



HAL
open science

Étude multicentrique concernant la qualité de vie chez les patients bénéficiant d'injections intravitréennes à répétition, étude IVIS

Yasemin Nakouri

► **To cite this version:**

Yasemin Nakouri. Étude multicentrique concernant la qualité de vie chez les patients bénéficiant d'injections intravitréennes à répétition, étude IVIS. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02989499

HAL Id: dumas-02989499

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02989499>

Submitted on 5 Nov 2020

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.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

NAKOURI Yasemin

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2019

**ETUDE MULTICENTRIQUE CONCERNANT LA QUALITÉ DE VIE CHEZ LES
PATIENTS BÉNÉFICIAINT D'INJECTIONS INTRAVITRÉENNES À RÉPÉTITION
ÉTUDE IVIS**

Président du jury :

Mr CHIAMBARETTA Frederic, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Mr KEMENY Jean louis, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Mr ANDRE Marc Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Mme ROUSSEAU Eve, Praticien Hospitalier, CHU Clermont-Ferrand



**UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES**
Université Clermont Auvergne

N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

NAKOURI Yasemin

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2019

**ETUDE MULTICENTRIQUE CONCERNANT LA QUALITÉ DE VIE CHEZ LES
PATIENTS BÉNÉFICIAINT D'INJECTIONS INTRAVITRÉENNES À RÉPÉTITION,
ÉTUDE IVIS**

Président du jury :

Mr CHIAMBARETTA Frederic, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Mr KEMENY Jean louis, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Mr ANDRE Marc Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Mme ROUSSEAU Eve, Praticien Hospitalier, CHU Clermont-Ferrand



**UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES**
Université Clermont Auvergne



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre
: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M.	LABBE André	Pédiatrie
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.

M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

PROFESSEURS DE
1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

PROFESSEURS DE

2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Federico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel
Mle GOUMY Carole
Mme FOGLI Anne
Mle GOUAS Laetitia
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine
M. ROBIN Frédéric
Mle VERONESE Lauren
M. DELMAS Julien
Mle MIRAND Andrey
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric
Mle COSTE Karen
M. EVRARD Bertrand
Mle AUMERAN Claire
M. POIRIER Philippe
Mme CASSAGNES Lucie
M. LEBRETON Aurélien

Pharmacologie Médicale
Pédiatrie
Immunologie
Hygiène Hospitalière
Parasitologie et Mycologie
Radiologie et Imