVIATIONS.....	11
INTRODUCTION	12
I. LA SECHERESSE OCULAIRE	14
1. Définition	15
2. Prévalence.....	15
3. Physiopathologie	17
3.1 Les paupières	17
3.2 La surface oculaire.....	17
3.2.1 La conjonctive.....	18
3.2.2 La cornée.....	18
3.3 Le système lacrymal	19
3.3.1 Les glandes lacrymales	20
3.3.2 Les glandes de Meibomius.....	21
3.3.3 Le film lacrymal.....	21
3.3.4 Régulation du film lacrymal	23
3.3.4.1 Neurorégulation	23
3.3.4.2 Stimulation hormonale.....	25
3.4 Mécanismes de l'atteinte lacrymale.....	25
4. Facteurs de risque.....	27
4.1 L'environnement.....	27
4.2 Le régime alimentaire	28
4.3 L'âge	28
5. Les causes de sécheresse oculaire	28
5.1 Les sécheresses par hyposécrétion.....	29
5.1.1 Pathologies dysimmunitaires	29
5.1.2 Pathologies non dysimmunitaires	30
5.1.2.1 Déficits fonctionnels des glandes lacrymales	30
5.1.2.2 Obstruction des canaux des glandes lacrymales	31

5.1.2.3	Les sécheresses oculaires d'origine iatrogène	31
5.1.2.4	La chirurgie réfractive.....	33
5.2	Les sécheresses par instabilité lacrymale.....	34
5.2.1	Les sécheresses par hyper-évaporation.....	35
5.2.1.1	Les dysfonctionnements des glandes de Meibomius ou meibomiens	35
5.2.1.2	Troubles palpébraux.....	37
5.2.1.3	Collyres : principes actifs et conservateurs.....	37
5.2.2	Les sécheresses par atteinte du film muqueux.....	38
5.2.2.1	Allergies perannuelles.....	38
5.2.2.2	Conditions environnementales.....	39
5.2.2.3	Lentilles de contact	40
5.2.2.4	Carence en vitamine A.....	40
5.2.2.5	Autres.....	41
6.	Diagnostic de la sécheresse oculaire : les méthodes d'examen de la surface	
	oculaire.....	41
6.1	Examen à la lampe à fente de la cornée et du limbe.....	42
6.1.1	Le score de Van Bijsterveld.....	42
6.1.2	Le score d'Oxford.....	43
6.2	Temps de rupture du film lacrymal.....	43
6.3	Coloration par les agents vitaux.....	44
6.3.1	Le rose bengale	44
6.3.2	Le vert de lissamine	44
6.3.3	La fluorescéine.....	44
6.4	Test de Schirmer	44
II.	STRATEGIE THERAPEUTIQUE DE L'ŒIL SEC	46
1.	Mesures environnementales.....	47
2.	Les substituts lacrymaux.....	47
2.1	Propriétés pharmacologiques des substituts lacrymaux.....	48
2.1.1	Viscosité et rémanence	48
2.1.1.1	La viscosité	48
2.1.1.2	La rémanence	49
2.1.2	Osmolarité.....	50
2.1.3	Le pH	50

2.1.4	Propriétés optiques.....	51
2.2	Les différentes classes thérapeutiques	52
2.2.1	Les dérivés du sérum physiologique.....	52
2.2.2	Les polymères de vinyl.....	53
2.2.3	Les dérivés celluloses	54
2.2.4	Les carbomères	55
2.2.5	Les collyres au hyaluronate de sodium.....	58
2.2.6	Les gels d'hydroxypropyl-guar.....	61
2.2.7	Les émulsions lipidiques.....	62
2.2.8	Les osmorégulateurs	63
2.2.9	Précautions d'emplois des substituts lacrymaux.....	64
2.2.10	Récapitulatif des différents effets des substituts lacrymaux.....	64
3.	Les traitements par voie orale	65
3.1	Les sécrétagogues	65
3.1	Les antibiotiques oraux.....	66
3.2	Les compléments alimentaires.....	67
4.	Les traitements physiques	70
4.1	Occlusion des points lacrymaux	70
4.2	Les lunettes à chambre humide.....	72
4.3	Hygiène et réchauffement des paupières	73
III.	NOUVEAUX TRAITEMENTS INDIQUES DANS LA SECHERESSE	
	OCULAIRE.....	74
1.	Anti-inflammatoires et immunosuppresseurs	75
1.1	Les corticoïdes locaux.....	75
1.2	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	76
1.3	La ciclosporine : immunosuppresseur topique	77
1.3.1	Mécanisme d'action.....	77
1.3.2	Précautions d'emploi	77
1.3.3	Présentation de la ciclosporine en collyre.....	78
1.3.4	Principales indications de la ciclosporine	78
1.3.4.1	La sécheresse oculaire.....	78
1.3.4.2	Rosacée et kératoconjonctivite phlycténulaire.....	79
1.3.4.3	Kératoconjonctivite limbique supérieure.....	79

1.3.4.4	Syndrome de Gougerot-Sjögren et maladie du greffon contre l'hôte.....	79
1.3.4.5	Kératoconjonctivite atopique et kératoconjonctivite vernale	79
1.3.4.6	Greffe de cornée.....	80
1.3.4.7	Kératoconjonctivites virales.....	80
1.3.5	Ikervis® : nouveau collyre dans le traitement de seconde intention de la kératite sévère chez l'adulte.....	80
1.3.5.1	Etude SICCANOVE	81
1.3.5.2	Etude SANSIKA.....	83
1.3.5.3	Discussions des deux études	86
1.3.5.4	Synthèse d'avis de la commission de la transparence d'Ikervis®	87
1.3.5.5	Ikervis® en pratique	87
1.4	Le pimécrolimus	88
1.5	Le sirolimus en injection sous-conjonctival	89
1.6	Le tacrolimus en pommade : autre immunosuppresseur topique.....	90
2.	Les sécrétagogues topiques.....	91
2.1	Le diquafosol (INS365)	91
2.2	Le rébamipide (OPC-12759).....	93
3.	Le sérum autologue	94
3.1	Position du sérum autologue dans le traitement du syndrome sec.....	94
3.2	Utilisation actuelle du sérum autologue.....	95
3.2.1	Indications et efficacité du sérum autologue	95
3.2.2	Préparation et modalités de conservation du sérum autologue.....	96
3.2.3	Problèmes liés à la réglementation et à la prise en charge du sérum autologue	
	97	
4.	Les androgènes locaux.....	98
	CONCLUSION	99
	BIBLIOGRAPHIE.....	101

TABLE DES FIGURES

[Figure 1] : Schéma de la surface oculaire

[Figure 2] : Structure de la cornée

[Figure 3] : Système lacrymal

[Figure 4] : Les glandes de Meibomius

[Figure 5] : Structure du film lacrymal

[Figure 6] : Le film lacrymal

[Figure 7] : Boucle lacrymale réflexe

[Figure 8] : Les cercles vicieux de la sécheresse oculaire

[Figure 9] : Cercles vicieux montrant la pathogénie des dysfonctionnements meibomiens

[Figure 10] : Schéma représentant un ectropion et un entropion

[Figure 11] : Score de Van Bijsterveld

[Figure 12] : Classification d'Oxford

[Figure 13] : Test de Schirmer

[Figure 14] : Voies métaboliques des omégas 6 et 3

[Figure 15] : Bouchon méatique en silicone

[Figure 16] : Occlusion des points lacrymaux par les bouchons méatiques

[Figure 17] : Lunettes chauffantes à chambre humide Blephasteam®

[Figure 18] : Ikervis®

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Résumé grandes études épidémiologiques sur la sécheresse oculaire

Tableau 2 : Médicaments et sécheresse oculaire

Tableau 3 : Spécialités dérivées du sérum physiologique

Tableau 4 : Spécialités à base de polymères de vinyl

Tableau 5 : Spécialités à base de dérivés cellulosiques

Tableau 6 : Spécialités à base de gels de carbomères

Tableau 7 : Substituts lacrymaux à base d'acide hyaluronique

Tableau 8 : Substituts lacrymaux à d'HP-guar

Tableau 9 : Les émulsions lipidiques

Tableau 10 : Les osmorégulateurs

Tableau 11 : Les effets des différents substituts lacrymaux

Tableau 12 : Compléments alimentaires proposés dans les troubles liés à la sécheresse oculaire

Tableau 13 : Design de l'étude SICCANOVE

Tableau 14 : Design de l'étude SANSIKA

ABREVIATIONS

Ag : antigène
AGPI : acides gras polyinsaturés
AMM : autorisation de mise sur le marché
ASMR : amélioration du service médical rendu
ATU : autorisation temporaire d'utilisation
BAK : chlorure de benzalkonium
BUT : break-up time
CFS: corneal fluorescein staining
CMC : carboxyméthylcellulose
CMV : cytomégalovirus
DGM : dysfonctionnements des glandes de Meibomius
DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge
EBV : virus d'Epstein-Barr
EGF : Epithelial Growth Factor
HAS : Haute Autorité de Santé
HP-guar : hydroxypropyl-guar
HPMC : hydroxypropylméthylcellulose
HS : hyaluronate de sodium
MMP: métalloprotéases matricielles
NGF : Nerve Growth factor
PGE : prostaglandine
PVA : acide polyvinylique
PVP : polyvinylpyrrolidone
SA : sérum autologue
SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren
SMR : Service Médical Rendu
SNC : système nerveux central
TGF β : Transforming Growth Factor β
TNF : tumor necrosis factor
VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

INTRODUCTION

La sécheresse oculaire est l'une des causes les plus fréquentes de consultation en ophtalmologie. Sa prise en charge concerne donc tous les ophtalmologistes et reste encore actuellement un défi. Elle est particulièrement fréquente chez les patients âgés de plus de 65 ans, et augmente avec l'âge, chez les femmes ménopausées et dans les maladies auto-immunes. Environ 15% des sujets âgés de plus de 65 ans souffrent de sécheresse oculaire. Le syndrome sec est une pathologie multifactorielle des larmes et de la surface de l'œil responsable d'inconfort, de troubles visuels et d'une instabilité du film lacrymal. Les symptômes ressentis par les patients peuvent être multiples et ont une intensité variable. Le retentissement sur leur qualité de vie est certain. Il est important de comprendre précisément les mécanismes à l'origine des troubles de sécheresse oculaire, mais aussi ceux qui entretiennent le phénomène de souffrance de la surface oculaire et du film lacrymal.

L'hyposécrétion et l'hyperévaporation des larmes sont classiquement les deux principales causes de sécheresse oculaire. De multiples traitements sont à disposition des patients pour traiter le syndrome de l'œil sec tels que la prise en charge psychologique, les mesures environnementales, les substituts lacrymaux, les moyens mécaniques, les traitements émergents et autres traitements spécifiques. De nombreuses recherches ont permis d'améliorer la compréhension de cette pathologie et de nouveaux traitements de plus en plus précis émergent. La connaissance de la physiopathogénie de la sécheresse oculaire est donc fondamentale pour une prise en charge optimale des patients.

Ce travail aborde tout d'abord les généralités sur la sécheresse oculaire afin de mieux comprendre cette pathologie et ses mécanismes. Les revues des traitements actuels et des études en cours des traitements innovants dans la sécheresse oculaire sont détaillées dans les deuxième et troisième parties.

I. LA SECHERESSE OCULAIRE

1. Définition

Le syndrome de sécheresse oculaire, plus généralement appelé le syndrome de l'œil sec, est une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire. Ce syndrome entraîne des symptômes d'inconfort, une gêne visuelle, une instabilité lacrymale ainsi qu'une atteinte de la surface oculaire. ⁽¹⁾

2. Prévalence

Le syndrome de l'œil sec touche des millions de personnes dans le monde entier et sa prévalence semble en augmentation depuis ces dernières années. Cependant cette maladie est souvent sous-diagnostiquée et sous-estimée.

La prévalence de ce syndrome augmente avec l'âge et la sécheresse oculaire est, avec la cataracte et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la principale pathologie ophtalmologique chez les personnes âgées. En effet, 15 à 25% des personnes de plus de 65 ans sont atteintes de sécheresse oculaire et prennent de façon régulière des substituts lacrymaux. Par ailleurs, les études épidémiologiques indiquent que cette maladie est plus fréquente chez les femmes (notamment sous traitement hormonal de substitution post-ménopause) et chez les patients atteints de maladie auto-immune (tableau 1). ⁽²⁾⁽³⁾

Tableau 1 : Résumé grandes études épidémiologiques sur la sécheresse oculaire ⁽³⁾

Études	Année de publication	Nombre de sujets	Âge (années)	Évaluation de la sécheresse oculaire	Prévalence
Études américaines					
Salisbury Eye Study [2-4]	1997-2000	2420	≥ 65	Au moins 1 des 6 symptômes (sécheresse, sensation de sable dans les yeux, brûlure, rougeur, croûtes collées sur cils, yeux complètement collés le matin), survenant au moins souvent	14,6 %
Beaver Dam Eye Study [5]	2000	3722	≥ 48	« Au cours des trois derniers mois ou antérieurement, avez-vous eu les yeux secs ? » (Description, le cas échéant : de la sensation de corps étranger, avec démangeaison, brûlure, sensation de sable non liées à une allergie)	14,4 %
Beaver Dam Offspring Study [20]	2014	3275	21 à 84	La sécheresse oculaire a été déterminée par l'auto-évaluation de la fréquence des symptômes et l'intensité de ces symptômes	14,5 % (17,9 % des femmes et 10,5 % des hommes)
Women's Health Study [7]	2003	36 995	≥ 49	Symptômes sévères de sécheresse et d'irritation, constamment ou souvent, et/ou diagnostic par le médecin de sécheresse oculaire à l'initiative du patient	7,8 %
Physician's Health Studies I and II [8-10]	1998-2007	25 655	≥ 50, ≥ 55	Symptômes sévères de sécheresse et d'irritation, constamment ou souvent, et/ou diagnostic par le médecin de sécheresse oculaire à l'initiative du patient	3,90 % chez les hommes âgés de 50 à 54 ans 7,67 % chez les hommes âgés de plus de 80 ans
Salisbury Eye Evaluation [19]	2013	1981	65-84	Les symptômes de sécheresse oculaire ont été identifiés par questionnaire et la sécheresse oculaire cliniquement significative a été définie comme la présence de symptômes de sécheresse oculaire avec un test de Schirmer positif ou une prise de coloration de la surface oculaire dans les deux yeux	13,8 % des sujets avaient des symptômes de sécheresse oculaire et 3,1 % avaient une sécheresse oculaire cliniquement significative
Canadian Dry Eye Epidemiology Study (CANDEES) [14]	1997	13 517	10-80	Questionnaire sur la présence de sécheresse oculaire et le degré de sévérité	28,7 %
Études australiennes					
Blue Mountains Study [12]	2003	1075	≥ 50	Au moins 1 des 4 symptômes indépendamment de la sévérité, ou au moins 1 symptôme classé modéré à sévère (sécheresse, sensation de sable, démangeaison, inconfort)	15,3 % (3 symptômes ou plus) à 16,6 % (au moins un symptôme)
Melbourne Visual Impairment Project [6]	1998	926	≥ 40	Au moins 1 des 6 symptômes « sévères », non imputables, selon le patient, au rhume des foins (inconfort, corps étranger, démangeaison, larmoiement, sécheresse, photophobie)	5,5 %
Études asiatiques					
Sumatra Study (Indonésie) [13]	2002	1058	≥ 21	Au moins 1 des 6 symptômes, souvent ou tout le temps (sécheresse, sensation de sable dans les yeux, brûlure, rougeur, croûtes collées sur cils, yeux complètement collés le matin)	27,5 %
Japanese VDT users Study (Japon) [15]	2008	1390 porteurs de lentilles de contact	≥ 22	Symptômes sévères de sécheresse oculaire et d'irritation	50,4 %
Koumi Study (Japon) [16]	2011	3294	≥ 40	La sécheresse oculaire a été définie comme la présence d'un diagnostic clinique antérieur de sécheresse oculaire posé par un ophtalmologiste ou la présence de symptômes sévères (à la fois la sécheresse et l'irritation souvent ou tout le temps)	21,6 % chez les femmes 12,5 % chez les hommes
Japanese High School Students Study (Japon) [17]	2008	3433	15-18	Le questionnaire de Schaumberg [30] a été utilisé afin de vérifier l'existence d'un diagnostic antérieur de sécheresse oculaire et pour rechercher les symptômes actuels de sécheresse oculaire	Le diagnostic de sécheresse oculaire était présent chez 4,3 % des garçons et 8 % des filles. Les symptômes graves de la maladie de l'œil sec ont été observés chez 21 % des garçons et chez 24,4 % des filles
Osaka Study (Japon) [18]	2013	672 travailleurs sur ordinateurs	39-48	Recherche de symptômes de sécheresse oculaire par un questionnaire de 12 questions, BUT, test de Schirmer, tests de coloration de la surface oculaire. La présence d'œil sec a été définie par la présence d'au moins un symptôme souvent ou de façon permanente, associé à la présence d'au moins un test objectif positif	76,5 % chez les femmes 60,2 % chez les hommes
Shihpai Study (Chine) [21]	2003	2038	≥ 65	Au moins 1 des 6 symptômes (sécheresse, sensation de sable dans les yeux, brûlure, larmoiement, rougeur, yeux complètement collés le matin)	33,7 %
Henan Eye Study (Chine) [22]	2010	1816	≥ 40	La sécheresse oculaire a été définie comme ayant au moins un symptôme de sécheresse oculaire, souvent ou de façon permanente (sensation d'yeux secs, de sable dans les yeux, de brûlures oculaires, yeux collants, larmoyants ou rouges)	50,1 % de patients symptomatiques
Zhang et al. (Chine) [23]	2012	1902	Élèves du secondaire	La sécheresse oculaire a été définie comme la présence d'un diagnostic clinique antérieur de sécheresse oculaire posé par un ophtalmologiste ou la présence de symptômes sévères (à la fois la sécheresse et l'irritation souvent ou tout le temps)	23,7 %
Beijing Eye Study (Chine) [24]	2009	1957	≥ 40	Au moins 1 des 6 symptômes, souvent ou tout le temps (sécheresse, sensation de sable dans les yeux, brûlure, rougeur, croûtes collées sur cils, yeux complètement collés le matin)	La présence de symptômes subjectifs de sécheresse oculaire était retrouvée dans 21,0 % des cas
Basak et al. (Inde) [25]	2012	3023	≥ 30	Le questionnaire de McMonnies [35] a été utilisé pour définir la présence de symptômes. Le BUT, le test de Schirmer-I, le test au Rose Bengale, l'examen en lampe à fente et l'analyse de la fonction meibomienne ont été réalisés	La présence d'au moins un symptôme souvent ou tout le temps a été notée chez 40,8 % des sujets. La présence de symptômes associée à au moins un examen positif a été notée chez 26 % des sujets
Rege et al. (Inde) [26]	2013	4750	≥ 18	Le questionnaire de McMonnies [35] a été utilisé. Les sujets ayant eu un score supérieur à 14,5 ont eu une évaluation des tests objectifs de sécheresse oculaire (BUT, test à la fluorescéine, test de Schirmer et évaluation des glandes meibomiennes)	15,4 %
Hashemi et al. (Iran) [27]	2013	1008	40-64	Les patients ayant un score OSDI ≥ 23 ont été considérés comme symptomatiques. La sécheresse oculaire a été définie chez les patients symptomatiques comme ayant en plus au moins un signe objectif positif (test de Schirmer, le BUT, la classification d'Oxford utilisant le test à la fluorescéine et la coloration au Rose Bengale)	18,3 % avaient des symptômes de sécheresse oculaire et 8,7 % avaient une sécheresse oculaire définie
Han et al. (Corée du sud) [28]	2011	657	≥ 65	La sécheresse oculaire a été définie comme ayant au moins un symptôme de sécheresse oculaire, souvent ou de façon permanente, durant les deux dernières semaines (sensation d'yeux secs, de sable dans les yeux, de brûlures oculaires, yeux collants, larmoyants ou rouges)	30,3 %
Bukhari et al. (Arabie Saoudite) [29]	2009	251 sujets ayant accompagné des patients en consultation d'ophtalmologie		La sécheresse oculaire a été diagnostiquée sur la base de la présence d'au moins un symptôme de sécheresse oculaire survenant souvent ou la plupart du temps associé à au moins un des signes suivant : BUT ≤ 10 secondes, prise de fluorescéine ≥ grade 1 et un test de Schirmer ≤ 5 mm en 5 minutes	93,2 %
Lekhanont et al. (Thaïlande) [30]	2006	550	≥ 40	Questionnaire de sécheresse oculaire, BUT, test à la fluorescéine, test de Schirmer et évaluation des glandes meibomiennes	34 % avaient des signes subjectifs de sécheresse oculaire
Étude africaine					
Onwubiko et al. (Niger) [31]	2013	402	≥ 18	La sécheresse oculaire a été définie comme un score OSDI ≥ 50 associé à un BUT < 10 secondes ou un test de Schirmer < 10 mm	19,2 %
Études européennes					
Salnes Eye Study (Espagne) [32]	2009	654	≥ 40	La sécheresse oculaire a été définie comme étant la présence simultanée de symptômes et d'au moins un signe objectif (test de Schirmer ≤ 5 secondes, BUT ≤ 10 secondes, coloration au Rose Bengale ≥ 3 ou coloration à la fluorescéine ≥ 1)	11,0 %
Alienor Study (France) [33]	2013	963	≥ 73	La sécheresse oculaire a été définie comme une sécheresse oculaire autorapportée par le patient, confirmée par l'utilisation de larmes artificielles et/ou un score OSDI ≥ 22	21,9 %
Bjerrum (Danemark) [34]	1997	504	30-60	La présence de la kératoconjunctivite sèche et du syndrome de Sjögren primaire a été estimée à la fois selon les critères de Copenhague [36] et les critères préliminaires européens [37].	11 % selon les critères de Copenhague et 8 % selon les critères préliminaires européens

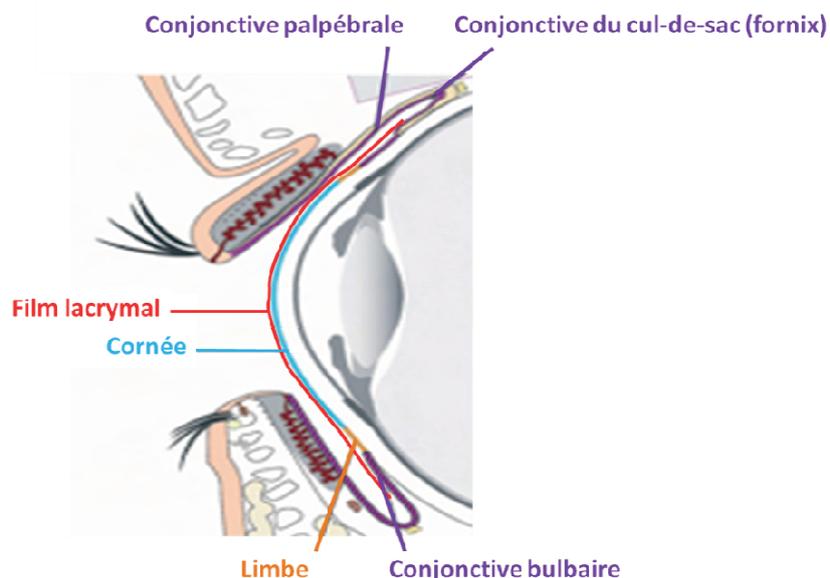
3. Physiopathologie

3.1 Les paupières

Les paupières sont des replis cutané-musculo-membraneux mobiles recouvrant en partie ou en totalité la partie antérieure du globe oculaire. Elles constituent la première défense physique de la structure oculaire contre les agents pathogènes extérieurs (bactéries, virus, champignons, parasites, polluants environnementaux...). Elles contribuent, par leurs clignements, à la répartition homogène du film lacrymal sur la surface oculaire. La paupière supérieure est beaucoup plus mobile que la paupière inférieure et recouvre totalement la cornée lors de sa fermeture. ⁽⁴⁾

3.2 La surface oculaire

La surface oculaire est constituée du film lacrymal, de la conjonctive, du limbe et de la cornée. Le limbe correspond à la jonction entre la cornée et la conjonctive (figure 1). La surface oculaire recouvre la partie la plus externe de l'œil, et est donc en contact avec le milieu extérieur. Elle constitue la deuxième structure de protection physique du globe oculaire. La surface oculaire possède une protection chimique et biologique liée à la composition du film lacrymal.



[Figure 1] : Schéma de la surface oculaire ⁽⁵⁾

3.2.1 *La conjonctive*

La conjonctive est une membrane muqueuse très vascularisée qui recouvre la surface antérieure du globe oculaire ainsi que la face postérieure des paupières inférieures et supérieures. Son rôle est la sécrétion de mucus, essentiel pour la stabilité du film lacrymal et la transparence de la cornée. Elle participe également aux réactions inflammatoires grâce à ces cellules immunocompétentes. La conjonctive est divisée en trois régions (figure 1) :

- la conjonctive palpébrale qui assure la continuité avec le revêtement cutané ;
- la conjonctive bulbaire qui est fine et transparente ;
- les culs de sac conjonctivaux (ou fornix) qui correspondent à la zone de transition entre les conjonctives palpébrale et bulbaire. ⁽⁶⁾

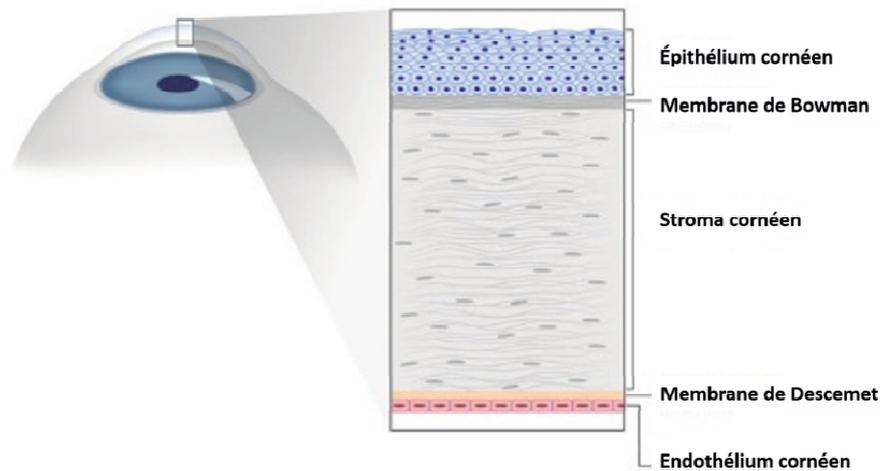
Le limbe constitue la zone de transition entre la conjonctive et la cornée.

3.2.2 *La cornée*

La cornée est un tissu indispensable pour la vision en raison de sa transparence. Elle permet la transmission et la réflexion de la lumière. Sa face antérieure est recouverte par le film lacrymal, alors que la face postérieure baigne dans l'humeur aqueuse. La cornée est constituée de cinq couches, de l'extérieur vers l'intérieur (figure 2) :

- l'épithélium pavimenteux qui correspond à l'épithélium cornéen, directement en contact avec le film lacrymal ;
- la couche de Bowman qui est une composante acellulaire constituée de matrice extracellulaire ;
- le stroma cornéen qui représente 90% de l'épaisseur de la cornée. Constitué de matrice extracellulaire, de kératocytes et de fibres nerveuses, il est essentiel pour la stabilité de la cornée ;
- la membrane de Descemet qui correspond à la lame basale de l'endothélium cornéen ;
- l'endothélium cornéen qui est formée de cellules endothéliales. Ce tissu est directement en contact avec l'humeur aqueuse de la chambre antérieure de l'œil.

Les cellules cornéennes sont principalement nourries par la voie vasculaire du limbe, par les larmes pour la partie antérieure de la cornée et par l'humeur aqueuse pour la partie postérieure. ⁽⁷⁾

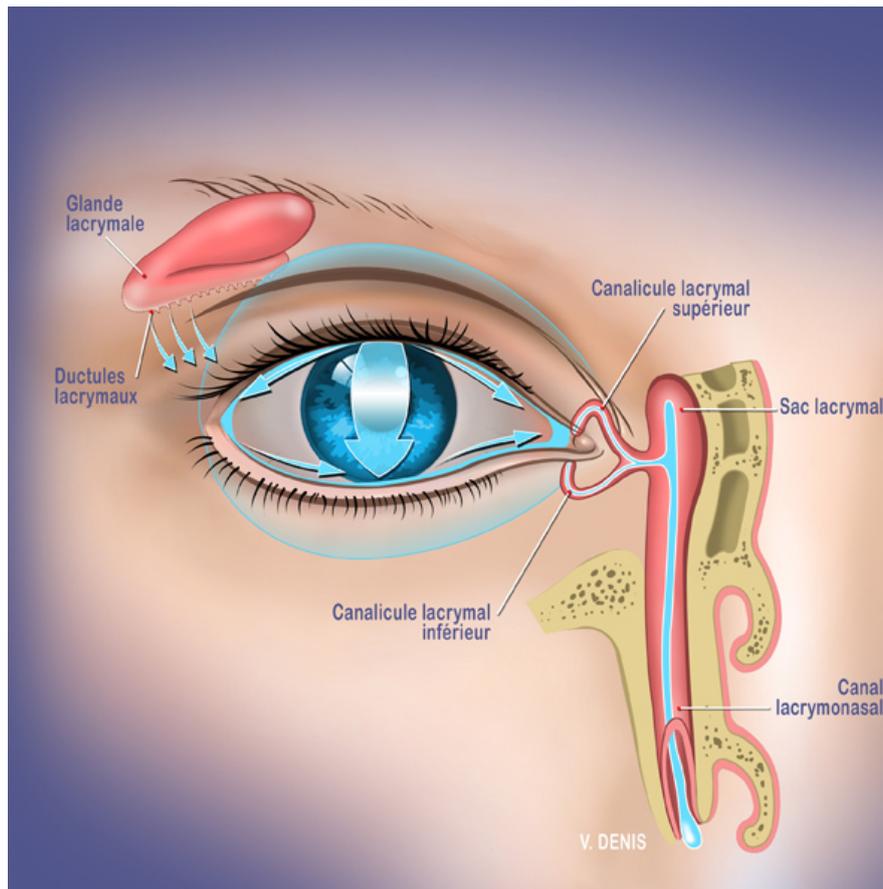


[Figure 2] : Structure de la cornée ⁽⁸⁾

3.3 Le système lacrymal

Le système lacrymal est constitué de glandes, de cellules sécrétrices, de canalicules excréteurs et de leurs produits, les larmes. Il permet :

- la formation des larmes par les glandes lacrymales ;
- leur répartition sur la face antérieure de l'œil par le clignement des paupières ;
- leur évaporation de la surface oculaire (75%) ;
- leur évacuation par les canalicules lacrymaux localisés au coin interne des paupières (25%). ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾



[Figure 3] : Système lacrymal ⁽⁹⁾

3.3.1 Les glandes lacrymales

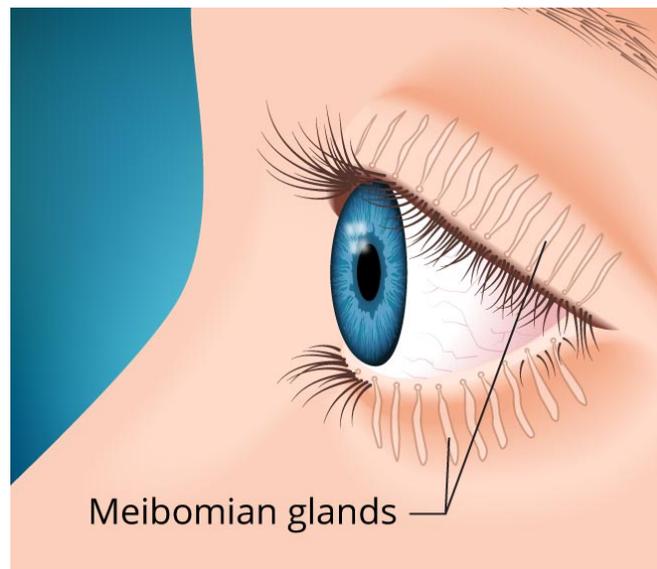
Deux types de glandes lacrymales existent :

- la glande lacrymale principale (située au niveau supérieur externe de la paupière) responsable de la majorité des sécrétions des larmes et des protéines et impliquée dans la sécrétion lacrymale réflexe. Elle est riche en cellules du système immunitaire, lymphocytes B et T, cellules dendritiques et macrophages jouant un rôle majeur dans la réaction inflammatoire au niveau de la surface oculaire ;
- les glandes lacrymales accessoires de Krause et Wolfring (situées sur le bord externe de la paupière supérieure) responsables de la sécrétion basale. ⁽¹¹⁾

Les larmes sont constituées essentiellement d'eau (98,2%), d'électrolytes, de glucose et de protéines. ⁽¹²⁾ En se disposant sur la surface cornéenne de l'œil, les larmes forment un film pré-cornéen. C'est le film lacrymal.

3.3.2 Les glandes de Meibomius

Les glandes de Meibomius s'alignent selon une rangée unique, le long de la marge palpébrale et perpendiculairement à celle-ci. Leur orifice s'ouvre au niveau de la jonction cutanéomuqueuse, lieu de dépôt des sécrétions. Elles sont au nombre de 30 à 40 au niveau de la paupière supérieure, et d'environ 20 à 30 au niveau de la paupière inférieure.



[Figure 4] : Les glandes de Meibomius⁽¹³⁾

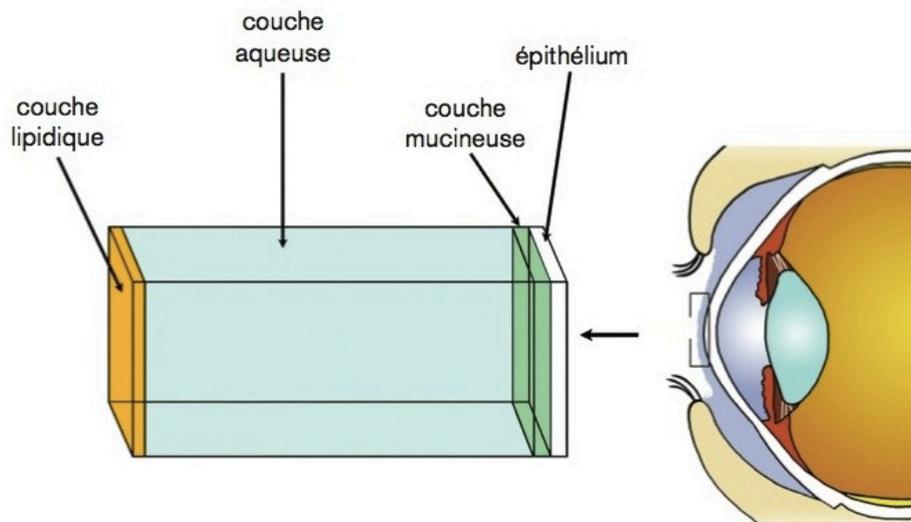
3.3.3 Le film lacrymal

Le film lacrymal a pour rôle de former une « barrière » entre le milieu extérieur et la surface de l'œil dont il assure ainsi la protection. Par ailleurs il possède également des propriétés nutritives. Il a un volume total de 7 à 9 μL , une épaisseur de 40 μm environ et présente trois couches (figure 5) :

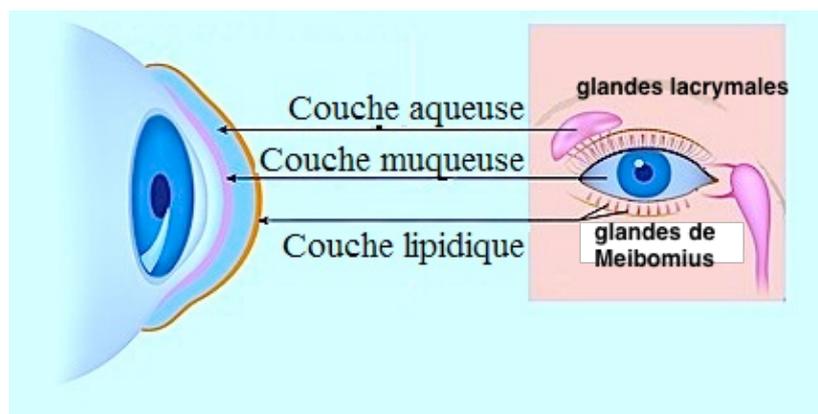
- une couche muqueuse profonde (environ 30 μm d'épaisseur) qui permet l'adhésion des larmes sur la surface oculaire, au niveau des cellules épithéliales. Cette interface muqueuse gélatineuse est formée par un gradient de mucines solubles aux propriétés hydrophiles ;
- une couche aqueuse (environ 10 μm) sécrétée par les glandes lacrymales. La sécrétion basale est assurée par les glandes de Krause et Wolfring et la sécrétion réflexe se fait par la glande lacrymale principale. Cette couche aqueuse est formée principalement d'eau (98%), d'électrolytes (qui confère une osmolarité de 304

mOsm/L), de protéines (immunoglobulines, lysozymes, bêta-lysines, lactoferrines) et de facteurs de croissance (parmi eux le EGF (Epidermal Growth Factor) ou le TGF β (Transforming Growth Factor β)). Ceux-ci ont pour rôle de réduire l'inflammation et sont indispensables dans la physiologie de l'épithélium cornéen et la cicatrisation. Quant aux protéines, elles empêchent les infections bactériennes et virales. La phase aqueuse hydrate la cornée ; ⁽¹⁴⁾

- une fine couche lipidique superficielle (inférieure à 100 nm d'épaisseur) également appelée meibum. Elle est synthétisée par les glandes Meibomius. Cette couche, la plus externe du film lacrymal joue un rôle essentiel dans sa stabilisation. En effet, elle limite l'évaporation des larmes, maintient la phase mucino-aqueuse, élimine les petites poussières de la surface de l'œil, lisse le film lacrymal et donc améliore ses qualités optiques. Le film lipidique a également un rôle antimicrobien, et empêche la contamination du film lacrymal par le sébum et la sueur du visage. De plus, les phospholipides du film lipidique diminuent la tension de surface oculaire afin de maintenir le pouvoir mouillant des larmes sur la cornée. Une tension trop élevée, comme dans le cas de l'œil sec, entraîne un film lacrymal instable à durée de vie courte.



[Figure 5] : Structure du film lacrymal ⁽¹⁵⁾



[Figure 6] : Le film lacrymal ⁽¹⁶⁾

Le film lacrymal est réparti sur la surface oculaire grâce au mouvement des paupières ou mouvement palpébral. Il a également un comportement thixotrope : il a donc la capacité de se fluidifier pendant le clignement des paupières, et de se restructurer comme un gel entre deux battements palpébraux. ⁽¹⁰⁾

Chez une personne saine, l'osmolarité du film lacrymal, due à la présence d'électrolytes dans celui-ci, est comprise entre 296 et 302 mosmL⁻¹. ⁽¹⁷⁾

Toute perturbation du film lacrymal peut entraîner des signes et des symptômes de sécheresse oculaire.

3.3.4 Régulation du film lacrymal

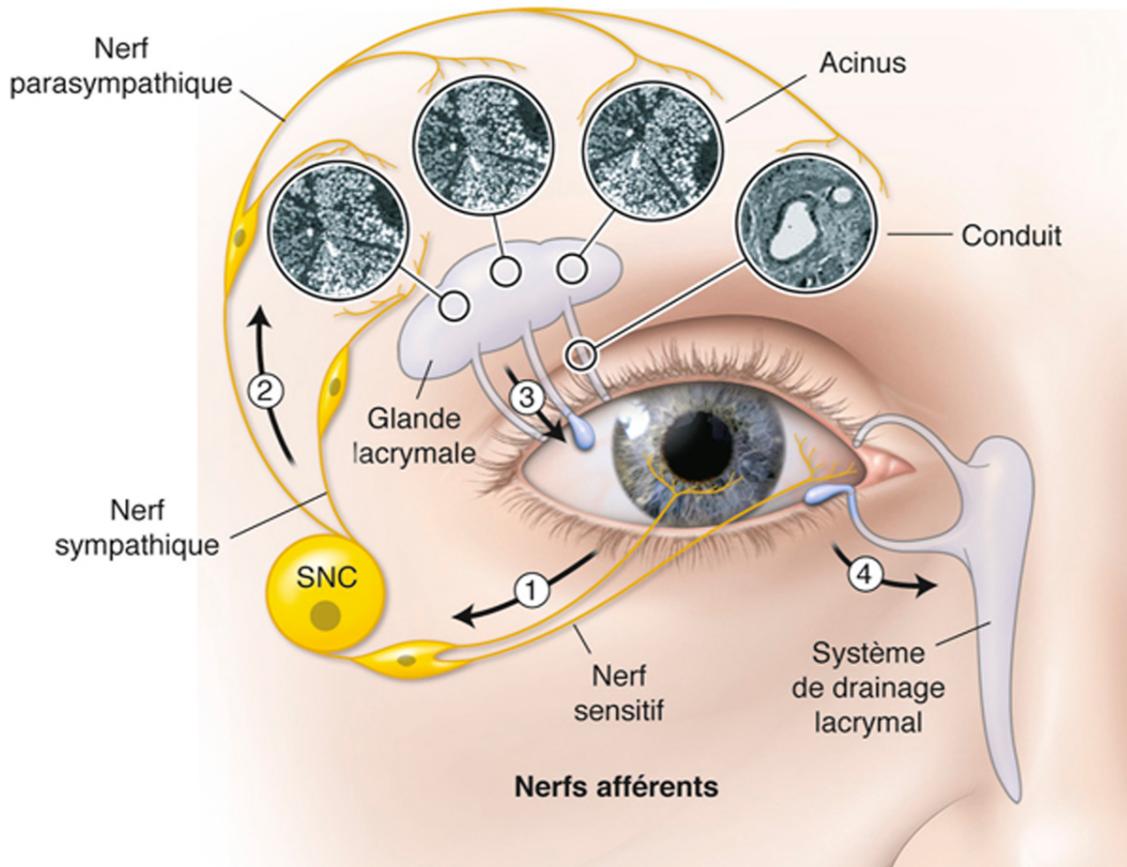
La régulation du film lacrymal est complexe et implique des phénomènes multifactoriels de neurorégulation associés à une stimulation hormonale.

3.3.4.1 Neurorégulation

La cornée possède 40 fois plus de terminaisons nerveuses que la pulpe dentaire permettant ainsi une réponse rapide à tout stress à sa surface (température, humidité, stress mécanique, courant d'air, corps étrangers...). De très nombreux signaux sont donc émis pour assurer la régulation et la protection de la cornée.

Les glandes lacrymales (principales et accessoires) et les glandes de Meibomius possèdent une innervation importante, principalement parasympathique, sympathique et sensitive. En cas de stimulation de la cornée, un signal est envoyé au système nerveux central (SNC) par les nerfs sensitifs de la surface oculaire. Le SNC transmet alors un signal sécréto-moteur à la glande

lacrymale principale provoquant l'augmentation de la production de larmes et la sécrétion de mucines par les cellules à mucus. Un clignement immédiat est associé afin de répandre le film lacrymal sur l'ensemble de la surface oculaire exposée. Cependant, lorsque les nerfs sensitifs sont constamment stimulés (en cas d'irritation par exemple) la réactivité nerveuse peut être altérée. C'est une sorte de « désensibilisation nerveuse » de la voie lacrymale réflexe.



[Figure 7] : Boucle lacrymale réflexe⁽¹⁸⁾

L'activation des systèmes sympathiques et parasympathiques entraîne la libération de nombreux neuromédiateurs qui contrôlent la sécrétion lacrymale, aqueuse et protéique. L'acétylcholine est le principal neuromédiateur parasympathique. Elle augmente la sécrétion de protéines, d'eau et d'électrolytes au niveau de la glande principale. Les agonistes cholinergiques entraînent ainsi une sécrétion lacrymale. Toutefois, ils peuvent aussi entraîner un « rétrocontrôle » atténuant la sécrétion lacrymale.⁽¹⁹⁾ Un autre neurotransmetteur parasympathique, le Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) active la synthèse et la sécrétion du mucus par les cellules spécialisées de la conjonctive.

Le principal neuromédiateur sympathique adrénérique est la norépinéphrine. Les

enképhalines (la met-enképhaline et la leu-enképhaline) et les récepteurs sigma jouent également des rôles de régulateurs complexes, stimulants ou inhibiteurs. ⁽²⁰⁾

Tous ces signaux et systèmes de contrôle sont interconnectés et étroitement liés. Toute perturbation sur une des étapes de ces cascades provoque un dérèglement global de la régulation nerveuse de la sécrétion lacrymale. Ainsi :

- un déficit en innervation induit une dégénérescence des acini glandulaires et une destruction des glandes lacrymales ;
- à l'inverse, une souffrance cellulaire chronique au niveau de la surface oculaire provoque l'envoi de signaux sensitifs permanents aboutissant à une réaction inflammatoire liée à la libération d'acides aminés sécrétés au niveau des terminaisons nerveuses ;
- les médicaments anticholinergiques (atropine, antidépresseurs tricycliques, anti-histaminique, antagonistes muscariniques) entraînent un syndrome sec.

3.3.4.2 Stimulation hormonale

Les tissus oculaires possèdent de nombreux récepteurs des hormones stéroïdiennes (androgènes, œstrogènes, progestérone). Ainsi, les hormones sexuelles, notamment les androgènes, régulent le système immunitaire, la sécrétion des glandes lacrymales, et participent au bon fonctionnement des glandes de Meibomius. La prolactine et les œstrogènes jouent également un rôle important dans la régulation du film lacrymal. Une étude a montré que la dihydrotestostérone augmente l'activité métabolique et la sécrétion de la glande lacrymale, et empêche efficacement sa dégénérescence et son inflammation. ⁽²¹⁾ De plus, un déficit en androgènes conduit à une atteinte morphologique des glandes de Meibomius, associée à une perte de la quantité et de la qualité de leurs sécrétions lipidiques. Ceci implique que les patients soumis à un traitement anti-androgénique, ou ayant un taux d'androgènes naturellement bas (femmes ménopausées, hommes âgés) présentent souvent les symptômes d'une sécheresse oculaire. ⁽²²⁾

3.4 Mécanismes de l'atteinte lacrymale

Lorsque l'eau contenue dans le film lacrymal s'évapore (sécrétion insuffisante et/ou évaporation excessive due à une instabilité lacrymale) l'osmolarité atteint 316 à 440 mosm.L

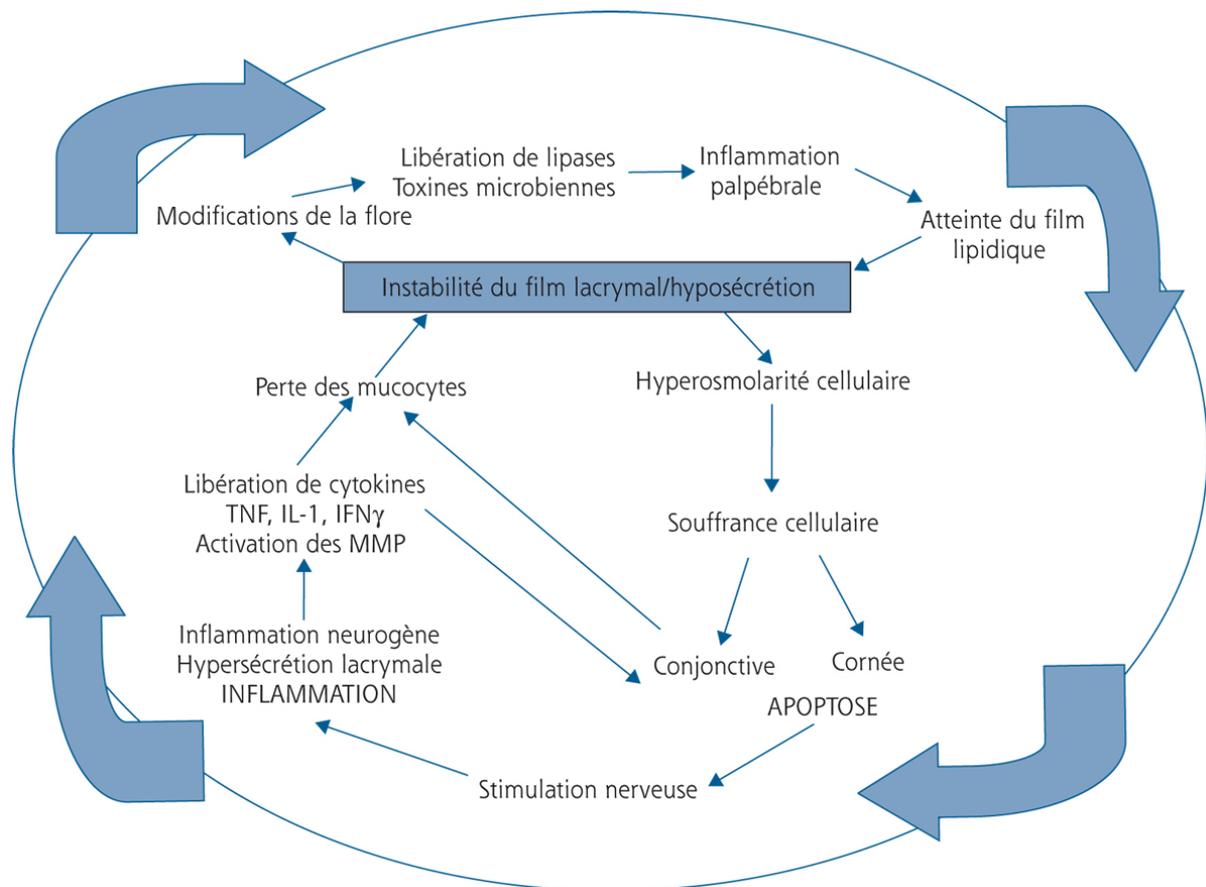
¹. ⁽¹⁷⁾ Il est alors parlé d'hyperosmolarité. Depuis plusieurs années, l'hyperosmolarité lacrymale est reconnue comme étant un des éléments déterminants du cercle vicieux de la sécheresse oculaire. En effet, elle contribue, avec les phénomènes inflammatoires, à l'auto-entretien de la pathologie au niveau de la surface de l'œil. ⁽²³⁾

Cette hyperosmolarité, induite par une instabilité lacrymale ou une hyposécrétion, est responsable dans un premier temps d'une souffrance cellulaire au niveau de la cornée. Celle-ci envoie alors des signaux d'alerte au cerveau *via* des décharges nerveuses. Au niveau de la conjonctive, la souffrance cellulaire induit une apoptose des cellules conjonctivales et des mucocytes. La destruction des mucocytes est le signe cytologique le plus caractéristique du syndrome de sécheresse oculaire.

La stimulation nerveuse stimule alors la sécrétion lacrymale par la voie classique : activation des cellules à mucus et excitation des systèmes défensifs locaux. Cependant, sur une surface oculaire pathologique et/ou avec des glandes lacrymales qui ne fonctionnent plus correctement, la stimulation neuronale peut entraîner un effet d'épuisement ou une surstimulation qui aboutissent à un larmoiement paradoxal. Ces phénomènes conduisent toujours à une réaction inflammatoire locale, appelée inflammation neurogène. ⁽²⁴⁾ Cette inflammation induit la libération de cytokines pro-inflammatoires (telles que les interleukines IL-8, IL-6, IL-1), le TNF- α (Tumor necrosis factor alpha), l'interféron gamma, ainsi qu'à l'activation des métalloprotéases matricielles (MMP). ⁽²⁵⁾ Celles-ci vont elles-mêmes transformer des précurseurs inactifs de cytokines inflammatoires en leurs formes activées, elles-mêmes cytotoxiques pour la surface oculaire et les cellules à mucus. Enfin, la destruction des mucocytes entraînent une instabilité supplémentaire du film lacrymal. C'est le cercle vicieux de la sécheresse oculaire.

Une deuxième boucle d'autostimulation, issue d'un film lacrymal instable ou insuffisant, peut intervenir et entraîner un syndrome sec par l'inflammation palpébrale et le dysfonctionnement meibomien. En effet, une instabilité lacrymale peut modifier la flore microbienne au niveau de la conjonctive et des paupières. La flore peut alors libérer des lipases et des toxines bactériennes issues de bactéries Gram négatifs ou Gram positifs. Ceci entraîne une inflammation palpébrale et méibomienne, et donc des modifications de la composition lipidique, aboutissant à leur tour à une instabilité lacrymale supplémentaire. ⁽²⁶⁾ ⁽²⁷⁾

La figure 8 montre comment ce système biologique se révèle être un véritable engrenage.



[Figure 8] : Les cercles vicieux de la sécheresse oculaire ⁽²⁸⁾

4. Facteurs de risque

De nombreuses études démontrent qu'il y a une association entre les facteurs environnementaux, le régime alimentaire, l'âge et les phénomènes de sécheresse oculaire.

4.1 L'environnement

Les facteurs environnementaux ne sont pas négligeables. La pollution et un faible taux d'humidité dans l'air ambiant (chauffage ou climatisation), notamment dans les lieux confinés comme dans les avions, sont responsables d'une instabilité lacrymale par atteinte des couches lipidiques et muqueuses. ⁽²⁹⁾ De même, l'exposition au vent, au soleil et à la poussière est également responsable de symptômes de sécheresse de l'œil. Ces symptômes sont augmentés dans les lieux enfumés, par le tabagisme passif ou actif par exemple. ⁽³⁰⁾

Le travail en bureau allie souvent plusieurs conditions défavorables pour la surface oculaire :

- pollution intérieure ;

- température et taux d'humidité inadéquats ;
- présence d'allergènes ;
- problèmes de ventilation ;
- manque d'aération ;
- travail prolongé sur les écrans d'ordinateurs.

En effet, les utilisateurs d'écrans d'ordinateurs se plaignent régulièrement de problèmes oculaires : sensation de brûlures, d'irritation, de fatigue visuelle... L'utilisation prolongée d'écrans entraîne souvent une diminution de la fréquence et d'amplitude des clignements. De même, cette tendance est renforcée chez les jeunes avec l'utilisation quotidienne des smartphones, et des consoles de jeux vidéo.

4.2 Le régime alimentaire

Le régime alimentaire joue un rôle dans la pathologie du syndrome sec. Les régimes riches en acides gras oméga-3, ou encore un apport journalier normal en vitamine A, semblent réduire l'incidence de sécheresse oculaire. ⁽³¹⁾

4.3 L'âge

Un âge avancé et le sexe féminin sont également deux facteurs de risque généraux de sécheresse oculaire. En effet, le vieillissement est associé à de nombreux changements physiologiques entraînant une diminution des volumes lacrymaux, une augmentation de l'osmolarité, une instabilité du film lacrymal et des altérations au niveau des glandes de Meibomius. ⁽³²⁾

5. Les causes de sécheresse oculaire

Parmi les causes de sécheresse oculaire, il est retrouvé les sécheresses par hyposécrétion lacrymale avec une déficience aqueuse comme le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), et les sécheresses par instabilité lacrymale entraînant une hyper-évaporation des larmes.

5.1 Les sécheresses par hyposécrétion

5.1.1 Pathologies dysimmunitaires

Parmi les pathologies dysimmunitaires qui entraînent un syndrome sec de l'œil, le SGS est la plus connue et la plus importante. Les syndromes secs oculaires les plus sévères sont généralement retrouvés dans cette maladie. Les femmes sont plus souvent touchées que les hommes avec un ratio de neuf pour un. Ce syndrome a la particularité de s'associer avec d'autres pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux : il est alors parlé de « Gougerot-Sjögren secondaire ». S'il est isolé c'est alors un syndrome de « Gougerot-Sjögren primitif ».

Le SGS est une maladie inflammatoire auto-immune chronique ciblant le système glandulaire exocrine. Ce syndrome atteint donc les glandes lacrymales et salivaires, la peau, le tube digestif, les muqueuses génitales,... Cette maladie est alors responsable de sécheresses oculaire, buccale, vaginale, cutanée. L'atteinte oculaire est retrouvée dans 90% des cas.

Dans le cas de la maladie, les lymphocytes T s'infiltrent dans les glandes lacrymales et salivaires. Ces lymphocytes T entraînent une mort des cellules, des canaux excréteurs et des acini-séreux, et par conséquent une hyposécrétion. Les sécheresses survenant dans le cadre d'un SGS sont souvent sévères et sont une cause majeure de kératoconjonctivite sèche. La kératoconjonctivite se traduit par l'inflammation conjointe de la conjonctive et de la cornée de l'œil. Ainsi, devant toute sécheresse sévère, le diagnostic doit être impérativement recherché.

Les critères de diagnostic sont les suivants :

- signes oculaires : kératoconjonctivite sévère ;
- biopsie des glandes salivaires accessoires ;
- présence dans le sang d'auto-anticorps.

Les critères d'exclusion sont les suivants : la radiothérapie tête-cou, le sida, l'hépatite C, la réaction du greffon contre l'hôte, l'amylose ...

Certaines infections pourraient jouer un rôle dans la survenue d'un SGS : le virus d'Epstein-Barr (EBV), le cytomégalovirus (CMV), ou encore l'*Helicobacter pylori*.⁽³³⁾

Chez les patients atteints de cette maladie, un déficit nutritionnel en acides gras insaturés (par exemple les oméga 3 et 6) et en vitamine C a été rapporté. La vitamine D jouerait aussi un rôle dans l'expression de la maladie. ⁽³⁴⁾

D'autres maladies comme la sarcoïdose entraîne une hyposécrétion lacrymale par l'infiltration de granulomes inflammatoires dans les glandes lacrymales. ⁽³⁵⁾

Dans les réactions de greffon contre l'hôte, la sécheresse oculaire est l'un des principaux symptômes. Les réactions de greffon contre l'hôte apparaissent en général 6 mois après la transplantation de cellules hématopoïétiques. La sécheresse oculaire observée dans ces réactions s'explique par la fibrose des glandes lacrymales (due à l'activation des lymphocytes T), des glandes de Meibomius, de la cornée et de la conjonctive. ⁽³⁶⁾

5.1.2 Pathologies non dysimmunitaires

5.1.2.1 Déficits fonctionnels des glandes lacrymales

Tout d'abord, l'âge joue un rôle dans les déficits fonctionnels des glandes lacrymales. En effet, le vieillissement a un effet sur l'osmolarité, l'évaporation et le volume des larmes. Les anomalies des conduits lacrymaux sont plus fréquentes chez les personnes âgées. Il y a alors des infiltrats lymphocytaires au niveau des glandes lacrymales. Cette fibrose progressive des canaux peut conduire à l'atrophie. Elle est la conséquence de conjonctivites répétées ou d'inflammations subcliniques. ⁽³⁷⁾

L'alacrymie congénitale est une maladie autosomique récessive entraînant un défaut lacrymal allant d'une hyposécrétion à une absence totale de larmes. Elle survient dès la naissance.

Il est important de citer aussi les causes traumatiques et iatrogènes :

- l'absence ou l'exérèse de la glande lacrymale principale et de son conduit entraîne généralement un syndrome sec, mais pas systématiquement. Les phénomènes de compensation tels que les sécrétions des glandes lacrymales accessoires et des cellules conjonctivales peuvent empêcher la sécheresse oculaire ;
- la dénervation parasympathique des glandes lacrymales est responsable d'inflammation de celles-ci, ainsi qu'une diminution du volume lacrymal et des protéines. ⁽³⁸⁾

5.1.2.2 Obstruction des canaux des glandes lacrymales

L'obstruction des canaux excréteurs et du conduit principal des glandes lacrymales induit le plus souvent une sécheresse oculaire par hyposécrétion. Cet état d'obstruction peut être causé par de nombreuses conjonctivites cicatrisantes.

Par exemple, *Chlamydiae trachomatis* peut induire un trachome (kératoconjonctivite) et peut entraîner une obstruction des glandes de Meibomius. A cela s'ajoute une obstruction des canaux lacrymaux, un déficit de la couche lipidique et donc une sécheresse oculaire. ⁽³⁹⁾

Enfin, des brûlures chimiques et thermiques diffuses peuvent induire des cicatrices entraînant l'obturation du conduit lacrymal, et provoquant une sécheresse oculaire par hyposécrétion.

5.1.2.3 Les sécheresses oculaires d'origine iatrogène

De nombreux médicaments pris par voie systémique entraîne une sécheresse par hyposécrétion lacrymale. Ils peuvent soit en être directement la cause soit en être un facteur aggravant. C'est donc un des premiers éléments à rechercher chez un patient atteint de sécheresse oculaire.

Les médicaments à effet anticholinergique inhibent les récepteurs muscariniques des glandes lacrymales et diminuent ainsi la production de larmes. Les principaux médicaments sont les suivants (détaillés dans le tableau 2) :

- les psychotropes avec les antidépresseurs tricycliques (les plus asséchants), les anxiolytiques (benzodiazépines), les neuroleptiques, les anticonvulsivants, les antimigraineux (triptans) et les antiparkinsoniens ;
- les anti-émétiques ;
- les antispasmodiques digestifs et vésicaux (atropine) ;
- les anti-histaminiques H1 ;
- les anti-arythmiques ;
- les morphiniques.

Les médicaments ayant un effet sympatholytique entraînent également une diminution de la

sécrétion lacrymale car le système sympathique intervient aussi sur la régulation des glandes lacrymales. Ainsi, les bêta-bloquants par exemple, peuvent induire une sécheresse oculaire par hyposécrétion, en ayant en effet moins que les médicaments à activité parasympholytique.

Les hormones sexuelles ont également une influence sur le fonctionnement des glandes lacrymales, et surtout sur les glandes Meibomius. C'est une baisse du taux d'androgènes qui est principalement responsable de sécheresse. Ainsi les traitements hormonaux substitutifs (oestrogènes et progestatifs) et les anti-androgènes peuvent entraîner des sécheresses, variables selon le terrain.

Il ne faut pas oublier que la prise de ces médicaments est souvent associée à d'autres causes de sécheresses comme la ménopause et/ou la dégradation des glandes lacrymales liée à l'âge.

Tableau 2 : Médicaments et sécheresse oculaire⁽⁴⁰⁾

Principales classes médicamenteuses responsables de syndrome sec oculaire	
<p>Psychotropes</p> <p>Antidépresseurs (tricycliques > sérotoninergiques) <i>clomipramine, imipramine</i></p> <p>Anxiolytiques (benzodiazépines) <i>alprazolam, lorazépam</i></p> <p>Neuroleptiques <i>lévomépromazine, cyamémazine</i></p> <p>Anticonvulsivants <i>diazepam, gabapentine</i></p> <p>Antimigraineux (triptans) : <i>naratriptan, zolmitriptan</i></p> <p>Antiparkinsoniens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agonistes dopaminergiques <i>ropinirole, lisuride</i> - Anticholinergique <i>tropatépine, bipéridène</i> <p>Médicaments des systèmes digestif et urinaire</p> <p>Anti-émétiques <i>spopolamine</i></p> <p>Anti-spasmodiques <i>bromure de clidinium dans le Librax®</i></p> <p>Antihistaminique H1 <i>doxylamine, hydroxyzine, méquitazine</i></p>	<p>Traitements hormonaux</p> <p>Oestrogènes et progestatifs <i>estradiol, dydrogestérone</i></p> <p>Anti-androgènes <i>finastéride</i></p> <p>Morphiniques et antalgiques opioïdes faibles <i>morphine, codéine, tramadol</i></p> <p>Médicaments du système cardiovasculaire</p> <p>Bêta-bloquants <i>bisoprolol, métoprolol</i></p> <p>Antihypertenseurs centraux <i>clonidine</i></p> <p>Antiarythmiques <i>disopyramide, flécaïnide</i></p> <p>Chimiothérapie <i>5 fluoro-uracile, trétinoïne orale, trastuzumab, imatinib</i></p> <p>Autres</p> <p>Anti-acnéiques <i>isotrétinoïne</i></p> <p>Certains anti-rétroviraux <i>Ritonavir</i></p>

5.1.2.4 La chirurgie réfractive

Pendant longtemps, les seuls moyens de correction pour les patients ayant un problème de vision ont été le port de lunettes ou le port de lentilles. Depuis une dizaine d'année, il existe

une nouvelle alternative, la chirurgie réfractive. Son but est de corriger l'amétropie (myopie, hypermétropie, astigmatisme et presbytie) par une intervention à l'aide de laser, d'implant ou d'instruments chirurgicaux. ⁽⁴¹⁾

Plusieurs techniques sont utilisées :

- la kératectomie photoréfractive (PKR) : le laser est directement appliqué sur la surface de l'œil afin de remodeler la cornée après avoir retiré l'épithélium ;
- le LASEK : technique particulière de PKR ;
- le LASIK (keratomileusis par laser *in situ*) : c'est la technique de référence aujourd'hui. Elle consiste à réaliser un volet (ou capot superficiel) de la cornée, procéder à la photoablation correctrice (via le laser excimer) et enfin reposer le capot pour recouvrir la zone ayant reçu la photoablation. La création du capot est spécifique à la technique du LASIK. ⁽⁴²⁾

Il est nécessaire de rappeler que la surface conjunctivo-cornéenne fait partie de l'arc-réflexe agissant sur la glande lacrymale via le plexus nerveux cornéen sous-épithélial. Ainsi toute atteinte de la surface de l'œil peut induire une modification dans la production aqueuse assurée par la glande lacrymale.

Des signes fonctionnels de sécheresse apparaissent chez 50% des patients ayant bénéficiés d'un Lasik dès la première semaine après la chirurgie et environ un tiers des patients sont toujours gênés 6 mois plus tard. ⁽⁴³⁾ La technique PRK induit aussi une atteinte du système nerveux cornéen, mais le retour à la normal est plus rapide que le Lasik. ⁽⁴⁴⁾

5.2 Les sécheresses par instabilité lacrymale

Dans cette catégorie d'instabilité lacrymale, sont retrouvés les dysfonctionnements meibomiens, les blépharites, la rosacée, les allergies chroniques, les facteurs environnementaux, le port de lentilles de contact, l'utilisation chronique de collyres...

Il faut distinguer l'instabilité lacrymale par hyper-évaporation avec atteinte du film lipidique et l'instabilité lacrymale avec atteinte du film muqueux. Elles sont parfois associées dans certains cas.

5.2.1 Les sécheresses par hyper-évaporation

5.2.1.1 Les dysfonctionnements des glandes de Meibomius ou meibomiens

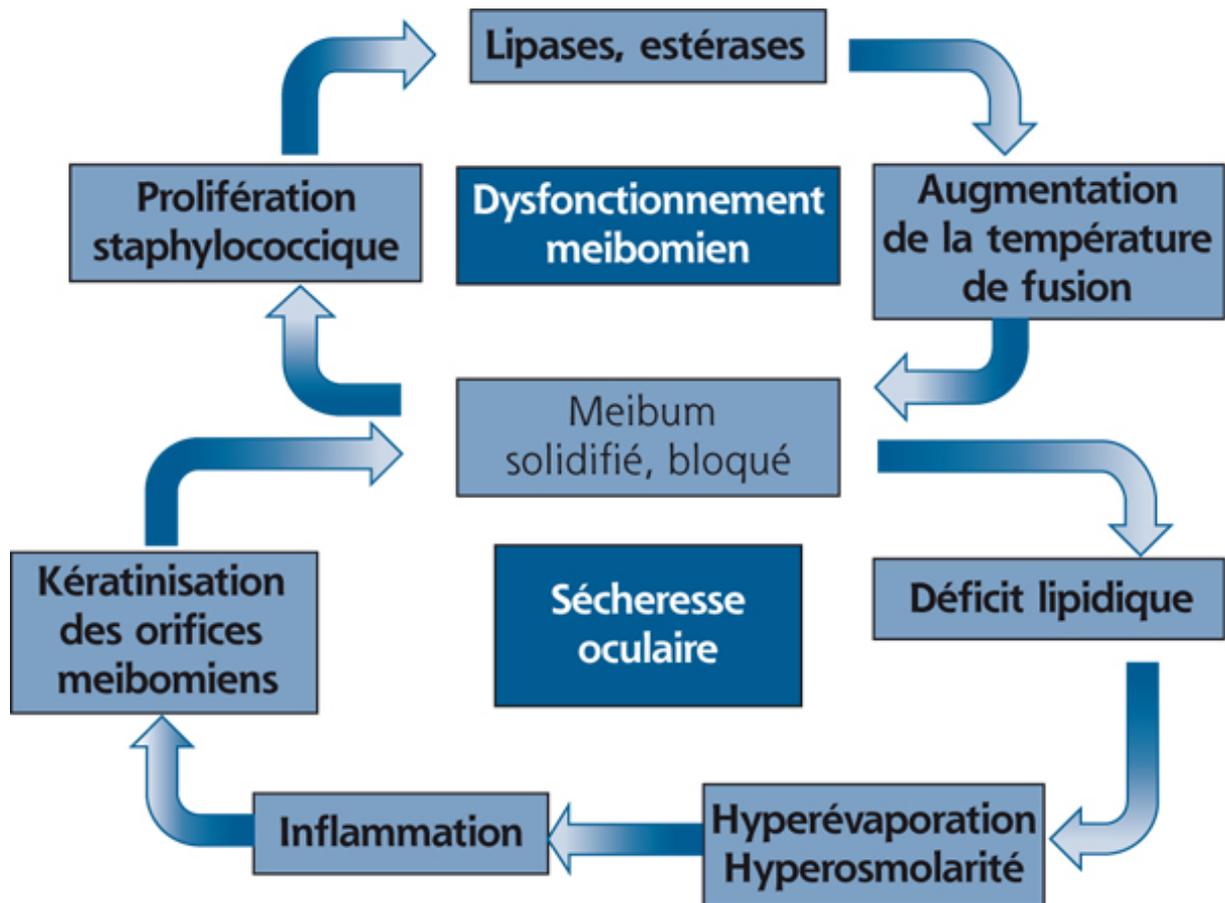
Le meibum, sécrété par les glandes de Meibomius, est indispensable pour éviter l'évaporation du film lacrymal. Les dysfonctionnements des glandes meibomiens (DGM) sont caractérisés par une obstruction des canaux terminaux et/ou des modifications des sécrétions glandulaires. Les DGM sont des affections multifactorielles complexes, associant inflammation palpébrale, prolifération microbienne modifiant la viscosité du meibum, maladies cutanées, atteintes cornéennes parfois sévères.⁽⁴⁵⁾ Ils sont la cause la plus fréquente de sécheresse oculaire par hyper-évaporation : le temps de rupture du film lacrymal est diminué (inférieur à 10 secondes). Les principales maladies responsables de ces dysfonctionnements sont la rosacée cutanée et la dermatite séborrhéique. Celles-ci s'accompagnent très fréquemment de blépharite, avec atteinte oculaire seule ou associée à une atteinte cutanée dans 20% des cas. La blépharite est une inflammation des paupières au niveau de la racine des cils, entraînant des télangiectasies du bord libre. Elle s'accompagne généralement de bouchons kératinisés ou de chalazions à l'abouchement des glandes de Meibomius.⁽⁴⁶⁾

Un examen attentif des paupières et de la surface de l'œil, ainsi qu'un examen de la peau, sont importants pour diagnostiquer une rosacée ou blépharite séborrhéique. Ainsi, une bonne coopération entre ophtalmologues et dermatologues est nécessaire et permet d'éviter des échecs thérapeutiques.

Les symptômes les plus souvent rapportés sont ceux de la sécheresse oculaire avec parfois sensations de brûlures oculaires, de corps étrangers, de rougeur au niveau du bord libre palpébrale, de paupières gonflées et lourdes.

L'auto-entretien des DGM se fait par des cercles vicieux :

- l'obstruction et l'hyperviscosité meibomiennes favorisent une prolifération bactérienne qui dégrade les lipides meibomiens par l'action des lipases bactériennes ;
- la sécheresse évaporative avec hyperosmolarité provoque une inflammation puis une production de protéines entraînant une kératinisation des orifices meibomiens.



[Figure 9] : Cercles vicieux montrant la pathogénie des dysfonctionnements meibomiens⁽⁴⁷⁾

Les causes de DGM sont nombreuses. Toute inflammation conjonctivale importante et chronique entraîne des dysfonctionnements meibomiens : allergie (conjonctivite perannuelle, kératoconjonctivite atopique rare), syndrome de Steven-Johnson, brûlure, port de lentilles de contact...etc.

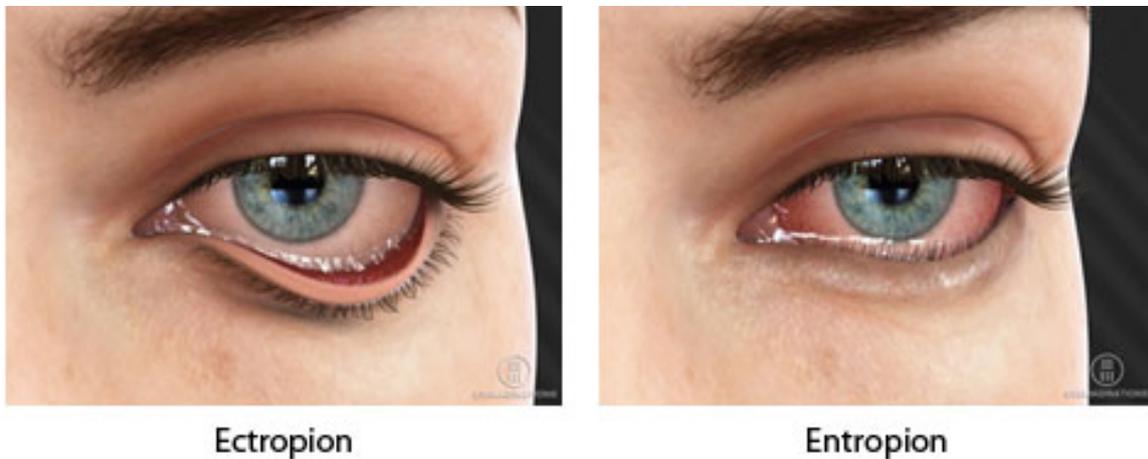
Il y a peu d'études sur le rôle des médicaments dans les DGM. Cependant il a été déterminé que :

- l'isotrétinoïne diminue le volume et augmente la viscosité du meibum ;⁽⁴⁸⁾
- les traitements hormonaux substitutifs aggravent la progression et le développement de DGM ;⁽⁴⁶⁾
- les androgènes semblent avoir un effet bénéfique.

5.2.1.2 Troubles palpébraux

Il faut distinguer les troubles de la statique palpébrale des troubles de la dynamique palpébrale.

Si la surface oculaire est trop exposée à l'air, il y a une augmentation de l'évaporation du film lacrymal par diffusion et étalement de celui-ci. De même, l'augmentation de l'ouverture palpébrale entraîne une hyper-osmolarité lacrymale et une hyper-évaporation. Ceci varie selon l'ethnie et la position du regard. Des clignements incomplets, une exophtalmie, une malposition palpébrale (entropion ou ectropion), peuvent aussi provoquer des sécheresses oculaires dues à une mauvaise répartition du film lacrymal et une hyper-évaporation. ⁽⁴⁹⁾



[Figure 10] : Schéma représentant un ectropion et un entropion ⁽⁵⁰⁾

Une faible fréquence de clignements palpébraux augmente le temps d'exposition à l'air de la cornée et donc entraîne par conséquent une sécheresse par hyper-évaporation. Ceci peut être lié aux comportements (fixation du regard, concentration, omniprésence des écrans dans certaines professions ou foyer) ou à une pathologie. ⁽⁵¹⁾ Par exemple, la maladie de Parkinson, pathologie neurologique extra-pyramidale, réduit la fréquence de clignements palpébraux et diminue le larmoiement réflexe. Les patients atteints de cette maladie présentent donc dans 80% des cas une sécheresse oculaire. ⁽⁵²⁾

5.2.1.3 Collyres : principes actifs et conservateurs

Les conservateurs des collyres, en particulier les ammoniums quaternaires comme le chlorure de benzalkonium (BAK), sont très utilisés en ophtalmologie. Ils présentent des effets cytotoxiques, détergents et pro-inflammatoires, et sont redoutables en cas de sécheresse

oculaire. ⁽⁵³⁾ Cependant, la réglementation impose qu'il y ait des conservateurs dans les collyres à usage répétés afin d'éviter toute prolifération de germes et donc d'infections.

Le BAK est considéré comme le conservateur le plus efficace et tolérable. C'est un puissant agent antibactérien, utilisé comme savon antiseptique, désinfectant dans les piscines, nettoyant dans les industries. C'est donc le conservateur préféré des industries pharmaceutiques. Cependant il est très irritant et cytotoxique, en particulier sur les cellules à mucus. Cette cytotoxicité est bien plus forte si les cellules ont été préalablement soumises à un stress osmotique, donc dans des conditions de sécheresse oculaire. Il favorise également l'inflammation et déstabilise la couche lipidique des larmes. C'est pourquoi le BAK est rapidement mal toléré pour les patients atteints de syndrome sec et un cercle vicieux s'installe : plus les yeux sont secs, plus le patient met des gouttes ; plus le patient met de gouttes, plus le BAK dissout le film lacrymal et induit une sécheresse oculaire incitant à instiller encore plus de gouttes... Sécheresse oculaire et conservateurs ne font donc pas bon ménage. ⁽⁵⁴⁾

Il existe des solutions simples pour supprimer l'utilisation des conservateurs : l'unidose ou monodose. Ce sont des petits flacons jetables à usage unique. Cependant, ils ne sont pas toujours faciles à manipuler et à ouvrir et l'instillation de gouttes peut s'avérer compliquée. Il existe également des flacons utilisables sur un ou plusieurs mois, dépourvus de conservateurs. Ces flacons sont associés à un filtre qui empêche toute contamination. Ces alternatives aux collyres contenant des conservateurs sont extrêmement bien tolérées.

5.2.2 *Les sécheresses par atteinte du film muqueux*

5.2.2.1 Allergies perannuelles

Contrairement aux allergies saisonnières, les allergies perannuelles, ou conjonctivites allergiques, s'expriment tout au long de l'année. En dehors des épisodes aigus qui se traduisent, comme pour la conjonctivite allergique saisonnière, par un prurit, un larmolement, un œdème des paupières et des rougeurs, la symptomatologie des allergies perannuelles se résume à une sensation de gêne, de grain de sable dans l'œil et de sécheresse oculaire. Les principaux allergènes responsables sont les acariens, les moisissures, les phanères des animaux, les allergènes que l'on rencontre sur le lieu de travail tels que les poussières de bois, les produits chimiques, les acariens, la farine, les résines et colles... etc. ⁽⁵⁵⁾

Les conjonctivites allergiques sont liées à une hypersensibilité de type 1, ou hypersensibilité immédiate. En cas de contact avec l'allergène, celui-ci se fixe aux immunoglobulines IgE membranaires des mastocytes provoquant la dégranulation mastocytaire. Les médiateurs présents dans les mastocytes comme l'histamine sont ainsi libérés et entraînent l'activation de la phospholipase A2. Celle-ci est une enzyme membranaire qui produit l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est dégradé par plusieurs voies :

- par la voie des lipo-oxygénases, l'acide arachidonique conduit à la formation de leucotriènes ;
- par la voie de la cyclo-oxygénase, il conduit aux prostaglandines et aux thromboxanes.

C'est cette deuxième voie qui est responsable d'hypersensibilité immédiate, responsable d'état inflammatoire chronique, de sensation de corps étranger et d'œil sec. ⁽⁵⁶⁾

5.2.2.2 Conditions environnementales

L'environnement a un impact très important sur la surface de l'œil. En effet, l'œil étant en contact permanent avec le monde extérieur, l'environnement joue un rôle certain dans l'apparition de gênes liées à une sécheresse oculaire. Il est souvent à l'origine d'une instabilité lacrymale, par atteintes des couches lipidiques et muqueuses du film lacrymal. Les facteurs en cause sont nombreux. Il faut distinguer les facteurs intérieurs et les facteurs extérieurs.

Parmi les facteurs intérieurs il est possible d'identifier :

- des paramètres physiques : température élevée, excès de chauffage, hygrométrie basse, air climatisé... ;
- des paramètres ergonomiques : travail sur un écran trop rapproché avec forte luminosité ;
- des agents irritants : poussières, tabac, monoxyde de carbone, composés organiques volatils, moisissures...

Parmi les facteurs extérieurs sont retrouvés des éléments tels que température élevée, le vent, l'hygrométrie basse, les particules, l'ozone, le dioxyde d'azote...

Tous ces facteurs interfèrent dans la lubrification de la surface oculaire et surtout la diminution du temps de rupture des larmes qui signe une instabilité lacrymale. Dans le cas des patients souffrants de conjonctivites allergiques perannuelles, la réponse oculaire est exacerbée face à une exposition aux facteurs environnementaux irritants. ⁽⁵⁷⁾

5.2.2.3 Lentilles de contact

La lentille de contact est un dispositif médical optique, qui, posée à la surface de l'œil, compense une anomalie visuelle (myopie, hypermétropie, astigmatisme, presbytie et les irrégularités cornéennes). Il existe des lentilles souples ou rigides. ⁽⁵⁸⁾

Malgré les nombreux avantages des lentilles, environ 50% des patients porteurs de lentilles souffrent de sécheresse oculaire et sont contraints pour une partie d'entre eux d'arrêter le port des lentilles. C'est la cause la plus courante d'arrêt de port et d'insatisfaction chez les porteurs de lentilles de contact. Avant toute instauration de lentilles chez un patient, il est donc important de détecter une atteinte lacrymale.

En effet, la lentille altère la structure du film lacrymal et affecte son taux d'évaporation, ce qui entraîne une hyperosmolarité. De plus, la pose de lentilles souples sur l'œil entraîne des modifications mécaniques du film lacrymal avec une diminution des couches lipidique, aqueuse et mucinique. Les lentilles de contact sont également associées à la présence de marqueurs inflammatoires au niveau de la surface oculaire, par rapport à un sujet non porteur de lentilles. ⁽⁵⁹⁾

5.2.2.4 Carence en vitamine A

La vitamine A est essentielle pour la production de mucus par les cellules globulaires ainsi que pour la production de certains composants des phases lipidiques et aqueuses du film lacrymal. Donc un déficit en vitamine A est souvent responsable de sécheresse oculaire. Le film lacrymal est alors instable, avec un temps de rupture fortement diminué. Certains patients atteints de déficit en vitamine A ont une insuffisance de sécrétion lacrymale avec des acinis lacrymaux endommagés. ⁽⁶⁰⁾

Cette carence est due à un simple apport insuffisant ou à une carence nutritionnelle liée à l'alcoolisme, la chirurgie de l'obésité, la malabsorption, des troubles alimentaires et à l'alimentation végétalienne. La vitamine A fait donc partie des compléments alimentaires qui peuvent être donnés en cas de sécheresse de l'œil.

5.2.2.5 Autres

La plupart des pathologies de surface cornéenne entraînent une déstabilisation du film lacrymal et donc par conséquent une sécheresse de l'œil. C'est le cas des agressions aiguës de la surface de l'œil comme la conjonctivite infectieuse, la chirurgie de la cataracte ou de façon plus anodine le tabac ou l'ingestion d'alcool. En effet, l'alcool augmente l'osmolarité et diminue le temps de rupture du film lacrymal. Il est détectable dans les larmes et joue un rôle de solvant des lipides de surface et entraîne l'évaporation des larmes. ⁽⁶¹⁾

La déshydratation joue également un rôle sur la stabilité du film lacrymal. Enfin, la baisse de la pression artérielle et l'hyperosmolarité sanguine altère la fonction des glandes lacrymales.

De plus, certains comportements ou occupations comme la lecture, l'ordinateur ou la conduite prolongée peuvent entraîner le syndrome de l'œil sec. Il est donc nécessaire de faire des pauses et de réaliser plusieurs clignements forcés. Concernant l'ordinateur, il est recommandé de placer l'écran plus bas que la ligne des yeux, afin de réduire l'ouverture palpébrale.

6. Diagnostic de la sécheresse oculaire : les méthodes d'examen de la surface oculaire

Dans le domaine de la sécheresse oculaire, il existe un grand nombre de tests possibles. Il est important de faire le diagnostic le plus juste possible en se basant sur une démarche standardisée et validée. L'ordre d'utilisation des tests est important : il faut débiter par le moins invasif et évoluer vers le plus invasif. Ci-dessous est décrit une séquence simple et systématique de tests pour le diagnostic de sécheresse oculaire :

- antécédents cliniques ;
- questionnaire sur les symptômes ;
- observation du visage, du clignement et des paupières ;
- morphologie palpébrale et examen des glandes de Meibomius ;
- examen à la lampe à fente de la conjonctive, du limbe et de la cornée ;
- coloration de la surface oculaire à la fluorescéine, au rose bengale ou au vert de lissamine ;

- temps de rupture du film lacrymal, ou « break-up time » (BUT) ;
- expression des glandes de Meibomius ;
- test de Schirmer I avec ou sans anesthésie.

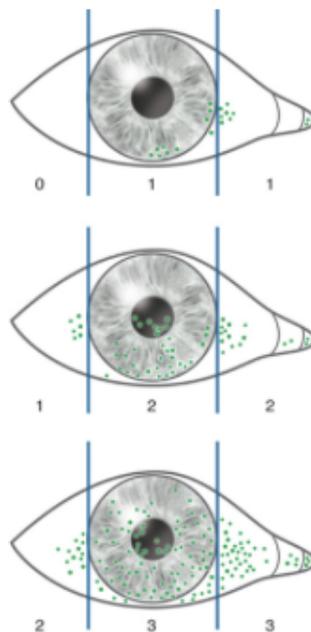
D'autres tests peuvent être ajoutés selon la disponibilité.

6.1 Examen à la lampe à fente de la cornée et du limbe

Il existe deux principaux scores qui permettent de quantifier l'importance de l'atteinte épithéliale chez les patients souffrants de syndrome sec.

6.1.1 Le score de Van Bijsterveld

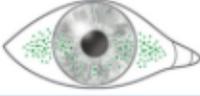
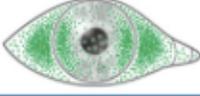
Le score de Van Bijsterveld permet une cotation de la souffrance cornéenne et conjonctivale, à l'aide d'une coloration au vert de lissamine ou au rose bengale. L'évaluation se fait sur 3 secteurs de l'œil (nasal, temporal et cornéen) et un score de 0 à 3 est donné pour chacun de ces quadrants. Le score final est ainsi donné sur 9 (figure 11). Un score ≥ 4 est le reflet d'une altération significative de la surface oculaire.⁽⁶²⁾



[Figure 11] : Score de Van Bijsterveld⁽³⁾

6.1.2 Le score d'Oxford

La classification d'Oxford a pour but de coter l'atteinte oculaire dans la globalité. Elle se fait à l'aide de fluorescéine. La sévérité de l'atteinte oculaire est quantifiée en 6 stades (grade 0 : 1 spot fluo-positif ou pas de prise de fluorescéine ; grade 1 à 5 : en fonction de la prise croissante de fluorescéine) (figure 12). Le nombre de points augmente d'un facteur 10 entre le groupe A et B, puis d'un facteur 3 entre chaque groupe de B à E. ⁽⁶³⁾

Panel	Grade	Critère
A : 1 spot 	0	Égal ou inférieur au panel A
B : 10 spots 	I	Égal ou inférieur au panel B, supérieur à A
C : 32 spots 	II	Égal ou inférieur au panel C, supérieur à B
D : 100 spots 	III	Égal ou inférieur au panel D, supérieur à C
E : 316 spots 	IV	Égal ou inférieur au panel E, supérieur à D
> E : > 316 spots	V	Supérieur au panel E

[Figure 12] : Classification d'Oxford ⁽³⁾

Ces deux scores sont importants lors du bilan initial mais aussi lors du suivi, afin d'évaluer l'évolution de la sécheresse oculaire et de déterminer l'efficacité des traitements.

6.2 Temps de rupture du film lacrymal

Le temps de rupture du film lacrymal, ou BUT, permet d'évaluer la stabilité du film lacrymal, c'est-à-dire sa capacité à adhérer sur la surface oculaire et à y former une couche homogène et cohérente. La mesure se fait après instillation de fluorescéine et après plusieurs clignements, le patient fixe son regard. L'intervalle de temps entre le dernier clignement et l'apparition de la première rupture du film lacrymal sur la cornée est appelé « temps de rupture du film lacrymal ». Il se mesure en secondes. Le temps normal du BUT est supérieur à 12 secondes. Un BUT inférieur à 10 secondes est considéré comme pathologique, avec un déficit mucinique. La mesure s'effectue à la lampe à fente.

6.3 Coloration par les agents vitaux

La coloration de la cornée et de la conjonctive par différents colorants, permet d'observer globalement la souffrance épithéliale cornéenne et conjonctivale, en détectant les zones dépourvues de mucus. Le degré de fixation des colorants est utilisé pour caractériser le syndrome sec oculaire et sa sévérité. Plusieurs colorants sont utilisés : le rose bengale, le vert de lissamine et la fluorescéine.

6.3.1 *Le rose bengale*

Le rose Bengale a une affinité pour les cellules épithéliales mortes ou dévitalisées. C'est une teinture fluorée, souvent mal tolérée, douloureuse et induisant une sécrétion lacrymale réflexe. Il est donc recommandé d'instiller une goutte de collyre anesthésiant avant l'instillation du rose bengale. Celui-ci est facilement visible, mais peut être optimisé à l'aide d'une lumière verte.⁽⁶⁴⁾

6.3.2 *Le vert de lissamine*

La coloration au vert de lissamine se fait à l'aide de bandelettes aux extrémités imprégnées de 1,5 mg de vert de lissamine. Celui-ci colore le mucus et les cellules en desquation et les cellules mortes. Il est beaucoup mieux toléré que le rose bengale. La lecture peut être optimisée par un filtre jaune ou rouge.⁽⁶⁴⁾

6.3.3 *La fluorescéine*

La fluorescéine est à la fois disponible sous forme d'unidoses à 2 % ou sous forme de papier buvard imprégné d'1 mg de fluorescéine sodique. Elle est utilisée pour mesurer le temps de rupture du film lacrymal, mais aussi dans le diagnostic des érosions cornéennes. Elle est très bien tolérée et a une très bonne disponibilité. L'imprégnation par la fluorescéine se fait lorsque les jonctions intercellulaires sont rompues. La fluorescéine colore les filaments muqueux et les sécrétions. Elle ne colore pas les cellules intactes. La lecture se fait classiquement à l'aide d'une lumière bleue, ou de filtre jaune.⁽⁶⁴⁾

6.4 Test de Schirmer

Le test de Schirmer évalue l'aspect quantitatif de la production lacrymale. Il se fait à l'aide d'une bandelette de papier filtre de 35 mm de long dont une partie est placée au sein du cul-

de-sac conjonctival inférieur (figure 13). Le patient garde alors les yeux ouverts, fixe droit devant lui et cligne normalement. Au bout de 5 minutes, la bandelette est retirée. La longueur humidifiée par les larmes est mesurée :

- test normal si l'imprégnation est supérieure à 15 mm (= 3 graduations) ;
- test douteux si l'imprégnation est entre 5 et 15 mm ;
- test pathologique et signe de syndrome sec avéré si l'imprégnation est inférieure à 5mm.

Il s'agit d'un test clé pour identifier un déficit aqueux, malgré certaines informations multifactorielles (larmes présentes dans le cul de sac au début du test, larmolement réflexe) qui ne sont pas forcément représentatives des situations auxquelles les yeux sont habitués en temps normal. ^{(63) (65)}



[Figure 13] : Test de Schirmer ⁽⁶⁶⁾

II. STRATEGIE THERAPEUTIQUE DE L'ŒIL SEC

Il est très difficile de traiter et soulager les patients atteints de sécheresse oculaire. De multiples traitements existent avec les mesures environnementales, les substituts lacrymaux, les moyens mécaniques, les compléments alimentaires, les anti-inflammatoires, les sécrétagogues, le collyre au sérum autologue...etc.

1. Mesures environnementales

Afin de traiter correctement une sécheresse oculaire, il est nécessaire de commencer par adopter les bonnes mesures d'hygiène et de comportements pour lutter contre le dessèchement de l'œil et éviter les facteurs irritants. Ainsi, il est conseillé d'utiliser un système humidificateur, d'éviter la climatisation et les polluants intérieurs et extérieurs comme la fumée de cigarette. En cas de travail prolongé sur un écran, la conduite ou la télévision, il est nécessaire de protéger et lubrifier ses yeux.

Les médicaments pouvant aggraver une sécheresse de l'œil comme les anticholinergiques seront si possible arrêtés ou remplacés.

Enfin, une alimentation riche en acides gras polyinsaturés et une bonne hydratation sont favorables dans le cas de sécheresse oculaire.

2. Les substituts lacrymaux

Les substituts lacrymaux permettent de compenser le manque de larmes, de rétablir leur osmolarité, et de diminuer les facteurs inflammatoires sécrétés en cas de sécheresses oculaires chroniques. Ils se distinguent en deux classes :

- les larmes artificielles simples (sérum physiologique amélioré, povidone, acide polyvinylique) ;
- les polymères (dérivés cellulosiques, carbomères, polymères d'acide hyaluronique et gélatines).

En général, plus leur viscosité augmente et plus ils sont stables. Cependant, les plus visqueux peuvent brouiller un peu la vue et laisser des dépôts au niveau des cils. Les substituts lacrymaux seront souvent prescrits le soir par les ophtalmologues. C'est un traitement à la carte : c'est au patient de choisir les produits qu'ils trouvent les plus adaptés et les plus efficaces en fonction de ses symptômes avec des heures d'instillations variables.

Le substitut lacrymal idéal se définit par :

- une bonne mouillabilité épithéliale (cela signifie un bon étalement sur la surface oculaire) ;
- un pH compris entre 7 et 8 ;
- un caractère isotonique ou légèrement hypoosmolaire ;
- une composition en ions très proche de celle des larmes ;
- une bonne tolérance ;
- aucune toxicité pour la surface de l'œil.

Les substituts lacrymaux présentent peu de contre-indications :

- allergie à l'un des constituants (notamment les conservateurs) ;
- port de lentilles souples pour les produits contenant des conservateurs ;
- association à des produits iodés (pour les collyres ayant des conservateurs mercuriels).⁽⁶⁷⁾

2.1 Propriétés pharmacologiques des substituts lacrymaux

2.1.1 Viscosité et rémanence

2.1.1.1 La viscosité

La viscosité est l'un des paramètres les plus importants des substituts lacrymaux. Elle permet un bon recouvrement de la surface oculaire et influence la rémanence du substitut lacrymal, c'est-à-dire le temps de résidence du produit dans le film lacrymal.⁽⁶⁸⁾ La viscosité s'exprime en pascal-seconde (celle de l'eau est de 1 mPa·s). Lorsque la viscosité augmente, le fluide s'écoule moins vite. Cependant, sur la surface oculaire, le film lacrymal subit des contraintes de cisaillement par les paupières. Il y a donc des zones au niveau de la surface oculaire où le fluide aura tendance à se rompre plus facilement (en regard des bords palpébraux) sous la contrainte des clignements. Ceci peut être corrigé par un fluide plus épais, mais moins homogène et donc moins satisfaisant optiquement.⁽⁶⁹⁾

Il faut distinguer :

- les fluides newtoniens, qui gardent une viscosité constante quelles que soient les contraintes de cisaillement ;
- les fluides non-newtoniens, pour lesquels la viscosité varie de manière non proportionnelle aux contraintes.

Les propriétés rhéologiques de plusieurs substituts lacrymaux ont été testées. La rhéologie est l'étude de la déformation et de l'écoulement de la matière sous l'effet d'une contrainte appliquée. ⁽⁷⁰⁾ Une classification des fluides étudiés a été proposée :

- les produits newtoniens, de faible viscosité (1,5 à 2 mPa.s) conservent une viscosité constante durant toutes les phases du clignement. Il s'agit du chlorure de sodium, des dérivés vinyliques et des solutions de glycérine ;
- les substituts rhéofluidifiants (ou semi-visqueux) ont une viscosité 10 à 100 fois plus élevée que les produits newtoniens mais leur viscosité diminue avec les contraintes de cisaillement. Il s'agit des dérivés cellulosiques et du hyaluronate de sodium ;
- les substituts gélifiés ou « à seuil d'écoulement » possèdent une viscosité très élevée au repos (10^5 à 10^6 mPa.s) qui diminue avec les contraintes supérieures à un seuil (le « seuil d'écoulement ») sans descendre en dessous d'un certain niveau (de l'ordre de 10^2 mPa.s). Ce sont les carbomères. Les substituts à seuil d'écoulement élevé entraînent plus de troubles visuels, mais ont une meilleure rémanence. ⁽⁷¹⁾

2.1.1.2 La rémanence

La rémanence est un phénomène ou un élément qui perdure dans le temps, même après que sa cause ait disparu.

Pour un substitut lacrymal, il paraît logique que la viscosité influence la rémanence. Il a été observé chez des patients atteints de sécheresse oculaire que les substituts lacrymaux ayant une viscosité élevée ont un temps de rémanence deux fois plus long que le sérum physiologique. ⁽⁷²⁾ En revanche, les émulsions lipidiques et les dérivés cellulosiques ayant une

viscosité modérée n'ont pas un temps de rémanence statistiquement supérieur à celui du sérum physiologique. D'autres paramètres influencent également la rémanence, comme l'adhésion à la couche muqueuse.

En résumé, une viscosité élevée améliore la rémanence et l'effet couvrant d'un substitut lacrymal, mais occasionne un flou visuel et un risque de dépôt en séchant. Il faut donc trouver le bon compromis entre efficacité clinique, optique et tolérance.

2.1.2 Osmolarité

L'hyperosmolarité lacrymale, secondaire à l'hyperévaporation et au déficit de sécrétion aqueuse, est un des phénomènes physiopathologiques centraux caractérisant toute sécheresse oculaire. Elle est liée à une augmentation des concentrations ioniques et entraîne une déshydratation des cellules épithéliales conjonctivales et cornéennes pouvant conduire à l'apoptose.

C'est pour cette raison que certains substituts lacrymaux, par le biais de leur formulation hypo-osmotiques, ont pour but de diminuer l'osmolarité du film lacrymal. C'est le cas des agents osmoprotecteurs (le tréhalose, l'érythritol et la L-carnitine). Il s'agit de traitements visant à protéger les cellules épithéliales du stress osmotique induit par l'hyperosmolarité lacrymale. Cependant, l'effet de ces collyres est très limité dans le temps. ⁽⁷³⁾ ⁽⁷⁴⁾

2.1.3 Le pH

Le pH physiologique des larmes se situe autour de 7,5. Il est très variable et dépend de nombreux facteurs tels que la sécrétion lacrymale, le métabolisme conjonctival, les sécrétions des cellules à mucus, les concentrations en CO₂ liés aux échanges avec l'air ambiant... Le pH d'un collyre est important pour l'activité du produit (pénétration, solubilisation), sa stabilité et le confort à l'instillation.

Les larmes ont un faible pouvoir tampon, mais elles peuvent abaisser ou augmenter le pH de solutions instillées légèrement acide (pH>3,5) ou modérément basique (pH<10,5). De plus, le larmolement réflexe induit par ces solutions irritantes contribue à la normalisation rapide du pH en 20 minutes environ en diluant les ions H⁺ et OH⁻ en excès. ⁽⁷⁵⁾ Ces deux mécanismes permettent de choisir un pH compatible avec la stabilité et l'activité du collyre plutôt que de se limiter au pH physiologique des larmes. Les collyres légèrement acides seraient mieux

tolérés, mais une autre étude a démontré que la tolérance des collyres était meilleure avec un pH neutre ou alcalin chez des patients atteints de sécheresse oculaire. ⁽⁷⁶⁾

Par conséquent, les substituts lacrymaux ont généralement un pH quasiment physiologique, sont dépourvus de conservateurs détergents, et ont des substances viscosifiantes choisies pour leur tolérance. Le pH n'est donc pas un paramètre permettant de choisir un produit plutôt qu'un autre.

2.1.4 Propriétés optiques

Le bon fonctionnement optique de l'œil est assuré par l'intégrité du film lacrymal et de l'épithélium cornéen. Chez les patients atteints de sécheresse oculaire, il est retrouvé une irrégularité du film lacrymal et de la surface oculaire à l'origine d'aberrations optiques (perturbation de l'acuité visuelle et vision des contrastes). C'est pourquoi, l'instillation de substituts lacrymaux permet de restaurer, en partie, la régularité de la surface oculaire et donc ses qualités optiques. ⁽⁷⁷⁾ C'est ce qui a été démontré dans plusieurs études avec :

- une nette amélioration de l'acuité visuelle après une instillation de carboxyméthylcellulose chez des patients atteints de sécheresse oculaire ⁽⁷⁸⁾ ;
- une amélioration significative des aberrations optiques après instillation de collyre au hyaluronate de sodium ⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾ ;
- une amélioration sur la vision des contrastes avec différents substituts lacrymaux.

Cependant, ces effets bénéfiques ne durent que quelques minutes et nécessitent donc des instillations fréquentes. L'une des solutions possible pour contrer cet inconvénient est d'augmenter la viscosité des substituts. Seulement, l'augmentation de la viscosité entraîne à son tour des altérations optiques avec des irrégularités de surface. Ainsi, une étude réalisée juste après l'instillation de substituts lacrymaux de viscosité croissante montre que les collyres de viscosité faible et modérée améliorent nettement la vision des contrastes tandis que les substituts de haute viscosité provoquent un flou visuel, et donc une diminution de la vision des contrastes. ⁽⁸¹⁾

2.2 Les différentes classes thérapeutiques

2.2.1 Les dérivés du sérum physiologique

Ces solutions de suppléance lacrymale sont constituées uniquement de chlorure de sodium et de conservateurs pour la spécialité Larmes artificielles[®] du laboratoire Martinet. Ce sont les substituts lacrymaux les plus utilisés dans les années 40. Ce sont des collyres de faible viscosité, liquides, et les plus simples en terme de composition.

Tableau 3 : Spécialités dérivées du sérum physiologique ⁽⁸²⁾

Spécialité	Présentation	Principe actif	Conservateur	Indication	Effets indésirables	Remboursement
Larmabak[®]	Flacon 10 ml	NaCl 0,9%	∅	Traitement symptomatique du syndrome d'œil sec dans ses manifestations modérées	Possibilités de légères irritations	65%
Larmes Artificielles Martinet[®]	Flacon 10ml	NaCl 1,4%	BAK	Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire	∅	65%
	Unidoses		∅			NR
Unilarm[®]	Unidoses	NaCl 0,9%	∅		Possibilités de légères irritations	NR
Phylarm[®]	Unidoses	NaCl 0,9%	∅		∅	NR

NR : non remboursé ; NaCl : chlorure de sodium ; BAK : chlorure de benzalkonium

Ces collyres sont indiqués dans les formes légères de sécheresse oculaire. Leur principal inconvénient est leur faible durée d'action nécessitant une instillation très fréquente (3 à 8 par jour). Toutefois, la Haute Autorité de Santé (HAS) attribue un Service Médical Rendu (SMR) important avec un rapport bénéfices /risques élevé. En effet, ces solutions de suppléance lacrymale sont dépourvues, ou presque, d'effets indésirables et n'engendrent aucune gêne visuelle après instillation.

2.2.2 *Les polymères de vinyl*

Face à la faible rémanence des collyres dérivés du sérum physiologique, des substituts lacrymaux d'action plus longue sur la surface oculaire ont été développés dans les années 60 et 80. Ainsi, une nouvelle classe est apparue : les polymères de vinyl. Ce sont des solutions de faible viscosité ayant pour avantages d'augmenter la stabilité du film lacrymal, de diminuer la tension de surface de l'eau et de l'interface eau-huile. Ils lubrifient et protègent plus longtemps la surface cornéenne entre les clignements. ⁽⁸³⁾ Les molécules les plus utilisées sont :

- l'acide polyvinylique (PVA) ;
- la polyvinylpyrrolidone (PVP), plus couramment dénommée povidone ou polyvidone.

Les polymères de vinyl constituent un traitement de première intention dans la sécheresse oculaire et sont réservés au cas de sévérité légère à modérée. Ils sont également utilisés en association avec des substituts lacrymaux de plus haute viscosité pour les cas plus sévères.

La rémanence des polymères de vinyl reste faible par rapport aux substituts plus visqueux, mais ils présentent une excellente biocompatibilité. Malgré quelques plaintes d'irritation et de brûlures à l'instillation, l'HAS reconnaît un SMR important avec un rapport bénéfices/risques élevé. Ces substituts lacrymaux sont donc utilisés en cas de sécheresse oculaire légère à modérée.

Tableau 4 : Spécialités à base de polymères de vinyl⁽⁸²⁾

Spécialité	Présentation	Principe actif	Conservateur	Indication	Effets indésirables	Remboursement
Dulcilarmes®	Unidoses	Povidone 1,5%	∅	Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec	Sensation transitoire de brûlure Œil collé	65%
Fluidabak®	Flacon 10ml	Povidone 1,5%	∅		Irritation ou hypersensibilité	
Nutrivisc®	Unidoses	Povidone 5%	∅		Sensation transitoire de brûlure Œil collé	
	Flacon 10ml		BAK		Vision trouble Irritation ou hypersensibilité	
Refresh®	Unidoses	Povidone + alcool polyvinylique 0,6%	∅		Picotements Irritation de l'oeil	
Unifluid®	Unidoses	Povidone 1,5%	∅	Insuffisance de la sécrétion lacrymale	Sensation transitoire de brûlure Œil collé	

BAK : chlorure de benzalkonium

2.2.3 Les dérivés cellulosiques

Les polymères de méthylcellulose sont utilisés depuis près de 40 ans pour leur forte viscosité et leur pouvoir de rétention hydrique élevé. Actuellement, les plus utilisés sont l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC ou hypromellose) et la carboxyméthylcellulose (CMC ou carmellose). La méthylcellulose a été détrônée par ces deux derniers grâce à leur viscosité inférieure et leur pouvoir émoullient supérieur. En effet, comme vu précédemment,

les produits de plus forte viscosité ont un temps de rémanence allongé, mais sont pourvus de flou visuel et de dépôts au niveau des cils et des paupières. ⁽⁸⁴⁾

Tableau 5 : Spécialités à base de dérivés cellulosiques ⁽⁸²⁾

Spécialité	Présentation	Principe actif	Conservateur	Indication	Effets indésirables	Remboursement
Artelac®	Unidoses	Hypromellose	∅	Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec	Légers picotements	65%
Celluvisc®	Unidoses	Carmellose	∅	Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec dans ses manifestations modérées	Trouble visuel bref après instillation du produit Irritation oculaire Sensation de picotements Œil rouge Prurit	

Hormis les quelques effets indésirables des dérivés cellulosiques décrits dans le tableau ci-dessus, l'HAS reconnaît un SMR important avec un rapport bénéfices/risques élevé, ce qui justifie le remboursement.

2.2.4 Les carbomères

Les gels de carbomères sont utilisés depuis le début des années 1990, et ont constitué une avancée thérapeutique considérable dans la prise en charge de la sécheresse oculaire. Les carbomères ont d'autres dénominations : acides polyacryliques, polymères carboxyvinyliques ou carboxypolyéthylènes. Ils sont obtenus par réticulation de l'acide acrylique par des éthers. Cette polymérisation s'effectue dans un solvant organique (benzène, acétate d'éthyle ou un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane). Les carbomères sont des macromolécules hydrophiles de masse moléculaire importante allant de 700 000 à 4 000 000 Da.

Leur classification se fait en fonction du solvant utilisé lors de la synthèse :

- carbomères de première génération : synthétisés à partir du benzène (carbomères 934P et 940);
- carbomères de deuxième génération : obtenus à partir d'autres solvants sans risque cancérigènes (carbomères 974P et 980).

Les macromolécules de carbomères se déroulent pour former un réseau tridimensionnel capable d'emmagasiner plus de 1000 fois leur volume en eau permettant de former un gel aqueux, stable, transparent et non collant. ⁽⁸⁵⁾

Les gels de carbomères possèdent deux grandes propriétés, qui leurs confèrent un temps de résidence prolongé sur l'œil :

- ce sont des fluides non newtoniens rhéofluidifiants, thixotropes : le film de carbomères offre peu de résistance lors de la fermeture de la paupière, sa viscosité diminue au fur et à mesure de l'occlusion, puis il retrouve sa viscosité à l'ouverture ;
- propriétés bioadhésives : les carbomères interagissent avec les mucines, ce qui leur permettent de rester sur la surface de l'œil sans s'écouler, même en position verticale. Les carbomères ont donc un temps de contact supérieur avec la surface oculaire par rapports aux dérivés cellulosiques, aux polymères de vinyl et aux larmes artificielles. ⁽⁸⁶⁾

Malgré leurs qualités, les carbomères sont responsables d'un flou visuel à l'instillation, et des dépôts peuvent apparaître sur les cils lors de la dessiccation du gel. En effet, l'administration en tube entraîne souvent une administration trop importante de produit due à la pression digitale excessive exercée par le patient. Pour pallier à cet inconvénient, les gels fluides de carbomères 974P ont été développés et conditionnés en flacon classique, permettant ainsi de ne délivrer qu'une seule goutte par instillation, tout en gardant la même efficacité que les carbomères classiques. ⁽⁸⁷⁾

Les carbomères sont privilégiés en seconde intention dans le traitement des sécheresses oculaires de gravité moyenne à sévère, en complément ou après échec des substituts lacrymaux en solution.

Tableau 6 : Spécialités à base de gels de carbomères⁽⁸²⁾

Spécialité	Présentation	Principe actif	Conservateur	Indication	Effets indésirables	Remboursement
Aquarest®	Unidoses	Carbomère 980 Triglycérides à chaînes moyennes	∅	Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec	Réaction d'intolérance, vision trouble, démangeaisons oculaires, brûlures, calcification de la cornée	65%
Gel-larmes®	Tube 10g	Carbomère 974P	BAK		Trouble visuel bref après instillation	
	Unidoses		∅			
Lacrifluid®	Unidoses	Carbomère 980	∅		Vision brouillée et sensation de brûlure ou de picotements transitoires après instillation Sensation de paupières collées Réaction d'irritation ou d'hypersensibilité	
Lacrigel®	Tube 10g	Carbomère 980	Cétrimide		Trouble visuel bref après instillation	
Lacrinorm®	Tube 10g	Carbomère 980	BAK		Vision trouble Sensation de brûlure transitoire passagère après instillation Sensation de paupières collées Réactions d'irritation ou d'hypersensibilité En raison de la présence de BAK : risque d'eczéma de contact, d'irritation et de bronchospasme	
Lacryvisc®	Tube 15g	Carbomère 974P	BAK		Légers picotements à l'instillation Vision troublée passagère, après l'instillation En raison de la présence de BAK : risque d'eczéma de contact, d'irritation	
	Unidoses	Carbomère 974P	∅			

Liposic®	Tube 10g	Carbomère 980 Triglycérides à chaînes moyennes	Cétrimide		Irritation oculaire liée à la présence du conservateur Cas isolés d'intolérance : sensation de brûlures, rougeur des yeux, paupières collées, conjonctivite, gigantomélie, kératites superficielles ponctuées, épisclérites, vision trouble, prurit, gêne
Siccafluid®	Flacon 10g	Carbomère 974P Alcool polyvinylique	BAK		Picotement oculaire, sensation de brûlure oculaire troubles visuels

BAK : chlorure de benzalkonium

2.2.5 Les collyres au hyaluronate de sodium

Le hyaluronate de sodium (HS) ou l'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane (disaccharide composé de N-acétylglucosamine et d'acide glucuronique) présent dans la plupart des tissus conjonctifs oculaire. Il est capable de retenir une grande quantité d'eau augmentant ainsi le volume des larmes, ce qui lui confère un bon pouvoir lubrifiant. ⁽⁸⁸⁾ Les collyres à base de HS sont des fluides non newtoniens et leur viscosité varie sous la contrainte : durant les clignements, la viscosité diminue et permet donc un bon étalement sur la surface de l'œil. Entre les clignements, la viscosité augmente afin de stabiliser le film lacrymal et d'allonger le temps d'évaporation et la rémanence du collyre au HS sur la cornée. Cependant, la viscosité augmente avec la concentration en principe actif. Pour améliorer la stabilité lacrymale, il est nécessaire d'avoir des collyres au HS avec une concentration comprise entre 0,1 et 0,3%. ⁽⁸⁹⁾ Les collyres au HS possèdent également des propriétés cicatrisantes, en favorisant la prolifération des cellules épithéliales cornéennes. ⁽⁹⁰⁾

Une étude clinique a été réalisée afin de comparer le HS à 0,3%, le HS à 0,1% et le sérum physiologique. Il en résulte que les deux collyres au HS sont supérieurs au sérum physiologique, et que le temps de rupture du film lacrymal est augmenté avec le collyre au HS 0,3% par rapport au HS 0,1%. ⁽⁹¹⁾

D'autres études ont comparé les collyres au HS avec les dérivés celluloseux. Aucune supériorité clinique évidente du HS n'a été démontrée. En revanche, le HS présente une meilleure tolérance par rapport au CMC de viscosité modérée, notamment par rapport au flou visuel après instillation. ^{(92) (93)}

Les résultats des nombreuses études cliniques réalisées sur les collyres au HS sont globalement concordants : les collyres au HS améliorent les symptômes de la sécheresse oculaire. En France, ils sont indiqués dans le traitement de sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Ils sont également indiqués comme traitements adjuvants des ulcères cornéens de par leur propriété cicatrisante. Les collyres à base de HS disponibles en France sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Substituts lacrymaux à base d'acide hyaluronique ⁽⁸²⁾

Spécialité	Présentation	Principe actif	Conservateur	Indication	Effets indésirables	Remboursement
Hyaline [®]	Unidoses	Acide hyaluronique 0,2%	∅	Calme les irritations oculaires : sensation corps étrangers, de sécheresse oculaires, brûlure, picotements, de gêne autopalpébrale mal définie	Troubles visuels transitoires après instillation	NR
Hyabac protector [®]	Flacon 10mL	Acide hyaluronique 0,15%	∅	Humidifier et lubrifier l'œil en cas de sensations de sécheresse ou de fatigue oculaire induite par des facteurs externes		NR
Hylo confort plus [®]	Flacon 10mL	Acide hyaluronique 0,2%	∅	Hydratation intensive de la surface de l'œil en cas de sensation de		NR

Hylo confort [®]		Acide hyaluronique 0,1%		sécheresse oculaire sévère et chronique ainsi qu'après une intervention chirurgicale ophtalmique		
Hylovis [®]	Unidoses	Acide hyaluronique 0,18%	∅	Sensations modérées et sévères de sécheresse oculaire		60%
Hylovis multi [®]	Flacon 10mL					
Navitae [®]	Flacon 15mL	Acide hyaluronique + vitamine A et E	∅	Irritations rencontrées dans les kératites, les suites de chirurgie oculaire, les ulcères traumatiques ou les inflammations de la cornée		NR
Optive Fusion [®]	Flacon 10mL	Hyaluronate de sodium + Carboxyméthylcellulose de sodium + Gycérine + L-carnitine + érythritol	Purite	Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec	Non renseigné	LPPR 60%
Vismed [®]	Unidoses	Acide hyaluronique 0,18%	∅	Sensations modérées et sévères de sécheresse oculaire	Irritation de la conjonctive, sensation de corps étrangers, rougeur ou sensation de brûlure de l'œil ainsi qu'une vision momentanément trouble peuvent apparaître	65%
Vismed multi [®]	Flacon 10mL					
Vitadrop [®]	Flacon 10mL	Acide hyaluronique 0,15% + vitamine B12	∅	Sensations modérées et sévères de sécheresse oculaire	Troubles visuels transitoires après instillation	NR

NR : non remboursé ; LPPR : liste des produits et prestations remboursables

2.2.6 Les gels d'hydroxypropyl-guar

L'hydroxypropyl-guar (HP-guar) est une gélatine liquide constitué du guar associé à des groupements hydroxypropyl. Le guar est un galactomanance, polysaccharide composé d'une chaîne de mannose sur laquelle sont rattachés des galactoses. Il est hydrosoluble mais a tendance à se gélifier en phase aqueuse. C'est pourquoi il est associé à des groupements hydroxypropyl pour donner le HP-guar présentant une meilleure solubilité. Au contact de la surface oculaire, l'HP-guar devient gélatineux. Ceci permet une bonne adhésion à la couche muqueuse des larmes ainsi qu'une longue rémanence. Toutefois, l'HP-guar entraîne un flou visuel qui peut être gênant pour certains patients. La spécialité à base d'HP-guar sur le marché est Systane[®]. C'est un dispositif médical, non remboursé par la sécurité sociale. En effet, en 2008, la HAS a estimé que le service rendu de Systane[®] était insuffisant en termes d'intérêt thérapeutique et de santé publique. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la sécheresse sévère en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible et moyenne viscosité. Il existe en flacon ou en unidoses, dépourvues de conservateur.

Tableau 8 : Substituts lacrymaux à d'HP-guar⁽⁸²⁾

Spécialité	Présentation	Principe actif	Conservateur	Indication	Effets indésirables	Remboursement
Systane Balance[®]	Flacon 10mL	Propylène glycol, HP-guar, huile minérale, dimyristoyl phosphatidylglycérol	Polyquad [®] (Polyquaternium 1)	Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec	Non renseigné	NR
Systane gel drops[®]		Propylène glycol, polyéthylène glycol 400, HP-guar				
Systane gel ultra[®]		Propylène glycol, polyéthylène glycol 400, HP-guar				
Systane gel ultra UD[®]	Unidoses	Propylène glycol, polyéthylène glycol 400, HP-guar	∅			

NR : non remboursé

2.2.7 Les émulsions lipidiques

En cas de sécheresse oculaire par hyperévaporation, il est retrouvé une couche lipidique instable ou déficiente, associée à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius. Les émulsions lipidiques sont avant tout indiquées dans les insuffisances meibomiennes avec anomalie de la couche lipidique lacrymale. Leur but est d'améliorer la stabilité lacrymale en diminuant l'évaporation. Les émulsions lipidiques se différencient par le type d'huile employé, la technique d'émulsion et le surfactant utilisé pour leur solubilisation. Les spécialités disponibles sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Les émulsions lipidiques⁽⁸²⁾

Spécialité	Présentation	Principe actif	Conservateur	Indication	Effets indésirables	Remboursement	
Aquarest®	Unidoses	Carbomère 980 + Triglycérides à chaînes moyennes	∅	Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec	Réaction d'intolérance, vision trouble, démangeaisons oculaires, brûlures, calcification de la cornée	65%	
Cationorm®	Unidoses	Huile minérale + Tyloxapol + Glycérol	∅				NR
	Flacon 10mL		BAK				
Liposic®	Tube 10g	Carbomère 980 + Triglycérides à chaînes moyennes	Cétrimide		Irritation oculaire liée à la présence du conservateur Cas isolés d'intolérance : sensation de brûlures, rougeur des yeux, paupières collées, conjonctivite, gigantomapillaire, kératites superficielles ponctuées, épisclérites, vision trouble, prurit, gêne	65%	

NR : non remboursé ; BAK : chlorure de benzalkonium

2.2.8 Les osmorégulateurs

La sécheresse oculaire est souvent accompagnée d'hyperosmolarité qui est la cause d'un stress osmotique. Celui-ci endommage les cellules épithéliales de la surface oculaire avec :

- rupture des membranes et des jonctions cellulaires ;
- augmentation des cytokines pro-inflammatoires dans le film lacrymal ;
- apoptose des cellules épithéliales.

Certains micro-organismes ont développé des systèmes biologiques « d'osmorégulation » qui permet d'équilibrer le gradient osmotique de part et d'autre de leur membrane afin de résister à ce stress osmotique. Ces processus font appel à l'accumulation de « solutés compatibles » (composés organiques) dans le cytoplasme, solutés dont la concentration est adaptée à l'osmolarité du milieu extérieur et ne perturbe pas les fonctions physiologiques. Les substituts lacrymaux aux vertus « osmorégulatrices » s'inspirent de ce mécanisme adaptatif. C'est le cas de l'Optive[®] décrit dans le tableau 10. ^{(94) (95)}

Tableau 10 : Les osmorégulateurs ⁽⁸²⁾

Spécialité	Présentation	Principe actif	Conservateur	Indication	Effets indésirables	Remboursement
Optive[®]	Flacon 10 mL	Carboxyméthylcellulose de sodium + Gycérine + L-carnitine + érythritol	Purite	Traitement symptomatique du syndrome de l'œil sec	Non renseigné	LPPR 60%
Optive Fusion[®]	Flacon 10 mL	Hyaluronate de sodium + Carboxyméthylcellulose de sodium + Gycérine + L-carnitine + érythritol				

LPPR : liste des produits et des prestations remboursables

2.2.9 *Précautions d'emplois des substituts lacrymaux*

Les substituts lacrymaux doivent être correctement instillés. Pour cela, il est important de respecter les règles suivantes :

- se laver soigneusement les mains ;
- bien agiter le flacon pour les collyres en suspension ;
- instiller une goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, en tirant légèrement sur la paupière du bas, et en regardant vers le haut ;
- éviter le contact de l'embout avec l'œil et les paupières ;
- utiliser l'unidose immédiatement après ouverture et la jeter après usage ;
- ne pas réutiliser une dose entamée (risque d'infection) ;
- fermer doucement pour répartir le collyre ;
- ne jamais prêter son collyre (risque de contamination) ;
- respecter un délai de 15 minutes avant l'utilisation d'un autre collyre ;
- en cas d'administration concomitante d'un collyre et d'une pommade, instiller d'abord le collyre puis la pommade ;
- respecter la durée de conservation du flacon après ouverture.

2.2.10 *Récapitulatif des différents effets des substituts lacrymaux*

Le tableau 11 résume les différentes caractéristiques des substituts lacrymaux vu précédemment.

Tableau 11 : Les effets des différents substituts lacrymaux ⁽⁴⁰⁾

Famille	Rémanence	Adhésion sur la couche muqueuse	Rétention d'eau	Amélioration de la couche lipidique	Flou visuel	Autres
Sérum physiologique	+	0	0	0	0	
Alcool polyvinylique et dérivés	++	+	+	+	+	
Méthyl-cellulose et dérivés	+++	+	+++	0	+ (fluide) +++ (gel)	
Carbomères	+++	+++	++++ (gel)	0	+ (fluide) +++ (gel)	
Gélatines	++++	++++	+++	0	++	
Acide hyaluronique	++++	++++	++++	0	++/+++	Viscosité diminue avec le clignement
Emulsions lipidiques	++ /+++	0	0	++++	+	

De façon synthétique, le succès d'un substitut lacrymal repose sur une administration pluriquotidienne au long cours, ainsi qu'une bonne connaissance des patients sur leur traitement et sur leur pathologie. Cependant, il est parfois nécessaire d'ajouter un traitement per os en complément des substituts lacrymaux.

3. Les traitements par voie orale

3.1 Les sécrétagogues

Les sécrétagogues constituent une autre voie thérapeutique du traitement de la sécheresse oculaire. Ce sont des substances qui provoquent une sécrétion salivaire et lacrymale.

Depuis plusieurs années, les manifestations oculaires et buccales de sécheresse au cours du SGS sont traitées par les agonistes cholinergiques. Ceux-ci agissent sur les récepteurs cholinergiques muscariniques de la glande lacrymale principale et stimule ainsi sa sécrétion. C'est le cas de la pilocarpine (Salagen[®]). La posologie classique est de 5 mg trois fois par jour sous forme de chlorhydrate. Deux études cliniques ont montré une amélioration des symptômes de sécheresse oculaire ainsi qu'une amélioration de l'épithélium sous conjonctival lors de l'administration de pilocarpine per os, surtout pour les fortes doses (30 mg/jour).⁽⁹⁶⁾
⁽⁹⁷⁾ Cependant, son efficacité semble meilleure sur la sécheresse buccale que sur la sécheresse oculaire. De plus, la pilocarpine entraîne de nombreux effets indésirables :

- très fréquents : hypersudation, syndrome grippal, céphalées, pollakiurie, troubles digestifs ;
- fréquents : asthénie, bouffées de chaleur, palpitations, hypertension, vertiges, rhinite, flou visuel.

La pilocarpine est contre-indiquée chez les asthmatiques et chez les enfants de moins de 6 ans.

L'anétholtrithione (Sulfarlem[®]), autre sécrétagogue oral, est moins efficace sur la sécheresse oculaire mais il est globalement mieux toléré. La posologie est de 25 mg trois fois par jour. Il est généralement utilisé dans les sécheresses buccales dans le SGS, et en cas de sécheresse oculaire iatrogène chez les patients traités par les neuroleptiques. Le Sulfarlem[®] est remboursé à 15% par l'assurance maladie, mais la commission de transparence attribue un SMR insuffisant dans la prise en charge des insuffisances de sécrétion lacrymale.

Il existe un autre agoniste muscarinique, la céviméline. Ce produit n'est disponible pour l'instant qu'aux Etats-Unis. Sa posologie est de 30 mg trois fois par jour. La céviméline améliore la sécheresse buccale, mais aussi les symptômes de sécheresse oculaire et de kératite.⁽⁹⁸⁾ Ses effets secondaires sont comparables à ceux de la pilocarpine.

3.1 Les antibiotiques oraux

Dans les formes de sécheresse oculaire comprenant un important dysfonctionnement des glandes de Meibomius, les cyclines, et plus précisément la doxycycline, présentent un intérêt majeur. C'est le cas dans les rosacées, les dermites et les blépharites séborrhéiques. En effet,

la doxycycline présente des propriétés anti-inflammatoires, anti-infectieuses, anti-enzymatiques et anti-métalloprotéases qui permettent une amélioration du meibum et de l'inflammation palpébrale. En pratique, les cyclines sont utiles en cure de quelques semaines lorsque les substituts lacrymaux ne suffisent pas, ou lors des poussées inflammatoires. La posologie classique de la doxycycline est de 100 mg par jour. Les cyclines sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 8 ans, chez les femmes enceintes et allaitantes, en cas d'allergie aux cyclines, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère. Il faut éviter l'exposition solaire à cause du risque de photosensibilisation. La doxycycline ne doit pas être prise à jeun car elle est toxique pour l'œsophage. Enfin, les rétinoïdes sont contre-indiqués avec les cyclines, en raison d'un risque d'hypertension intracrânienne. ⁽⁹⁹⁾ ⁽⁸²⁾

Un autre antibiotique de la famille des macrolides, l'azithromycine, est également intéressant pour ses propriétés antibactériennes et anti-inflammatoires. Selon les études, trois schémas d'administration sont retenus :

- 250 mg/jour, 10 jours par mois ;
- cures de 3 jours à 500 mg/jour, à répéter 3 fois par mois puis à espacer ;
- 500 mg 3 jours par semaine le 1^{er} mois, puis 250 mg 3 jours par semaine le 2^{ème} mois, puis 250 mg 2 fois par semaine le 3^{ème} mois. ⁽¹⁰⁰⁾ ⁽¹⁰¹⁾

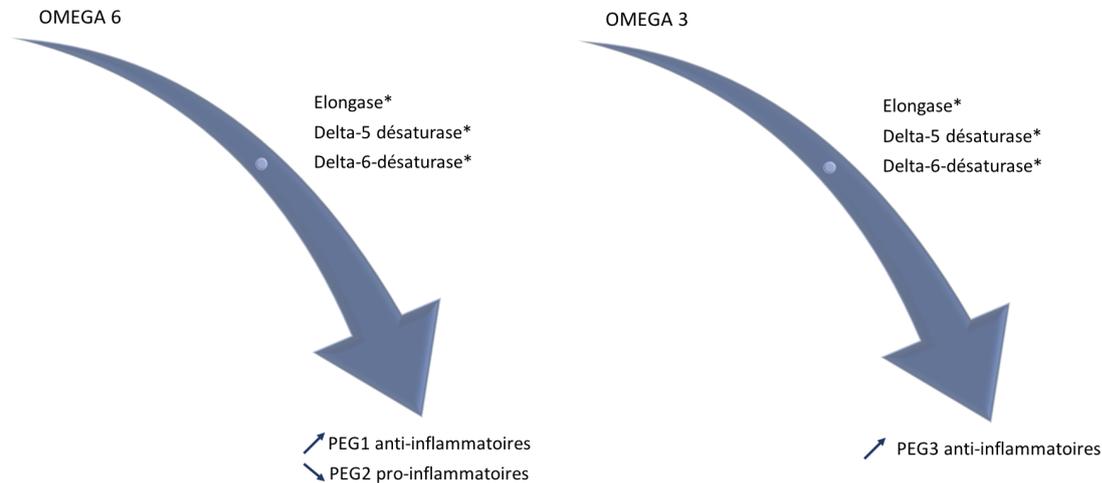
Contrairement aux cyclines, il y a moins d'effets indésirables et la prise discontinue améliore potentiellement la tolérance. Les contre-indications sont les suivantes : allergie aux macrolides, insuffisance hépatique sévère, association aux dérivés de l'ergot de seigle.

Dépourvus d'effets indésirables, la micronutrition constitue également une approche anti-inflammatoire intéressante dans le cas des sécheresses oculaires.

3.2 Les compléments alimentaires

Le traitement des sécheresses oculaires repose avant tout sur les traitements lubrifiants alors qu'il serait intéressant de soigner le trouble à son origine. Dépourvus d'effets indésirables, la micronutrition est une nouvelle piste proposée dans les troubles liés à la sécheresse oculaire. Elle constitue une approche intéressante pour lutter contre les phénomènes d'oxydation, d'apoptose et d'inflammation. Les acides gras polyinsaturés (AGPI) participent à de nombreux métabolisme, et notamment à celui des prostaglandines. Les oméga 6 (acide

linoléique et acide γ -linoléique) augmentent le taux de prostaglandines (PGE) de type 1 anti-inflammatoires et diminuent le taux de PGE2 pro-inflammatoires. Quant aux omégas 3 (acide linoléique, acide eicosapenta énoïque et acide docosahexa énoïque), ils augmentent le taux de PGE3 anti-inflammatoires. Il est important d'avoir un apport équilibré entre les deux familles d'AGPI car elles utilisent les mêmes enzymes (figure 14).⁽¹⁰²⁾



*Les enzymes sont signalées par une **

[Figure 14] : Voies métaboliques des omégas 6 et 3

L'ensemble de ces phénomènes conduit à des effets anti-inflammatoires. Les facteurs nutritionnels présentent donc un intérêt thérapeutique dans la sécheresse oculaire. Une étude réalisée en 2006, a démontré l'intérêt d'une double supplémentation en oméga 3 et 6 dans la diminution des symptômes liés à la sécheresse oculaire.⁽¹⁰³⁾ Il est donc recommandé d'avoir une alimentation riche en oméga 3 et oméga 6 chez les patients atteints de sécheresse de l'œil ou alors d'avoir recours aux compléments alimentaires spécifiques indiqués dans les troubles de sécheresse oculaire (tableau 12). Dans les deux cas, l'apport des oméga 3 et 6 doit se faire de façon équilibrée afin de tirer parti de la compétition des deux voies métaboliques.

Tableau 12 : Compléments alimentaires proposés dans les troubles liés à la sécheresse oculaire^{(104),(105)}

Spécialité	Présentation	Composition	Posologie
Alphalarm®	Capsules	Huile de bourrache (oméga 6), huile de poisson (oméga 3), acide alphasébacéique, acide ascorbique (vitamine C), sulfate de zinc, vitamine B3, vitamine C et E <i>Tunique</i> : gélatine de poisson à écailles.	1 capsule/jour
Dioptec®	Capsules	Huile d'onagre (oméga 6), huile de poisson (oméga 3), extrait de raisin, vitamine C, E, B6 et B12, zinc, sélénium	2 capsules/jour
Nutrilarm®	Capsules	Huile de poisson (oméga 3), huile de bourrache (oméga 6), vitamines C, E, B6, B9, B12, zinc	2 capsules/jour
Trioptec®	Capsules	Huile de poisson (oméga 3), huile d'onagre (oméga 6), vitamine C, E, B6, B12, coenzyme Q10, anthocyanosides, hespéridine, lutéine, zinc, sélénium, cuivre	2 capsules/jour

Lorsqu'un effet anti-inflammatoire est recherché, il est logique d'avoir recours aux compléments alimentaires riche en oméga 3 et 6 en complément des traitements lubrifiants. Cependant, la prise de ceux-ci par les patients est assez rare du fait de l'absence d'évaluation clinique dans la majorité des cas, de leur coût financier, et du manque de conviction des ophtalmologistes.

Lorsqu'une diminution de l'élimination des larmes est recherchée, les moyens physiques font partis de l'arsenal thérapeutique et sont parfois les recours ultimes.

4. Les traitements physiques

Les traitements physiques de la surface oculaire occupent une place importante dans la prise en charge de la sécheresse oculaire. Ils sont d'une grande aide dans les sécheresses modérées à sévères. Ils permettent de ralentir ou d'éviter l'hyperévaporation de la phase aqueuse du film lacrymal en diminuant son élimination naturelle par les voies lacrymales. Pour se faire, plusieurs moyens sont possibles :

- soit en humidifiant l'air ambiant pour réduire l'évaporation ;
- soit en retenant les larmes sur la surface oculaire, devant la cornée ;
- soit en augmentant la phase lipidique du film lacrymal.

Plusieurs moyens physiques existent actuellement.

4.1 Occlusion des points lacrymaux

L'occlusion des points lacrymaux améliore les symptômes de sécheresse oculaire dans environ 75 à 86% des cas. Cette technique est principalement utilisée dans les sécheresses modérées à sévères par déficit aqueux, en supplémentation aux autres traitements. Elle permet une diminution de la consommation des substituts lacrymaux.

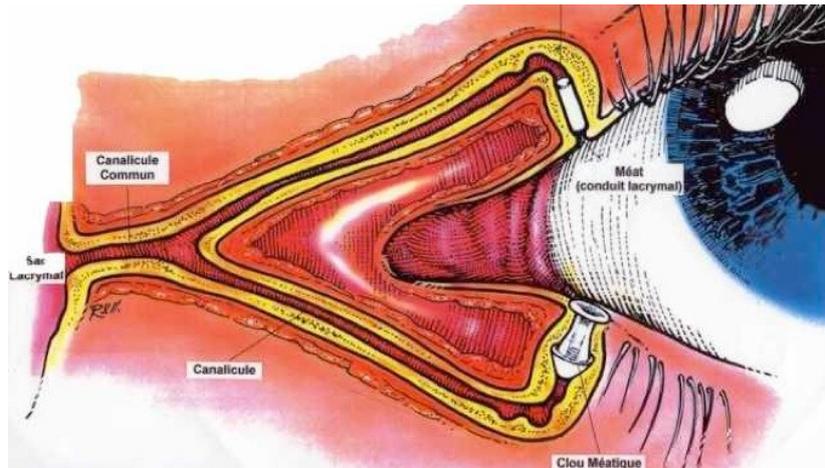
L'occlusion des points lacrymaux consiste en une obturation par des bouchons des voies d'élimination naturelle des larmes par les voies lacrymales vers les fosses nasales. Ceci permet d'accroître la quantité de larmes présentes sur la surface oculaire.

Les bouchons utilisés, ou bouchons méatiques, sont de deux types :

- résorbables, d'une durée de vie de 3 jours à 6 mois, en collagène ou polymère ;
- permanents ou « non résorbables », en silicone (figure 15).



[Figure 15] : Bouchon méatique en silicone ⁽¹⁰⁶⁾



[Figure 16] : Occlusion des points lacrymaux par les bouchons méatiques ⁽¹⁰⁷⁾

La pose des bouchons s'effectue sous anesthésie locale, après dilation des méats lacrymaux. Les complications principales de l'occlusion sont les suivantes :

- la perte du bouchon (45% des cas au bout de 2 ans), s'accompagnant parfois d'une sténose canaliculaire ;
- l'épiphora (excès de larmes au niveau de l'œil) ;
- les érosions conjonctivales ;
- la migration du bouchon dans le canalicule avec expulsion dans les fosses nasales, voire un granulome pyogénique ou une infection canaliculaire ;
- l'inflammation méatique. ⁽¹⁰⁸⁾

4.2 Les lunettes à chambre humide

Un autre moyen de diminuer l'évaporation des larmes est d'augmenter le taux d'humidité de l'air ambiant en contact avec la conjonctive, et de diminuer les courants d'air provoquant la dessiccation. Pour cela, le port de lunettes à chambre humide est préconisé pour soulager les sécheresses oculaires. ⁽¹⁰⁹⁾ Les lunettes peuvent être équipées de verres correcteurs et/ou teintés. Il existe plusieurs modèles, du plus simple au plus sophistiqué :

- les lunettes couvrantes simples ;
- les lunettes avec humidificateur (avec éponge ou réservoir permettant l'augmentation du degré d'humidité de la chambre pré-oculaire) ;
- les lunettes chauffantes à chambre humide (contiennent en plus un système chauffant afin d'augmenter la température palpébrale à 38°C pour corriger les dysfonctionnements meibomiens) (figure 17).



[Figure 17] : Lunettes chauffantes à chambre humide Blephasteam[®] ⁽¹¹⁰⁾

Ces lunettes à chambre humide restent un moyen physique simple et souvent efficace pour corriger les symptômes et la qualité du film lacrymal en cas de sécheresse oculaire. Seulement, le prix élevé de ces dispositifs est un facteur limitant.

4.3 Hygiène et réchauffement des paupières

L'hygiène des paupières est une approche thérapeutique intéressante dans la prise en charge des dysfonctionnements meibomiens. Elle est conseillée avant toute prescription médicamenteuse. Son but est de vider le contenu pathologique des glandes de Meibomius, d'augmenter l'épaisseur du film lacrymal, et d'accroître le nombre de glandes fonctionnelles.

⁽¹¹¹⁾ L'hygiène palpébrale s'effectue en 3 étapes :

- application de chaleur, avec ou sans humidité, afin d'atteindre le point de fusion du meibum (32 à 35°C) pour faciliter son élimination. Elle se fait à l'aide d'un gant de toilette chaud, de compresse chaude, ou de dispositifs chauffants (masque, lunettes...etc). Le temps d'application est compris entre 4 et 10 minutes ;
- un massage mécanique des paupières s'ajoute au réchauffement afin d'éliminer le meibum ramolli. Il se fait par action rotative des doigts sur la marge palpébrale, ou par compression directe des paupières inférieures et supérieures sous la ligne des cils entre le pouce et l'index ;
- nettoyage des sécrétions et rinçage de l'œil et des cils à l'aide de sérum physiologique.

En pratique, l'hygiène palpébrale se fait le matin en raison de l'accumulation de meibum la nuit. Ce traitement de vidange physique des glandes est continué jusqu'à ce que le dysfonctionnement soit résolu. ⁽¹¹²⁾

Lorsque toutes ces mesures vues précédemment sont insuffisantes, il peut être nécessaire de recourir à l'utilisation de corticoïdes topiques dans des traitements de courte durée, ainsi qu'à l'utilisation d'immunosuppresseurs (la ciclosporine topique est le chef de file), du sérum autologue, des sécrétagogues topiques ou encore des traitements hormonaux locaux. Des traitements innovants ont ainsi vu le jour afin de traiter toutes les formes de sécheresse oculaire, même les plus sévères.

III. NOUVEAUX TRAITEMENTS INDIQUES DANS LA SECHERESSE OCULAIRE

L'avancée des connaissances physiopathologiques dans la sécheresse oculaire a permis ces dernières années de ne plus considérer cette pathologie comme un simple déficit lacrymal, mais plutôt comme un emmêlement de mécanismes complexes auto-entretenus. Ainsi, la recherche et le développement s'orientent aussi bien sur la composante inflammatoire ou hormonale, que sur les sécrétagogues ou des substituts lacrymaux de plus en plus performants.

1. Anti-inflammatoires et immunosuppresseurs

La sécheresse oculaire présente une composante inflammatoire, qui peut être la cause primaire de lésions. Il est important de traiter l'inflammation le plus tôt possible pour éviter des conséquences néfastes sur la vue. Ainsi, il n'est pas rare d'utiliser en voie locale des corticoïdes, des anti-inflammatoires non stéroïdiennes (AINS) ou des immunosuppresseurs topiques.

1.1 Les corticoïdes locaux

Les corticoïdes locaux sont très utilisés dans les pathologies inflammatoires de la surface oculaire. Ils sont, de par leurs nombreux modes d'action, les anti-inflammatoires les plus puissants disponibles par voie locale. En effet, ils entraînent une vasoconstriction des vaisseaux de la surface oculaire, inhibent le chimiotactisme (les chimiokines, ou cytokines chimiotactiques, attirent les phagocytes sur le site d'inflammation) et stabilisent les membranes des cellules inflammatoires. Les macrophages, les polynucléaires et les lymphocytes sont ainsi inhibés par l'action des corticoïdes. Ils ont également des effets antifibrotiques et anti-angiogéniques au niveau de la cornée. Enfin, ils inhibent la phospholipase A2 ce qui permet de prévenir la production de prostaglandines et de leucotriènes.

Plusieurs études cliniques ont démontré l'action anti-inflammatoire des corticoïdes locaux dans le cadre du syndrome de l'oeil sec, en particulier dans le SGS. Ils possèdent une efficacité à la fois sur les symptômes, les signes cliniques et sur les signes de souffrance épithéliale.⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁴⁾ Il ressort également des études, une augmentation du nombre de cellules à mucus ainsi qu'une diminution des marqueurs de l'inflammation. La stratégie thérapeutique des corticoïdes est basée sur un traitement de courte durée, d'une à quatre semaines, lors des recrudescences inflammatoires, avec une décroissance progressive pour éviter un effet rebond. Les corticoïdes topiques ne doivent pas être utilisés au long cours en raison des effets

iatrogènes locaux comme le glaucome et la cataracte. Chaque patient est traité selon le degré de son inflammation et les doses minimales efficaces doivent être utilisées pour les durées les plus courtes possibles. Enfin, le suivi du patient est très important, il doit être régulier pour évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement.

Les corticoïdes topiques oculaires utilisés actuellement, du plus puissant au moins puissant, sont les suivants :

- dexaméthasone ;
- bétaméthasone ;
- rimexolone ;
- fluorométholone ;
- hydrocortisone.

Il est préférable d'utiliser les molécules à plus faible pénétration intra-oculaire comme le rimexolone, le fluorométholone ou l'hydrocortisone en priorité pour traiter l'inflammation dans les pathologies de sécheresse oculaire.

1.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS ont été développés à cause des effets secondaires des corticoïdes. Ils sont utilisés lors de poussées inflammatoires également par voie locale. L'effet anti-inflammatoire des AINS se fait par le blocage de la production des prostaglandines par inhibition de la cyclo-oxygénase. En pratique, les AINS sont plus efficaces dans les dysfonctionnements meibomiens plutôt que dans les hyposécrétions. Contrairement aux corticoïdes, les AINS n'induisent ni cataracte, ni glaucome, mais ils sont épithéliotoxiques et peuvent entraîner une iatrogénie locale essentiellement cornéenne, notamment une lyse de la cornée.⁽¹¹⁵⁾ Pour éviter ceci, il ne faut pas administrer les AINS en traitement prolongé, éviter le surdosage, bannir les terrains à risque tels que la kératite, les ulcères ou la kératoconjonctivite sèche. De même, les AINS sont fortement déconseillés chez les diabétiques. Dans les sécheresses oculaires, l'administration d'AINS topiques doit être sérieusement évaluée par rapport aux risques de complications cornéennes comme les ulcérations ou la perforation. Ces complications surviennent en général dans les formes les plus sévères de sécheresse oculaire : les SGS, les syndromes de Lyell et Stevens-Johnson ou la réaction du greffon contre l'hôte.⁽¹¹⁶⁾

1.3 La ciclosporine : immunosuppresseur topique

Un véritable espoir est né avec le développement de la ciclosporine par voie locale. Cette dernière est déjà bien utilisée en médecine vétérinaire avec une réelle efficacité chez les chiens atteints de syndromes secs auto-immuns. De nombreuses études réalisées chez l'homme dans les kératoconjonctivites sèches modérées à sévères ont confirmé cette efficacité et font de la ciclosporine un atout majeur dans le traitement des sécheresses oculaires sévères. (117)(118)(119)

1.3.1 Mécanisme d'action

La ciclosporine A est un polypeptide cyclique immunomodulateur possédant des propriétés immunosuppressives, non cytotoxique, utilisé initialement dans les transplantations d'organes. Par son action sur la calcineurine, la ciclosporine inhibe la prolifération et la différenciation des lymphocytes T auxiliaires (CD4), et diminue donc la production de cytokines pro-inflammatoires, en particulier les interleukines (IL) 2, IL-3, IL-4 et IL5 et le TNF- α . Elle diminue également la production de l'interféron gamma. ⁽¹²⁰⁾ La ciclosporine inhibe les coopérations cellulaires en diminuant notamment l'expression de l'antigène HLA-DR (marqueur de sécheresse oculaire au niveau des cellules épithéliales). Les fonctions des lymphocytes T suppresseurs (CD8) sont préservées. Au niveau de l'œil, la ciclosporine administrée en voie locale atteint des concentrations efficaces dans la cornée, la conjonctive et la glande lacrymale. Il n'y a pas ou peu de passage systémique.

La ciclosporine possède donc des effets :

- anti-inflammatoire ;
- anti-apoptotique au niveau des cellules de la glande lacrymale et de l'épithélium conjonctival ;
- pro-apoptotique sur les lymphocytes infiltrant la glande lacrymale, réduisant donc la réaction inflammatoire en favorisant l'élimination de ceux-ci.

1.3.2 Précautions d'emploi

L'utilisation de la ciclosporine collyre dans l'indication de sécheresse oculaire est largement répandue en Europe, grâce à une production hospitalière, à des autorisations temporaires

d'utilisation (ATU) et depuis 2015 une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les effets secondaires sont principalement locaux, du fait du faible passage systémique. Il est retrouvé essentiellement des sensations de brûlures à l'instillation, et des réactions d'hypersensibilité (eczéma, irritation conjonctivale et cornéenne). La ciclosporine peut aggraver des pathologies virales, notamment pour l'Herpesviridae et le Molluscum contagiosum. ⁽¹²¹⁾

1.3.3 Présentation de la ciclosporine en collyre

La ciclosporine A en collyre pour le traitement des sécheresses oculaires existe à des concentrations variant de 0,05 à 2 %. ⁽¹²²⁾ Elle existe sous trois formes :

- une forme commerciale à 0,05% de ciclosporine (Restasis[®]) dans le cadre d'une ATU ;
- une forme commerciale à 0,1% de ciclosporine (Ikervis[®]) qui a obtenu une AMM en 2015 ;
- une forme magistrale à des concentrations variant de 0,05% à 2%, disponible dans certaines pharmacies hospitalières.

1.3.4 Principales indications de la ciclosporine

1.3.4.1 La sécheresse oculaire

Dans la sécheresse oculaire, deux formulations sont indiquées :

- l'émulsion de ciclosporine à 0,05 % (Restasis[®]), seul traitement anti-inflammatoire approuvé aux Etats-Unis en cas de sécheresse oculaire. Elle est administrée 2 fois/jour. Les études cliniques ont révélé une amélioration des scores de kératites ponctuées superficielles, une diminution de flou visuel et de la consommation de substituts lacrymaux. Les résultats cliniques ont été observés quelques semaines à 6 mois après le début du traitement ; ⁽¹²³⁾
- une formulation à 0,1 % de ciclosporine (Ikervis[®]), indiquée chez l'adulte dans le traitement de kératite sévère présentant une sécheresse oculaire non soulagée par l'instillation de substituts lacrymaux.

1.3.4.2 Rosacée et kératoconjonctivite phlycténulaire

La kératoconjonctivite phlycténulaire de l'enfant est également appelée rosacée oculaire de l'enfant. Elle résulte d'une réaction d'hypersensibilité de la cornée et de la conjonctive à des antigènes (Ag) bactériens. C'est une maladie sévère qui s'observe chez les enfants. Elle est caractérisée par des zones nodulaires discrètes d'inflammation de la cornée ou de la conjonctive. La rosacée oculaire et cutanée de l'enfant, classiquement très rare, est beaucoup plus fréquente en cas de kératoconjonctivite phlycténulaire. Celle-ci est donc une porte d'entrée à une rosacée. ⁽¹²⁴⁾ La cortico-dépendance est fréquente dans les formes avec des complications cornéennes. Pour permettre le sevrage en corticoïdes, l'utilisation de la ciclosporine est recommandée en association aux soins de paupières. ⁽¹²⁵⁾

1.3.4.3 Kératoconjonctivite limbique supérieure

La kératoconjonctivite limbique supérieure, dite de Théodore, est une forme particulière de kératoconjonctivite, plus intense au niveau du limbe supérieur, avec une hyperlaxité de la conjonctive bulbaire supérieure et une kératite superficielle supérieure, voire filamenteuse. L'apparition de filaments à la surface de la cornée, correspond à des excroissances longues et menues provenant de l'épithélium cornéen. Cette forme de kératoconjonctivite peut être améliorée par l'administration de ciclosporine 0,5 % pendant 4 à 6 mois. ⁽¹²⁶⁾⁽¹²⁷⁾

1.3.4.4 Syndrome de Gougerot-Sjögren et maladie du greffon contre l'hôte

Dans une étude randomisée contre placebo, l'administration de ciclosporine 2 % améliore le temps de rupture du film lacrymal et diminue la coloration de la surface conjunctivo-cornéenne au rose bengale après 2 mois de traitement chez des patients atteints du SGS. ⁽¹²⁸⁾

Une autre étude a montré que la ciclosporine 0,5 % améliore les signes et les symptômes dans la maladie du greffon contre l'hôte après 2 mois de traitement. ⁽¹²⁹⁾

1.3.4.5 Kératoconjonctivite atopique et kératoconjonctivite vernale

En cas de kératoconjonctivite atopique cortico-dépendante, la ciclosporine 2 % topique permet un arrêt des corticoïdes dans 75 % des cas et une diminution de la dose totale cumulée de corticoïdes. Elle permet aussi une amélioration des signes et des symptômes. ⁽¹³⁰⁾

Dans le cas de kératoconjonctivite vernale, 86 % des patients traités par ciclosporine 2 % en voie locale présentent une amélioration significative des signes et des symptômes dès le troisième jour de traitement. Au bout de 6 semaines de traitement, l'inflammation est complètement contrôlée chez 76 % des patients. Cependant, la co-administration d'anti-histaminiques est nécessaire dans la plupart des cas. Malheureusement, la récurrence à l'arrêt du traitement est fréquente.

1.3.4.6 Greffe de cornée

En cas de greffe de cornée, la ciclosporine est utilisée en prévention primaire et secondaire du rejet de greffe. Dans cette indication, elle est dosée entre 0,5 % et 2 %. Dans les greffes à haut risque ou en cas d'hypertonie cortico-induite, la ciclosporine est associée aux corticoïdes en prévention primaire du rejet. En prévention secondaire, la ciclosporine est systématiquement associée aux corticoïdes.

Pour permettre le sevrage des corticoïdes en cas d'hypertonie cortico-induite, une étude a démontré l'efficacité d'un traitement topique de ciclosporine à 0,5 %. Dans cette indication, les concentrations de ciclosporine ne doivent pas être inférieures à 0,5 % en raison d'une augmentation paradoxale du risque de rejet. ⁽¹³¹⁾⁽¹³²⁾

1.3.4.7 Kératoconjonctivites virales

Dans le cas de kératoconjonctivite virale cortico-dépendante, la ciclosporine 1 % a pour but de diminuer la dose totale cumulée de corticoïdes. ⁽¹³³⁾

La ciclosporine topique apporte une véritable révolution dans le traitement des kératites sévères en apportant une véritable régulation de la surface oculaire. C'est le cas d'Ikervis[®], premier collyre à base de ciclosporine approuvé en Europe.

1.3.5 Ikervis[®] : nouveau collyre dans le traitement de seconde intention de la kératite sévère chez l'adulte

Ikervis[®] 1mg/mL en émulsion est le premier collyre à base de ciclosporine à obtenir une AMM en Europe. Sa prescription est réservée aux ophtalmologues. A ce jour, il n'est disponible que dans les établissements de santé. Il est délivré aux patients en rétrocession. Depuis décembre 2013 ce médicament bénéficiait d'une ATU, mais depuis le 19 mars 2015 il dispose d'une AMM. L'efficacité clinique de la ciclosporine a été démontrée par plusieurs

études, notamment par SANSIKA et SICCANOVE, deux études de phase III, multicentriques, randomisées, comparatives. L'objectif de ces deux études était de démontrer la supériorité de l'Ikervis[®] par rapport au placebo (véhicule de l'émulsion, à savoir les excipients). Ces études ont été réalisées chez des patients atteints de kératoconjonctivite sèche associée à une sécheresse oculaire. ⁽¹³⁴⁾

1.3.5.1 Etude SICCANOVE

C'est une étude dite support de phase III menée chez 496 patients ayant une sécheresse oculaire avec kératite modérée à sévère. Dans cette étude, le véhicule utilisé est le BAK.

1.3.5.1.1 Design de l'étude

Les principales caractéristiques de l'étude SICCANOVE (objectif, méthode, critères d'inclusion et d'exclusion, déroulement de l'étude...) sont présentées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Design de l'étude SICCANOVE⁽¹³⁵⁾

Etude SICCANOVE	
Objectif principal	Démontrer la supériorité de la ciclosporine 0,1% en émulsion par rapport au placebo chez des patients atteints de sécheresse oculaire, présentant une kératite modérée à sévère après 6 mois de traitement
Méthode	Etude randomisée, multicentrique, en double aveugle, comparative versus véhicule de l'émulsion durant 6 mois
Principaux critères d'inclusion	<p>- femme ou homme de plus de 18 ans lors de l'inclusion ;</p> <p>- sécheresse oculaire modérée à sévère malgré l'utilisation d'un traitement conventionnel, et définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • au moins un symptôme modéré à sévère de sécheresse oculaire avec un score ≥ 2 (sur une échelle allant de 0 à 4) : brûlure/picotement, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, douleurs, vision trouble ou sensation collante et photophobie ; • et un temps de rupture du film lacrymal ≤ 8 secondes ; • et un test d'imprégnation cornéenne à la fluorescéine ou CFS (corneal fluorescein staining) ≥ 2 et ≤ 4 sur l'échelle modifiée d'Oxford ; • et un test de Schirmer sans anesthésie compris entre 2 et 10 mm/5min ; • et une coloration au vert de lissamine > 4.
Principaux critères d'exclusion	<p>- patient ayant une blépharite ;</p> <p>- antécédents de traitements :</p> <ul style="list-style-type: none"> • bouchons lacrymaux temporaires ; • utilisation topique de ciclosporine, tacrolimus ou sirolimus dans les 90 jours précédents le début de l'étude <p>- recours aux larmes artificielles autres que celles délivrées par le sponsor</p>
Déroulement de l'étude	<p>Randomisation 1 : 1</p> <p>- groupe 1 : émulsion de ciclosporine 0,1 % : 1 goutte 1 fois/jour dans les 2 yeux au coucher pendant 6 mois ;</p> <p>- groupe 2 : véhicule de l'émulsion : 1 goutte 1 fois/jour dans les 2 yeux au coucher pendant 6 mois.</p> <p>Les deux groupes de patients étaient autorisés à utiliser les larmes artificielles fournies par le sponsor, sans dépasser 1 goutte 6 fois/jour dans chaque œil.</p>
Co-critères d'évaluation principaux	<p>- variation du score CSF à 6 mois par rapport à l'inclusion ;</p> <p>- variation du score global de gêne oculaire évaluée, non liée à l'instillation du médicament à l'étude, à 6 mois par rapport à l'inclusion</p>

1.3.5.1.2 Résultats de l'étude

Au total, 496 patients ont été inclus, et 489 ont été traités :

- 241 ont reçu la ciclosporine 0,1 % ;

- 248 ont reçu le véhicule.

L'âge médian était de 57 ans dans le groupe de la ciclosporine contre 60 ans dans le groupe véhicule, avec une proportion importante de femmes (83,5% et 85,1%).

Après 6 mois de traitement, les résultats sur les co-critères d'évaluation principaux ont montré :

- une différence significative de l'amélioration de la CSF en faveur d'Ikervis® (-1,05 dans le groupe de la ciclosporine 0,1% versus -0,82 dans le groupe véhicule) ;
- aucune différence significative entre les deux groupes par rapport à la variation moyenne du score de gêne oculaire (-12,82 dans le groupe de la ciclosporine 0,1% versus -11,21 dans le groupe véhicule).

Les analyses post-hoc ont permis de sélectionner la population de patients à inclure dans l'étude pivot SANSIKA, à savoir les patients les plus sévèrement atteints (avec un CFS à 4). En effet, ce sont ces patients qui ont eu une plus nette amélioration des critères de jugements avec 30,8 % dans le groupe de la ciclosporine contre 5,6% dans le groupe véhicule après les 6 mois de traitement.

1.3.5.2 Etude SANSIKA

L'étude SANSIKA est une étude pivot de phase III menée chez 246 patients atteints de sécheresse oculaire avec kératite sévère. L'étude s'étend sur 12 mois : 6 mois durant lesquels les patients ont reçu tous les jours une goutte d'Ikervis® ou de véhicule, puis 6 mois où l'ensemble des patients ont reçu quotidiennement une goutte d'Ikervis®. Dans cette étude, la formule du véhicule diffère par rapport à l'étude SICCANOVE, c'est du chlorure de cétalkonium (retenu dans la formule définitive) qui est utilisé.

1.3.5.2.1 Design de l'étude

Les principales caractéristiques de l'étude SANSIKA (objectif, méthode, critères d'inclusion et d'exclusion, déroulement de l'étude...) sont présentées dans le tableau 14.

Tableau 14 : Design de l'étude SANSIKA ⁽¹³⁵⁾

Etude SANSIKA	
Objectif principal	Démontrer la supériorité de la ciclosporine 0,1% en émulsion par rapport à son véhicule chez des patients atteints de sécheresse oculaire, présentant une kératite sévère après 6 mois de traitement
Méthode	Etude randomisée, multicentrique, en double aveugle, comparative versus véhicule de l'émulsion durant 6 mois, suivie d'une phase d'extension de 6 mois en ouvert
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - femme ou homme de plus de 18 ans lors de l'inclusion ; - sécheresse oculaire avec kératite sévère et persistante définie par : <ul style="list-style-type: none"> • un CFS de 4 sur l'échelle modifiée d'Oxford ; • et un test de Schirmer sans anesthésie compris entre 2 et 10 mm/5min.
Principaux critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - CFS à 5 ou <4 sur l'échelle modifiée d'Oxford ; - antécédents de traitements : <ul style="list-style-type: none"> • bouchons lacrymaux temporaires ; • utilisation topique de ciclosporine, tacrolimus ou sirolimus dans les 90 jours précédents le début de l'étude ou pendant la durée de l'étude ; - recours aux larmes artificielles autres que celles délivrées par le sponsor ; - antécédents de pathologies oculaires inflammatoires non associées à un syndrome sec et non infectieuses ; - antécédents de chirurgie réfractive ; - patients ayant une blépharite ou un dysfonctionnement des glandes de Meibomius sévère ; - utilisation de lentilles de contact durant l'étude.
Déroulement de l'étude	<p>L'étude s'est déroulée en 2 phases :</p> <p>Phase 1 (6 mois) Randomisation 2 : 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 : émulsion de ciclosporine 0,1 % : 1 goutte 1 fois/jour dans les 2 yeux au coucher - groupe 2 : véhicule de l'émulsion : 1 goutte 1 fois/jour dans les 2 yeux au coucher <p>Phase 2 (6 mois) Suivi en ouvert de 6 mois supplémentaires durant lesquels tous les patients des groupes 1 et 2 ont reçu l'émulsion de ciclosporine 0,1% à raison d'1 goutte 1 fois /jour dans les 2 yeux au coucher</p> <p>Les deux groupes de patients étaient autorisés à utiliser les larmes artificielles fournies par le sponsor, sans dépasser 1 goutte 6 fois/jour dans chaque œil.</p>
Critère d'évaluation principaux	<p>Pourcentage de patients ayant obtenus au bout des 6 premiers mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une amélioration de la kératite d'au moins deux grades de la CFS par rapport à l'inclusion ; • et une amélioration des symptômes d'au moins 30% déterminée par le questionnaire OSDI (Ocular Surface Disease

	Index)
Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires	Variation au 6 ^{ème} mois : <ul style="list-style-type: none"> • variation du score CFS mesurée sur l'échelle modifiée d'Oxford ; • recours aux larmes artificielles (nombre de gouttes estimé calculé entre le flacon vide et plein) ; • expression du gène HLA-DR à la surface des cellules de la conjonctive.

1.3.5.2.2 Résultats de l'étude

Sur l'ensemble de l'étude, 261 patients ont été randomisés et 244 ont été traités :

- 154 ont reçu de la ciclosporine 0,1% ;
- 90 ont reçu le véhicule.

Sur les 244 patients, 208 ont terminé la période des 6 premiers mois de l'étude. Les arrêts ont concerné 16,2 % des patients inclus dans le groupe de la ciclosporine contre 12,2 % des patients inclus dans le groupe véhicule. L'âge médian était de 62,52 ans avec une proportion importante de femmes (85,3 %). Plus d'un tiers des patients étaient atteints d'un SGS.

Concernant le critère de jugement principal, le pourcentage de répondeurs CFS-OSDI était de 28,6% dans le groupe Ikervis[®] contre 23,1% dans le groupe véhicule après les 6 premiers mois de traitement. La différence n'était pas statistiquement significative.

Concernant les critères de jugement secondaires, il est observé :

- une amélioration de la sévérité de la kératite, évaluée par une diminution moyenne de la CFS de -1,76 dans le groupe d' Ikervis[®] versus -1,42 dans le groupe véhicule ;
- une amélioration de l'expression du gène HLA-DR et donc une diminution de l'inflammation de la surface oculaire en faveur d'Ikervis[®].

Cependant, au 6^{ème} mois, il n'y a aucune amélioration significative en faveur d'Ikervis[®] par rapport au véhicule en terme de réduction des scores OSDI (respectivement -13,6 versus -

14,1). Il en est de même pour les autres critères d'évaluations secondaires : le score de gêne oculaire, l'utilisation concomitante de larmes artificielles, le score de qualité de vie...etc.

Durant la seconde période de l'étude (extension en ouvert jusqu'à 12 mois), les 208 patients ayant terminé la première phase ont reçu de la ciclosporine en émulsion 0,1 % à raison d'une goutte 1 fois par jour dans les deux yeux au coucher. Au bout des 12 mois, le pourcentage de répondeurs CFS-OSDI a été de 39,1% dans le groupe de patients ayant reçu Ikervis® du début à la fin de l'étude par rapport à 38% dans le groupe de patients ayant reçu le véhicule pendant 6 mois puis Ikervis® pendant 6 mois.

1.3.5.3 Discussions des deux études

Les études SANSIKA et SICCANOVE n'ont pas démontré la supériorité de la ciclosporine 0,1 % en émulsion par rapport à son véhicule après 6 mois de traitement que ce soit sur l'amélioration des signes ou des symptômes de sécheresse oculaire.

Dans les deux études cliniques, un effet thérapeutique non négligeable du véhicule a été observé. Ceci est dû à la nature propre de l'émulsion en elle-même, permettant une hydratation de la cornée.

L'étude SICCANOVE ne présente finalement pas grand intérêt puisque la population incluse n'est pas superposable à celle retenue dans l'AMM, et la formulation du véhicule contenait du BAK qui n'est pas retenu dans la formule définitive de l'Ikervis®.

Quant à l'étude SANSIKA, elle a été réalisée chez des patients atteints de kératite sévère (population retenue par l'AMM), mais l'étude n'a démontré aucun effet sur les symptômes. Ce constat est renforcé par l'absence de diminution d'instillations de larmes artificielles, et l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au véhicule. Néanmoins, Ikervis® a eu un effet positif sur l'évolution de la kératite (diminution du CFS) et sur les signes d'inflammation de la surface oculaire. Cependant, il s'agit de résultats exploratoires qu'il s'agit d'interpréter avec prudence, en raison de la non significativité du critère principal et de la multiplicité des tests secondaires qui en limitent la recevabilité méthodologique.

Peut-être que les études pivots ont été trop courtes, et que les effets sur les symptômes aient été retardés dans le temps par rapport à l'effet observé sur les lésions cornéennes.

1.3.5.4 Synthèse d'avis de la commission de la transparence d'Ikervis®

Malgré les résultats négatifs des deux études SANSIKA et SICCANOVE, la Commission a souligné que la ciclosporine a eu un effet positif sur l'évolution de la kératite et sur les signes d'inflammation de la surface oculaire. En association aux substituts lacrymaux, Ikervis® est un traitement de deuxième ligne de la kératite sévère présentant une sécheresse oculaire, après échec des substituts lacrymaux.

Le SMR est faible, malgré un besoin thérapeutique important et compte tenu du manque de données cliniques et des incertitudes sur la tolérance.

Ikervis® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des kératites sévères de l'adulte présentant une sécheresse oculaire non soulagée par l'instillation de substituts lacrymaux.

La Commission rend un avis favorable au remboursement en pharmacie de ville (15%) et à la prise en charge à l'hôpital. ⁽¹³⁶⁾

1.3.5.5 Ikervis® en pratique

Ikervis® est un collyre en émulsion, blanc laiteux, en récipient unidose de 0,3 mL, liste I. Une dose suffit pour traiter les deux yeux.

La posologie est d'1 goutte dans l'œil atteint (ou les deux yeux atteints) 1 fois par jour au coucher. Une réévaluation du traitement est nécessaire tous les 6 mois.

Après l'instillation, il est recommandé de cligner plusieurs fois des yeux pour permettre une bonne répartition du collyre sur la surface oculaire. Ensuite, une occlusion nasolacrymale et la fermeture des paupières pendant 2 minutes sont recommandées pour réduire le passage systémique. En cas d'utilisation concomitante avec d'autres collyres, Ikervis® doit être administré en dernier, en respectant un intervalle de 15 minutes entre chaque collyre.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants :

- douleur oculaire ;
- irritation oculaire ;

- larmoiement ;
- hyperémie oculaire ;
- érythème palpébral.

Ces manifestations sont le plus souvent transitoires et surviennent au moment de l'instillation.
(134)



[Figure 18] : Ikervis® (137)

1.4 Le pimécrolimus

Le pimécrolimus est un autre immunomodulateur de la même famille que la ciclosporine. C'est également un candidat intéressant pour le traitement topique du syndrome sec car sa puissance est bien supérieure à celle de la ciclosporine. Le pimécrolimus en collyre a fait récemment l'objet d'une étude de phase 2. L'objectif de l'étude est de comparer la tolérance et l'efficacité du pimécrolimus en collyre à 0,1%, 0,3% et 1% avec son véhicule chez 105 patients atteints de sécheresse oculaire durant 16 semaines :

- 26 patients ont reçu le collyre de pimécrolimus à 1% ;
- 28 patients ont reçu le collyre de pimécrolimus à 0,3% ;
- 24 patients ont reçu le collyre de pimécrolimus à 0,1% ;
- 27 patients ont reçu le véhicule.

Les résultats sont en faveur du pimécrolimus lors des tests de coloration de la cornée. Les effets maximums sont observés après 4 semaines de traitements. Le collyre est bien toléré

durant toute l'étude pour n'importe quelle concentration. Le pimécrolimus semble donc efficace dans le traitement de l'œil de sec. ⁽¹³⁸⁾

1.5 Le sirolimus en injection sous-conjonctival

Le sirolimus est un immunosuppresseur sélectif de la même famille que la ciclosporine. Cependant, il diffère de cette dernière par son mécanisme d'action. Celui-ci est lié à l'inhibition de la protéine mTOR (mammalian Target Of Rapamycin, kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire), qui entraîne le blocage de plusieurs voies spécifiques de transduction des signaux. Le sirolimus n'altère pas la transcription des cytokines (comme le font la ciclosporine et le tacrolimus). Le résultat net est une inhibition de l'activation lymphocytaire, à l'origine d'une immunosuppression.

Le sirolimus a fait l'objet d'une étude de phase 2, randomisée, multicentrique, en double aveugle, comparative versus placebo. Le but de l'étude était de démontrer la sécurité, la tolérance et l'efficacité du sirolimus en injection sous-conjonctival durant 1 mois sur les signes et les symptômes de sécheresse oculaire.

Les critères d'évaluation principaux sont les tests de coloration de la cornée et l'évaluation d'inconfort du traitement. Cent quarante-trois patients atteints de sécheresse oculaire ont participé à l'étude, repartis en 4 groupes :

- injection sous-conjonctival de sirolimus 220 µg dans les deux yeux ;
- injection sous-conjonctival de sirolimus 440 µg dans les deux yeux ;
- injection sous -conjonctival de sirolimus 880 µg dans les deux yeux ;
- injection sous-conjonctival de placebo dans les deux yeux.

Les résultats de cette étude confirment une excellente sécurité et une bonne tolérance du sirolimus avec aucun effet indésirable rapporté durant l'étude. L'activité biologique du sirolimus comme agent immunomodulateur est démontré par la diminution d'utilisation de corticoïdes locaux et de substituts lacrymaux, ainsi qu'une amélioration des symptômes de sécheresse oculaire chez les patients ayant reçu les injections de sirolimus, quelle que soit la dose. ^{(139) (140)}

1.6 Le tacrolimus en pommade : autre immunosuppresseur topique

Le tacrolimus est un immunomodulateur agissant de façon similaire à la ciclosporine, en inhibant la calcineurine. Seulement il a une puissance bien supérieure. En France, il est commercialisé uniquement sous forme de pommade à usage cutané (Protopic® 0,03 ou 0,1 %) indiqué dans le traitement des eczémas rebelles et non en collyre. Sa prescription ne peut se faire que par les dermatologues et les pédiatres. Dans les atteintes oculaires et péri-oculaires des dermatites atopiques (kératoconjonctivites atopiques et blépharoconjonctivites) il peut y avoir de l'eczéma palpébral chronique. Dans ces cas-là, l'application de tacrolimus sur les paupières est possible. Étonnamment, il diminue également l'inflammation de la surface oculaire, et l'utilisation des traitements topiques est réduite. Le bénéfice pour le patient est donc majeur. Cependant, la tolérance du tacrolimus est moyenne avec une sensation de brûlure cutanée à l'application. Un débat sur le risque cancérogène du Protopic® utilisé au long cours fait l'objet d'une alerte des agences de santé française et américaine, mais aucune preuve formelle n'a été apportée jusqu'à présent. ⁽¹⁴¹⁾

Une étude réalisée en 2012 avait pour but de démontrer les résultats cliniques de l'instillation de tacrolimus 0,03% en collyre (huile d'olive + tacrolimus 0,03%) dans le traitement de sécheresse oculaire. L'étude a été effectuée sur 8 patients atteints de SGS avec un âge médian de 51,13 ans. Le tacrolimus était instillé dans le cul de sac conjonctival 2 fois par jour à 12 heures d'intervalle. L'évaluation a été faite au bout du 14^{ème}, 28^{ème} et 90^{ème} jours de traitement par le test de Schirmer, le temps de rupture du film lacrymal et les colorations à la fluorescéine et au rose bengale. Les résultats sont les suivants :

- les colorations à la fluorescéine et au rose bengal montre une amélioration significative après 14 jours de traitement, et une amélioration encore plus nette au 28^{ème} et 90^{ème} jours ;
- le test de Schirmer ne montre aucune amélioration au 28^{ème} jour, mais une amélioration significative a été observée après le 90^{ème} jours de traitement au tacrolimus 0,03% ;
- le temps de rupture du film lacrymal ne montre aucune amélioration au 14^{ème} jour, mais une augmentation a été observée au bout du 28^{ème} et 90^{ème} jours.

Les conclusions de cette étude sont favorables en faveur du tacrolimus topique 0,03%. Celui-ci améliore la stabilité des larmes et de la surface oculaire chez les patients atteints de sécheresse oculaire. ⁽¹⁴²⁾

Au final, les immunosuppresseurs topiques oculaires constituent une avancée majeure dans la prise en charge des pathologies inflammatoires de la surface oculaire et du syndrome sec. La prescription de ces produits doit être étroitement surveillée et nécessite une information et une évaluation par les spécialistes au long court. De nouvelles galéniques sont en cours d'évaluation dans le but d'améliorer la tolérance et l'efficacité.

2. Les sécrétagogues topiques

De nouveaux agents topiques, dits sécrétagogues comme le diquafosol ou le rébapimide, visent à stimuler la sécrétion lacrymale ainsi que la synthèse de meibum par les glandes de Meibomius et de mucus par les cellules caliciformes conjonctivales.

2.1 Le diquafosol (INS365)

Le diquafosol est un nucléotide dérivé de l'uridine, agoniste des récepteurs P2Y2. Les récepteurs P2Y2 sont des récepteurs purinergiques qui sont activés par des mononucléotides ou des dinucléotides polyphosphatés (par exemple l'adénosine triphosphate ou l'uridine triphosphate). Ces molécules sont normalement intracellulaires, mais elles peuvent être relarguées dans le milieu extracellulaire dans des cas particuliers tels que des dommages cellulaires. Les rôles physiologiques de ces récepteurs sont nombreux. Ils agissent dans l'agrégation plaquettaire, le métabolisme lipidique, le métabolisme osseux, etc. Les récepteurs P2Y2 sont présents sur la surface oculaire, et plus précisément au niveau des cellules à mucus conjonctivales et des cellules épithéliales des acini meibomiens. ⁽¹⁴³⁾ Plusieurs essais pré-cliniques réalisés chez l'animal et des études cliniques réalisées chez l'homme, ont démontré que :

- lors de stimulations mécaniques (augmentation de la fréquence des clignements ou le port de lentilles de contact), la concentration en agonistes des récepteurs P2Y2 augmentait dans le film lacrymal ;
- le diquafosol, ainsi que d'autres agonistes des récepteurs P2Y2, augmentaient la sécrétion lacrymale et la sécrétion de mucines ;

- le diquafosol et d'autres agonistes des récepteurs P2Y2 renforçaient la perméabilité de l'épithélium cornéen et accélèrent la cicatrisation épithéliale cornéenne. ⁽¹⁴⁴⁾
⁽¹⁴⁵⁾

La tolérance et l'innocuité du diquafosol a été testée chez des volontaires sains puis chez des patients atteints de sécheresse oculaire modérée. ⁽¹⁴⁶⁾ ⁽¹⁴⁷⁾ Ensuite, plusieurs études (prospectives, randomisées et en double insu) ont testé le diquafosol chez des patients atteints de syndrome sec par hyposécrétion ou hyperévaporation.

Dans une étude réalisée sur 527 patients atteints de sécheresse modérée à sévère, il a été retrouvé une amélioration du test de Schirmer et des scores de coloration conjonctivale chez les patients traités par diquafosol topique 1 et 2 % instillé 4 fois/jour. Cependant, l'amélioration des signes subjectifs n'était pas statistiquement significative. ⁽¹⁴⁸⁾

Plus récemment, une étude randomisée contrôlée a été réalisée avec instillation de collyre au diquafosol à 1 et 3 % 6 fois par jour versus placebo sur 286 patients atteints de sécheresse modérée à sévère. Les résultats ont montré une amélioration des scores de coloration conjonctivale chez les patients traités par le diquafosol après 6 semaines de traitement. La « sensation d'œil sec » a aussi été améliorée. En revanche, c'est le seul signe subjectif parmi les 11 évalués, qui ait été significativement amélioré dans le groupe ayant reçu le traitement. ⁽¹⁴⁹⁾

Une autre étude a comparé l'efficacité du diquafosol à 3% à une solution de HS à 0,1% sur 286 patients atteints de sécheresse oculaire avec un test de Schirmer inférieur à 5 mm associé à des scores de coloration conjonctivale élevés. Au bout de 4 semaines de traitement, les deux groupes présentaient des améliorations significatives des colorations à la fluorescéine et du temps de rupture du film lacrymal. En revanche, il y avait une différence en faveur du diquafosol concernant le test de coloration au rose bengale. ⁽¹⁵⁰⁾

L'efficacité du diquafosol 3 % chez des patients atteints de DGM a fait l'objet d'une étude en 2013. Au bout de 4 mois de traitement, les résultats ont montré une amélioration significative des signes et des symptômes de DGM, avec notamment une amélioration des scores meibographiques. ⁽¹⁵¹⁾

Le collyre au diquafosol permet donc une amélioration des scores de coloration conjonctivale et cornéenne, de la sécrétion lacrymale et de la DGM. C'est donc un nouveau mode d'action

intéressant pour le traitement des kératoconjunctivites sèches par hyposécrétion. Cependant, sa place dans la prise en charge des pathologies de la surface oculaire reste à établir.

Le diquafosol à 3 % en collyre est disponible en Chine et en Corée depuis 2009 et au Japon depuis 2010.

2.2 Le rébamipide (OPC-12759)

Le rébamipide est un dérivé de la quinolinone, c'est-à-dire un mucoprotecteur ayant une activité sécrétagogue sur les mucines. Les effets du rébamipide sur la surface oculaire ont fait l'objet de plusieurs études. *In vitro*, le rébamipide entraîne l'expression des gènes de certaines mucines, et induit la synthèse de dérivés glycoconjugués par les cellules épithéliales cornéennes, reflétant la production des mucines. De plus, le rébamipide agirait contre certaines cytokines inflammatoires en protégeant la barrière épithéliale cornéenne. ⁽¹⁵²⁾

In vivo sur l'animal, le collyre au rébamipide induit une augmentation de la production de mucines par l'épithélium conjonctival et cornéen. ⁽¹⁵³⁾

La première étude clinique (étude de phase 2, multicentrique, randomisée en double insu) a été réalisée sur 308 patients atteints de sécheresse oculaire modérée à sévère. Les résultats ont montré une supériorité du rébamipide à 1 et 2 % versus placebo sur les signes fonctionnels, les tests de coloration et l'allongement du temps de rupture du film lacrymal après 4 semaines de traitement. ⁽¹⁵⁴⁾

Une deuxième étude de phase 3 a été réalisée et a comparé le rébamipide à 2% et un collyre au HS à 0,1% chez des patients atteints de sécheresse oculaire durant 4 semaines. Les scores fonctionnels et colorimétriques étaient sensiblement les mêmes dans les deux groupes. Cependant, la satisfaction des patients ayant reçu le rébamipide était supérieure à celle des patients traités par HS. ⁽¹⁵⁵⁾

D'autres études cliniques ont eu lieu sur le rébamipide, notamment une étude qui a été réalisée chez des patients atteints de kératoconjunctivite limbique supérieure secondaire qui ont été traités par un collyre au rébamipide à 2%. Au bout de 4 semaines de traitement, les signes des kératoconjunctivites ont complètement disparu dans 84,8% des cas avec une amélioration significative du BUT et des tests de coloration. ⁽¹⁵⁶⁾

Le rébamipide à 2% est commercialisé au Japon depuis 2012 et est indiqué dans le traitement des ulcères pour stimuler la production de mucus. Sa place dans la prise en charge du syndrome sec reste à définir.

3. Le sérum autologue en collyre

Le principe du traitement par sérum autologue (SA) repose sur la volonté de supplémenter la surface oculaire en facteurs trophiques. Ceux-ci ont démontré un effet bénéfique sur la croissance oculaire, tels que les facteurs de croissance, les vitamines ou la fibronectine. Plusieurs facteurs de croissance comme l'EGF et le Nerve Growth factor (NGF) ont révélé des effets positifs sur la cicatrisation épithéliale. Toutefois, la production de facteurs de croissance recombinants produits par génie génétique étant accessible uniquement dans le cadre d'essais cliniques, les auteurs se sont tournés vers l'apport de facteurs vitaminés et de croissances par le SA. Le principe du traitement par SA est donc d'apporter des facteurs de croissance et des facteurs vitaminés ayant des effets bénéfiques sur la surface de l'œil. Le SA s'est avéré efficace pour traiter les syndromes secs liés aux SGS, aux réactions de greffon contre l'hôte, ou à certaines kératites épithéliales. ⁽¹⁵⁷⁾

3.1 Position du sérum autologue dans le traitement du syndrome sec

Les buts des thérapeutiques proposés dans les syndromes secs s'organisent de la façon suivante (selon leur degré de gravité) :

- supprimer les facteurs aggravants (médicaments asséchants, travail prolongé devant un écran, tabac, etc.) ;
- apporter des facteurs lubrifiants afin de contrer le manque de larmes (substitut lacrymaux) ;
- limiter l'évacuation des larmes (occlusion des méats lacrymaux, lunettes à chambre humide) ;
- traiter les réactions inflammatoires quasiment toujours associées (AINS, corticoïdes, ciclosporine) ;
- traiter la surface oculaire par apport de facteurs spécifiques (facteurs de croissance, facteurs vitaminés, fibronectine, etc.).

Ainsi, l'apport de facteurs trophiques à la surface de l'œil constitue une approche thérapeutique intéressante, même si elle est restreinte au cas les plus sévères. L'utilisation du SA se fait après échecs d'instillation régulière de substituts lacrymaux, après l'utilisation de la ciclosporine et/ou l'occlusion des points lacrymaux. Le traitement au SA est donc attrayant dans les formes graves de sécheresse oculaire telles que les kératoconjonctivites sèches et dans les kératites neurotrophiques, toujours en association avec l'arsenal thérapeutique cité ci-dessus. Le SA permet une amélioration des symptômes et des signes cliniques de certaines kératites (comme la kératite avec ulcération confluyente), et permet également d'obtenir une cicatrisation épithéliale dans les kératites neurotrophiques. En effet, celles-ci entraînent une altération de la sensibilité cornéenne et donc un défaut de cicatrisation épithéliale, pouvant aller jusqu'à des perforations cornéennes. Le SA a donc sa place dans la prise en charge ces affections.

3.2 Utilisation actuelle du sérum autologue

Pour la première fois en 1984, une étude a utilisé le SA dans les sécheresses oculaires survenant dans le SGS. ⁽¹⁵⁸⁾ Puis au début des années 90, le SA a été proposé dans des déficits chroniques de l'épithélium cornéen et lors des SGS. ⁽¹⁵⁹⁾ Depuis ces premières études, de nombreux auteurs ont étudié les effets du SA sur les différentes affections de la surface oculaire.

3.2.1 Indications et efficacité du sérum autologue

Les principales indications du traitement par SA sont les suivantes :

- syndrome sec sévère avec kératoconjonctivite sèche, dont le SGS, ou les syndromes secs dans le cadre de rejet du greffon contre l'hôte ou du syndrome de Steven-Johnson ;
- déficits chroniques de l'épithélium ;
- kératites neurotrophiques ou plus généralement dans les défauts de cicatrisation chroniques de l'épithélium ;
- kératalgies récidivantes ;
- insuffisances limbiques ;

- kératite limbique supérieure de Théodore.

Le SA n'a jamais été réellement évalué en comparaison avec d'autres thérapeutiques car les patients concernés sont très rares. Cependant, les auteurs retrouvent en général une bonne efficacité du traitement avec une amélioration dans 80% des cas de syndromes secs sévères. Mais le SA serait plus efficace dans les syndromes secs primaires plutôt que les secondaires car la réaction inflammatoire est moins importante et les états très inflammatoires semblent plus résistants au traitement par SA. ⁽¹⁶⁰⁾⁽¹⁶¹⁾

3.2.2 Préparation et modalités de conservation du sérum autologue

Dans les diverses études, il est retrouvé des concentrations du SA allant de 20 à 100%. La concentration à 20% reste cependant la plus commune. Le principe de fabrication du SA reste en théorie assez simple :

- prélèvement d'environ 36 mL de sang du patient répartis dans 6 tubes secs gélatinés (avant tout prélèvement, s'assurer de la séronégativité pour l'hépatite B et C et le VIH) ;
- centrifugation du prélèvement afin de recueillir le sérum ;
- dilution du sérum autologue à l'aide de sérum physiologique en fonction de la concentration voulue (de 20 à 100%) ;
- conditionnement dans des flacons compte-gouttes stériles (à raison de 5 ml de solution par flacon) et opaques pour la bonne conservation des facteurs vitaminés.

Toutes ces manipulations sont réalisées sous une hotte à flux laminaire pour s'assurer de la bonne stérilité du sérum. Une partie du sérum reconstitué (1 mL) est acheminée pour un contrôle bactériologique. Chaque flacon est identifié par l'étiquette du patient.

Les modalités d'emplois et de conservations sont drastiques dans le but d'éviter tout risque d'infection. Il ne faut pas qu'il y ait une rupture de la chaîne du froid. Les flacons sont conservés au congélateur à -20°C pendant 3 mois, dans un endroit propre et séparé des aliments. Le flacon en cours d'utilisation est quant à lui conservé au réfrigérateur et ne doit pas être utilisé plus de 8 jours. Le patient doit sortir le flacon du réfrigérateur juste avant l'instillation et le remettre immédiatement après. L'apparition de signes traduisant une

infection (œil rouge, douleurs, sécrétions, baisse de l'acuité visuelle) doit alerter le patient et il lui est demandé de cesser son traitement et de le rapporter au service pour procéder à une analyse bactériologique du SA et un examen clinique du patient. Dans tous les cas, les flacons utilisés au bout de 15 jours sont obligatoirement rapportés au service d'Ophtalmologie pour réaliser des analyses bactériologiques. ⁽¹⁶²⁾

La concentration de 100% est parfois jugée désagréable par les patients du fait de sa viscosité et donc du dépôt de complexes immuns en périphérie de la cornée. Une étude a montré une meilleure efficacité du SA à 100%, mais uniquement dans les SGS, alors qu'une concentration à 50% aboutit aux mêmes résultats dans les autres causes de sécheresses oculaires graves. Cette différence d'action est fréquemment retrouvée et probablement due à l'intensité de la réaction inflammatoire locale.

Plus la dilution est faible ou nulle, plus il faut une grande quantité de sérum pour le traitement et plus il faut multiplier les prises de sang. C'est l'inconvénient majeur. L'avantage de l'utilisation d'une dilution faible ou nulle, est l'absence ou la réduction de manipulations liées à la dilution et donc de limiter les risques de contamination. ⁽¹⁶³⁾

3.2.3 Problèmes liés à la réglementation et à la prise en charge du sérum autologue

La première problématique liée à l'utilisation de SA est l'absence de réglementation, rendant en théorie l'utilisation impossible de produit dérivé du sang pour traiter une affection oculaire. Ceci n'est pas reconnu par l'assurance maladie. La prise en charge financière s'avère donc problématique. De plus, l'utilisation du SA relève actuellement de l'entière responsabilité des acteurs de santé impliqués dans la préparation de SA que sont les ophtalmologistes, les infirmières et les équipes de centres de transfusion sanguine. A l'heure actuelle, il n'existe aucune réglementation pour effectuer ces préparations.

La seconde problématique est le risque infection lié à l'utilisation de SA. Même si peu d'infections sont constatées, ceci reste surprenant car la surface oculaire est supplémentée par un milieu propice à la croissance cellulaire. Cela est vraisemblablement dû à la forte concentration en lysozyme et en immunoglobulines IgA sécrétoires qui participent à la défense de la surface oculaire. C'est pour cela que le traitement au SA nécessite des conditions d'hygiène irréprochable et une collaboration parfaite avec le patient. ⁽¹⁶²⁾

Le SA est donc à intégrer dans l'ensemble de l'arsenal thérapeutique des syndromes secs sévères. Dans certaines formes sévères de kératites liées aux réactions du greffon contre l'hôte, son efficacité remarquable le rend incontournable.

4. Les androgènes locaux

Les androgènes participent à la trophicité des glandes de Meibomius et de la glande lacrymale. La testostérone en collyre a été testée dans une étude de phase 2 chez des patients atteints de dysfonctionnement des glandes de Meibomius. Une partie des patients a reçu de la testostérone en collyre à 0,03%, et l'autre partie a reçu le véhicule du collyre de testostérone durant 128 jours. Les résultats sont encourageants avec une tendance, non statistiquement significative, à l'amélioration de la qualité meibomienne et à l'amélioration des symptômes.
(164)

Un collyre aux esters d'œstrogènes aurait également démontré des résultats intéressants dans une étude de phase 2.⁽¹⁶⁵⁾

CONCLUSION

La prise en charge des patients atteints de sécheresse oculaire repose sur un examen ophtalmologique complet et un interrogatoire précis. En effet, la clinique reste fondamentale pour analyser le type de sécheresse, les anomalies du film lacrymal, détecter les erreurs thérapeutiques, comprendre les mécanismes pathologiques de la maladie dans le but de sortir des impasses dans lesquelles s'enferment si souvent les patients et les médecins. La stratégie thérapeutique doit ensuite être adaptée en fonction de chaque patient et du degré de sévérité de la maladie. Le recours aux substituts lacrymaux permet à la fois de compenser la sécrétion lacrymale et de diluer les composantes inflammatoires. Les cyclines permettent de normaliser la sécrétion lipidique. Il est important de ne pas négliger l'environnement, généralement trop sec, les mesures d'hygiène palpébrales et la composante psychologique. Lorsque ces mesures sont insuffisantes, le recours à l'utilisation de corticoïdes topiques, ou d'immunosuppresseurs dont le chef de file est la ciclosporine est possible, notamment en cas de syndromes secs sévères. De nouveaux traitements font surface pour compléter l'arsenal thérapeutique déjà très vaste aujourd'hui. Ils permettent de traiter la maladie oculaire plutôt que de compenser simplement un film lacrymal déficient.

Dans tous les cas, la relation médecin-patient est primordiale pour optimiser la prise en charge des malades. Il est essentiel que les patients soient rassurés sur leur pathologie, car ils ne sont pas menacés de perdre leur fonction visuelle. Ils doivent apprendre à gérer leur traitement, en fonction des facteurs environnementaux et de leurs sensations. Trop de patients jugent inefficace leur traitement car ils mettent une goutte de substitut lacrymal le matin et le soir de façon systématique, alors qu'ils souffrent dans la journée. Le pharmacien a donc aussi un rôle à jouer dans la prise en charge des patients atteints de sécheresse oculaire à l'officine. Il faut les accompagner lors de la délivrance de substituts lacrymaux et apporter les conseils nécessaires pour la bonne utilisation des produits, et sur les gestes à adopter au quotidien. Le pharmacien doit être également capable de détecter une sécheresse oculaire d'origine iatrogène. C'est donc un acteur privilégié dans la détection et le traitement de cette pathologie contemporaine assez méconnue, et un relai indispensable avant la consultation médicale spécialisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lemp M, Baudouin C, et al. The definition and classification of dry eye disease : Report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul surf.* 2007;5:75-92.
2. Smith J, Albeitz J. Épidémiologie de la sécheresse oculaire : Rapport du sous-comité d'Épidémiologie du DEWS international. *The ocular surface.* 2007;5(2):93-107.
3. Pisella P, Baudouin C, et al. *Surface oculaire.* s.l. : Elsevier Masson. 2015.
4. Santallier M. Anatomie de l'Œil : les paupières. Consulté le 13 Mars 2017 http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE_Paupieres/AnatOE_Paupieres.html.
5. Warcoin E. Rôle pro-inflammatoire des cellules épithéliales de la conjonctive dans un modèle in vitro de sécheresse oculaire. Thèse de doctorat. Paris. 2016.
6. Maurin JF. Anatomie de la conjonctive. *Ophtalmologie.* 1989.
7. Pedler C. The fine structure of the corneal epithelium. *Exp Eye Res.* Mars 1962;1:286-289.
8. Brussels Vision Specialists. Consulté le 13 Mars 2017. <http://www.brussels-vision-specialists.eu/fr>.
9. Les larmes, un besoin vital. Consulté le 26 Septembre 2016. <http://larmealoeil.wikeo.net/le-systeme-lacrymal.html>.
10. Baudouin C, Pisella P, et al. Phase lipidique du film lacrymal : physiologie et pathologie. *J-Fr Ophtalmol.* 2001;24(6):643-658.
11. Baudouin C, Labbé A, et al. Le film lacrymal.
12. George J. Les larmes : sécrétion, composition, évaporation. 2006:51-52.
13. Hellem A. All about Vision. Décembre 2016. Consulté le 28 Février 2017 <http://www.allaboutvision.com/conditions/meibomian-gland.htm>.
14. Sarda V, Fanjkuchen F, et al. La sécheresse oculaire - Dry eye. *Images en Ophtalmologie.* 2009;3(2):67-71.
15. Dion M, Infoscan C. Le monde en images. Consulté le 27 Septembre 2016. <http://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=54129>.
16. Physiothérapie pour tous. Consulté le 28 Février 2017. <http://www.physiotherapiepourtous.com/wp-content/uploads/2015/10/glandes-lacrymales.jpg>.
17. Aragona P, Baudouin C, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN Group Meeting. *Ocul Surf.* 2013;11:246-304.

18. Blankenvoorde MF, Hof W et al. The salivary lipocalin von Ebner's gland protein is a cysteine proteinase inhibitor. *Biol Chem.* 1997;272:1837-1841.
19. Fields TY, Meneray MA, et al. Gi/Go couple met-enkephalin to inhibition of cholinergic and beta-adrenergic stimulation of lacrimal secretion. *Cornea.* 2000;19:92-98.
20. Dartt DA, Kessler TI, et al. Vasoactive intestinal peptide-stimulated glycoconjugate secretion from conjunctival goblet cells. *Exp Eye Res.* 1996;63:27-34.
21. Azzarolo AM, Bjerrum K, et al. Hypophysectomy-induced regression of female rat lacrimal glands: partial restoration and maintenance by dihydrotestosterone and prolactin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36:216-242.
22. Oprea L, Tiberghien A, et al. *Journal Français d'Ophtalmologie.* 2004;27(8):933-941.
23. Brignole F, Pisella PJ, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1356-1363.
24. Beuerman RW, Stern ME. Neurogenic inflammation : a first line of defense for the ocular surface. *Ocul Surf.* 2005;4:203-206.
25. Corrales RM, Stern ME, et al. Desiccating stress stimulates expression of matrix metalloproteinases by the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol.* 2006;47:3293-3302.
26. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol.* 1986;27:486-491.
27. Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf.* 2003;1:107-126.
28. Baudoin C. *Surface Oculaire.* Issy les Moulineaux. 2015.
29. Tesón M, González-García MJ, et al. Influence of a controlled environment simulating an in-flight airplane cabin on dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:2093-2099.
30. Lee AJ, Lee J, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms : a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:1347-1351.
31. Miljanović B, Trivedi KA, et al. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:887-893.
32. Mathers WD, Lane JA, et al. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea.* 1996;15:229-234.
33. Kivity S, Agmon-Levin N, et al. Autoimmunity and environment : infections and autoimmunity - friends or foes ? *Trends Immunol.* 2009;30:409-414.
34. Cermak JM, Papas AS, et al. Nutrient intake in women with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:328-334.
35. James DG, Anderson R, et al. Ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1964;48:461-470.

36. Espana EM, Shah S, et al. Graft versus host disease : clinical evaluation, diagnosis and management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:1257-1266.
37. Obata H, Yamamoto S, et al. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology*. 1995;102:678-686.
38. Maitchouk DY, Beuerman RW, et al. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:246-252.
39. Wright HR, Turner A, et al. Trachoma. 2008;371:1945-1954.
40. Doan S, Castelain M, et al. La sécheresse oculaire : de la clinique au traitement. Paris. 2008.
41. Wikipedia. 2014. Consulté le 22 Novembre 2016. https://fr.wikipedia.org/wiki/Chirurgie_réfractive.
42. Gatinel, Damiens. Dr Damiens Gatinel. 15 Mars 2010. Consulté le 22 Novembre 2016. <https://www.gatinel.com/chirurgie-refractive/les-techniques-operatoires/lasik-technique-avec-decoupe-de-capot/>.
43. Albiets JM, Lenton LM, et al. Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia. *Cataract Refract Surg*. 2004;30:675-684.
44. Sonigo B, Chong D. In vivo corneal confocal microscopy comparison of intralase femtosecond laser and mechanical microkeratome for laser in situ keratomileusis. *Invest Ophthalmol*. 2006;47:2803-2811.
45. Baudoin C *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2014;10:757-762.
46. Foulks G, Nichols K, et al. Improving awareness, identification, and management of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology*. 2012;1:119.
47. Baudoin C, Pisella PJ, et al. *Surface Oculaire*. s.l. : Elsevier Masson.
48. Mathers WD, Shields WJ, et al. Meibomian gland morphology and tear osmolarity changes with Accutane therapy. *Cornea*. 1991;10:286-290.
49. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:155-158.
50. Estemega. Consulté le 6 Mars 2017. <http://www.estemega.com/eye-treatment-aesthetic-surgeries.php>.
51. Nakamori K, Odawara M, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:24-30.
52. Biousse V, Skibell BC, et al. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology*. 2004; 62:177-180.
53. Labbé A, Terry O, et al. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea*. 2012;31:994-999.

54. Vaede D, Baudouin C, et al. Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. *J Fr Ophtalmol.* 2010;33:505-524.
55. Mortemousque B. Conjonctivite allergique perannuelle. Rapport des Sociétés d'Ophtalmologie de France. 2007:191-197.
56. Friedlander MH. Conjunctivitis of allergic origin : clinical presentation and differential diagnosis. *Surv Ophthalmol.* 1993;38:105-114.
57. Bourcier T, Viboud C, et al. Effets of air pollution and climatic conditions on the frequency of ophthalmological emergency examinations. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:809.
58. Société Française des Ophtalmologistes Adaptateurs de Lentilles de. Lentilles de contact. Consulté le 9 Janvier 2017. <http://lentillesdecontact.info/lentilles-de-contact.html>.
59. Malet F, Pisella PJ, et al. Influence du port de lentilles de contact sur la surface oculaire. *Réflexions Ophtalmologiques.* Janvier 2002.
60. Murube J, Paterson A et al. Classification of artificial tears. *Adv Exp Med Biol.* 1998;438:693-715.
61. Kim JH, Nam WH, et al. Oral alcohol administration disturbs tear film and ocular surface. *Ophthalmology.* 2012;119:965-971.
62. Creuzot-Garcher C. L'examen clinique du film lacrymal. *J Fr Ophtalmol.* 1999;22:461-466.
63. Bron AJ, Evans VE, et al. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea.* 2003;22:640-650.
64. Shapiro A, Merin S. Schirmer test and break-up time of tear film in normal subjects. *Am J Ophtalmol.* 1979;88:752-757.
65. Bitton E, Wittich W. Influence of eye position on the Schirmer tear test. *Cont Lens Anterior Eye.* 2013.
66. Test de Schirmer. Centro oftalmologico laser. Consulté le 3 Juin 2017. <http://centrolaser.cl/examenes/test-de-schirmer/>.
67. Le Jeune C, Vital Durand D. Dorosz. s.l. : Maloine. 2015.
68. Abelson MB, Ousler G, et al. Albert & Jakobiec's principles and practice of ophthalmology. WB Saunders Company. 2008:287-292.
69. De Loubens C, Magnin A. La rhéologie des substituts lacrymaux au service de l'ophtalmologiste. Paris. Société d'Ophtalmologie de Paris. 2009.
70. Wikipédia. Consulté le 15 Avril 2017. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Rhéologie>.
71. De Loubens C, Jossic L, et al. The fluid mechanics of shear-thinning tear substitutes. *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics.* 2009;1-3:1-9.

72. Paugh JR, Nguyen AL, et al. Precorneal residence time of artificial tears measured in dry eye subjects. *Optom Vis Sci.* 2008;8:725-731.
73. Doan S. Les sécheresses oculaires. *Réflexions ophtalmologiques.* 2012;157:27.
74. Holly FJ, Lamberts DW. Effect of nonisotonic solutions on tear film osmolality. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981;2:236-245.
75. Coles WH, Jaros PA. Dynamics of ocular surface pH. *The British Journal of Ophthalmology.* 1984;8:549-552.
76. Motolko M, Breslin CW. The effect of pH and osmolarity on the ability of tolerate artificial tears. *Am J Ophthalmol.* 1981;6:781-784.
77. Huang FC, Tseng SH, et al. Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes. *Ophthalmology.* 2002;10:1934-40.
78. Nilforoushan MR, Latkany RA, et al. Effect of artificial tears on visual acuity. *Am J Ophthalmol.* 2005;5:830-835.
79. Lekhanont K, Chuckpaiwong V, et al. Effects of sodium hyaluronate on wavefront aberrations in dry eye patients. *Optom Vis Sci.* 2014;1:39-46.
80. Montes-Mico R, Cervino A, et al. Optical quality after instillation of eyedrops in dry-eye syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 2010;6:935-940.
81. Ridder WH 3rd, Lamotte JO, et al. Short-term effects of artificial tears on visual performance in normal subjects. *Optom Vis Sci.* 2005;5:370-377.
82. Roguet I, Desdouets P, et al. VIDAL. 2017.
83. Al-Mansouri S, Tabbara KF, et al. Lubrithal (Leo viscous eye gel), precorneal residence time in normal and dry eyes. *Documenta Ophthalmologica Advances in Ophthalmology.* 1994;2:187-194.
84. Ridder WH, Lamotte JO, et al. Short-term effects of artificial tears on visual performance in normal subjects. *Optom Vis Sci.* 2005;5:370-377.
85. Pouliquen P. Les gels de carbomère dans le traitement de l'œil sec. *Journal Français d'Ophtalmologie.* 1999;22:903.
86. Bonferoni MC, Rossi S, et al. Drug release and washability of mucoadhesive gels based on sodium carboxymethylcellulose and polyacrylic acid. *Pharmaceutical Development and Technology.* 1999;1:55-63.
87. Chiambaretta F, Pouliquen P, et al. Efficacité et tolérance d'un gel de carbomère fluide versus un gel de carbomère classique lors du traitement du syndrome sec. *Journal Français d'Ophtalmologie.* 2004;27:130-135.
88. Shimmura S, Ono M, et al. Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes. *The British Journal of Ophthalmology.* 1995;11:1007-1011.

89. Hamano T, Horimoto K, et al. Sodium hyaluronate eyedrops enhance tear film stability. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 1996;1:62-65.
90. Inoue M, Katakami C. The effect of hyaluronic acid on corneal epithelial cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;7:2313-2315.
91. Johnson ME, Murphy PJ, et al. Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye. *Graefes Arch Clinical Exp Ophthalmol*. 2006;1:109-112.
92. Brignole F, Dupas B, et al. Efficacy and safety of 0.18 % sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis. *Graefes Arch Clinical Exp Ophthalmol*. 2005;6:531-538.
93. Lee JH, Ahn HS, et al. Efficacy of sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in treating mild to moderate dry eye disease. *Cornea*. 2011;2:175-179.
94. Luo L, Li DQ, et al. Hyperosmolarity-induced apoptosis in human corneal epithelial cells is mediated by cytochrome c and MAPK pathways. *Cornea*. 2007;4:452-60.
95. Versura P, Profazio V, et al. Hyperosmolar stress upregulates HLA-DR expression in human conjunctival epithelium in dry eye patients and in vitro models. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;8:5488-5496.
96. Tsifetaki N, Paschides CA et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome : a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1204-1207.
97. Papas AS, Sherrer YS, et al. Successful Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Sjögren's Syndrome Patients With Oral Pilocarpine. *J Clin Rheumatol*. 2004;10:167-177.
98. Yamada H, Nakagawa Y, et al. Efficacy prediction of cevimeline in patients with Sjögren's syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:6-17.
99. Frucht-Pery J, Chayet AS, et al. The effect of doxycycline on ocular rosacea. *Am J Ophthalmol*. 1989;107:434-435.
100. Igami TZ, Holzchuh R, et al. Oral azithromycin for treatment of posterior blepharitis. *Cornea*. 2011;30:1145-1149.
101. Bakar O, Demircay Z, et al. Ocular signs, symptoms and tear function tests of papulopustular rosacea patients receiving azithromycin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:544-549.
102. Barabino S, Rolando M, et al. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea*. 2003;22:97-101.
103. Creuzot C, Passemard M, et al. Improvement of dry eye symptoms with polyunsaturated fatty acids. *J Fr Ophthalmol*. 2006;29:868-873.
104. Vital Durand D, Le Jeunne C, et al. Dorosz. s.l. : Maloine, 2017.
105. Vidal. Consulté le 26 Mai 2017. <https://www.vidal.fr>.

106. FCI. Consulté le 29 Mai 2017. <http://www.fci.fr/produit/bouchons-meatiques-pret-a-la-pose/#onglet-fiche-technique>.
107. Dry eyes store Boutique yeux secs. Consulté le 29 Mai 2017. <https://dryeyes-store.com/fr/bouchons-meatiques-occlusion-points-lacrymaux/>.
108. Tai MC, Cosar CB, et al. The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea*. 2002;21:135-139.
109. Tsubota K. The effect of wearing spectacles on the humidity of the eye. *Am J Ophthalmol*. 1989;15:92-93.
110. Dispositif médical Blephasteam Lunettes chauffantes à chaleur humide. Consulté le 29 Mai 2017. <http://www.blephasteam.fr>.
111. McCulley JP, Shine WE. Meibomian secretions in chronic blepharitis. *Adv Exp Med Biol*. 1998;438:319-326.
112. Blackie CA, Solomon JD, et al. Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. *Optom Vis Sci*. 2008;85:675-683.
113. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome.. 1999, *Ophthalmology*, Vol. 106, pp. 811-816.
114. Aksoy MO, Borenstein M et al. Effects of topical corticosteroids on inflammatory mediator-induced eicosanoid release by human airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:1081-1091.
115. Gabison EE, Chastang P, et al. Late corneal perforation after photorefractive keratectomy associated with topical diclofenac : involvement of matrix metalloproteinases. *Ophthalmology*. 2003;110:1626-1631.
116. Flach AJ. Corneal melts associated with topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2001;99:295-210.
117. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophtalmol*. 1994;72:438-442.
118. Laibovitz RA, Solch S, et al. Pilot trial of cyclosporine 1 % ophtalmoc ointment in the treatment of keratoconjuntivitis sicca. *Cornea*. 1993;12:315-323.
119. Sall K, Stevenson OD, et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophtalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology*. 2000;107:631-639.
120. Kaçmaz RO, Kempen JH, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010;117:576-584.
121. Butt AL, Chodosh J. Adenoviral keratoconjunctivitis in a tertiary care eye clinic. *Cornea*. 2014;25:199-202.

122. Schultz C. Safety and efficacy of cyclosporine in the treatment of chronic dry eye. *Ophthalmol Eye Dis.* 2014;6:37-42.
123. Su MY, Perry HD, et al. The effect of decreasing the dosage of cyclosporine A 0.05 % on dry eye disease after 1 year of twice-daily therapy. *Cornea.* 2011;30:1098-1104.
124. Doan S, Zerbib J, et al. Kératoconjonctivite phlycténulaire et rosacée oculaire de l'enfant : une même maladie ? *Journal Français d'Ophthalmologie.* 2009;32:131.
125. Doan S, Gabison E, et al. Topical cyclosporine A in severe steroid-dependent childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:62-66.
126. Kaswin G, Labetoulle M. Traitements de la sécheresse oculaire : des cas les plus courants aux plus difficiles. *Réalités ophtalmologiques.* 2012;194:1-4.
127. Sahin A, Bozkurt B, et al. Topical cyclosporine a in the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis : a long-term follow-up. *Cornea.* 2008;27:193-195.
128. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporine treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1994;72:438-442.
129. Lelli GJJ, Musch DC, et al. Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD. *Cornea.* 2006;25:635-638.
130. Hingorani M, Calder VL, et al. The immunomodulatory effect of topical cyclosporin A in atopic keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:392-399.
131. Zhao JC, Jin XY. Local therapy of corneal allograft rejection with cyclosporine. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:189-194.
132. Price MO, Price FWJ. Efficacy of topical cyclosporine 0.05 % for prevention of cornea transplant rejection episodes. *Ophthalmology.* 2006;113:1785-1790.
133. Jeng BH, Holsclaw DS. Cyclosporine A 1 % eye drops for the treatment of subepithelial infiltrates after adenoviral keratoconjunctivitis. *Cornea.* 2011;30:958-961.
134. Paitraud D. Ikervis (ciclosporine) : nouveau collyre dans le traitement de 2e intention de la kératite sévère de l'adulte. VIDAL. 11 Juin 2015. Consulté le 2 Juin 2017. https://www.vidal.fr/actualites/15699/ikervis_ciclosporine_nouveau_collyre_dans_le_traitement_de_2e_intention_de_la_keratite_severe_de_l_adulte/.
135. Commission de la transparence Ikervis. HAS Haute autorité de santé. 23 Septembre 2015. Consulté le 2 Juin 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14365_IKERVIS_PIC_INS_Avis3_CT14365.pdf.
136. Synthèse d'avis de la commission de la transparence Ikervis (ciclosporine), médicament ophtalmologique. HAS Haute autorité de santé. Septembre 2015. Consulté le 2 Juin 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/ikervis_synthese_ct14365.pdf.

137. New product available in Switzerland – Ciclosporin. FarmaMondo. 2015. Consulté le 2 Juin 2017. <http://www.farmamondo.com/en/news/products/new-product-available-in-switzerland-ciclosporin>.
138. George W. Ousler III, Abelson, et al. Evaluation of Pimecrolimus 1%, 0.3% and 0.1% Compared to vehicle for the Treatment of Dry Eye in the Controlled Adverse Environment (CAE) Model. *The Ocular Surface*. 2005;3:99.
139. A Dose-Ranging Clinical Study to Assess the Safety and Efficacy of Subconjunctival Injection of Sirolimus in Patients With Dry Eye in the Controlled Adverse Environmental (CAE) Model. *ClinicalTrials.gov*. Juillet 2010. Consulté le 5 Juin 2017. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00814944>.
140. Ambroziak AM, Szaflik J, et al. Immunomodulation on the ocular surface: a review. *Central European Journal of Immunology*. 2016;41:195-208.
141. Doan S. Quelle place pour les immunosuppresseurs locaux dans les pathologies de la surface oculaire ? *Réflexions Ophtalmologiques*. Mars 2010;133:13.
142. Moscovici BK, Holzchuh R, et al. Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops. *Cornea*. 2012;31:945-949.
143. Lau OC, Samarawickrama C, et al. P2Y receptor agonists for the treatment of dry eye disease : a review. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:327-334.
144. Murakami T, Fujihara T, et al. Diquafosol elicits increases in net Cl⁻ transport through P2Y2 receptor stimulation in rabbit conjunctiva. *Ophthalmic Research*. 2004;2:89-93.
145. Pintor J, Peral A, et al. Effects of diadenosine polyphosphates on tear secretion in New Zealand white rabbits. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;1:291-297.
146. Mundas MV, Novack GD, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution : a P2Y(2) agonist in healthy subjects. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2001;2:173-179.
147. Yerxa BR, Mundas M, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution, a P2Y2 agonist, in patients with mild to moderate dry eye disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2002;506:1251-1257.
148. Tauber J, Davitt Wf, et al. Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2004;8:784-792.
149. Matsumoto Y, Ohashi Y, et al. Efficacy and safety of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye syndrome : a Japanese phase 2 clinical trial. *Ophthalmology*. 2012;10:1954-1960.
150. Takamura E, Tsubota K, et al. A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients. *The British Journal of Ophthalmology*. 2012;10:1310-1315.

151. Arita R, Suehiro J, et al. Topical diquafosol for patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *The British Journal of Ophthalmology*. 2013;6:725-729.
152. Kimura K, Morita Y, et al. Protection of human corneal epithelial cells from TNF-alpha-induced disruption of barrier function by rebamipide. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;4:2572-2760.
153. Urashima H, Takeji Y, et al. Rebamipide increases mucin-like substance contents and periodic acid Schiff reagent-positive cells density in normal rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;3:264-270.
154. Kinoshita S, Awamura S, et al. Rebamipide (OPC-12759) in the treatment of dry eye : a randomized, double-masked, multicenter, placebo-controlled phase II study. *Ophthalmology*. 2012;12:2471-2478.
155. Kinoshita S, Oshiden K, et al. A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2 % rebamipide (OPC-12759) with 0.1 % sodium hyaluronate in the treatment of dry eye. *Ophthalmology*. 2013;6:1158-1165.
156. Takahashi Y, Ichinose A, et al. Topical rebamipide treatment for superior limbic keratoconjunctivitis in patients with thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2014;4:807-812.
157. Bonini S, Rama P, et al. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)*. 2003;17:989-995.
158. Fox RI, Chan R, et al. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 1984;27:459-461.
159. Tsubota K, Goto E, et al. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology*. 1999;106:1984-1989.
160. Jeng BH. Use of autologous serum in the treatment of ocular surface disorders. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:1610-1612.
161. Jeng BH, Dupps WJ. Autologous serum 50 % eyedrops in the treatment of persistent corneal epithelial defects. *Cornea*. 2009;28:1104-1108.
162. Creuzot-Garcher C. Les nouveaux traitements pour les pathologies de la surface oculaire : Collyre au serum autologue. *Réflexions ophtalmologiques*. 2010;133:6-8.
163. Cho YK, Huang W, et al. Comparison of autologous serum eye drops with different diluents. *Curr Eye Res*. 2013;38:9-17.
164. Crampton J. Safety and Efficacy Study of a Testosterone Eye Drop for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *ClinicalTrials.gov*. Mars 2012. Consulté le 5 Juin 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00755183?term=testosterone+eye+dry&rank=1>.
165. Lubkin V. Topical estradiol effectively treats postmenopausal dry eye, study shows. *Ocular Surgery News*. 2001.

DUPREZ Justine

**TRAITEMENTS INNOVANTS DANS LA SECHERESSE OCULAIRE :
REVUES DE LA LITTERATURE ET DES ETUDES EN COURS**

**Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie
Université de Picardie Jules Verne
Année 2017**

Mots clés : œil sec, hyperévaporation, hyposécrétion, film lacrymal, traitements émergents

Résumé : La sécheresse oculaire fait partie des pathologies ophtalmologiques les plus fréquentes, notamment chez les sujets âgés (environ 15 % des plus de 60 ans). L'impact psychologique et le retentissement sur la qualité de vie du patient en font un défi thérapeutique majeur. Les stratégies thérapeutiques du syndrome de l'œil sec doivent viser l'ensemble des mécanismes impliqués en utilisant des traitements ciblés et être adaptées au cas par cas, en fonction du degré de sévérité de la maladie. L'arsenal thérapeutique est actuellement très vaste, allant du contrôle de l'environnement aux substituts lacrymaux, en passant par les immunosuppresseurs topiques et le sérum autologue en collyre. De nouveaux traitements émergents, avec des cibles de plus en plus précises, permettant de traiter la maladie oculaire elle-même, la sécheresse oculaire étant un enchevêtrement complexe de mécanismes dont l'inflammation est un des engrenages.

Summary : Eye dryness is one of the most common ophthalmic pathology, especially affecting the elderly (around 15% of the over 60's population). The psychological impact and negative consequences of eye dryness can lead to a decrease in the quality of life of the patient making it a major therapeutic challenge. The therapeutic strategies of the syndrome of eye dryness should target all mechanisms by using focused treatments, of which need to be respectively tailored to each case, with regards to the degree of severity of the disease. The range of therapeutic arsenal is very wide, from the environment control to lacrimal substitutes, topical immunosuppressants and autologous serum eyedrops. Emerging new treatments with more precise targets would allow to treat eye dryness disease itself. The eye dryness is a complex tissue of mechanisms which the inflammation is a spur gear.

JURY

Président et maître de thèse : CHILLON Jean-Marc, Maître de conférence

Membres : DUBREUCQ Dominique, Docteur en pharmacie

GUILBAUT Henry, Docteur en pharmacie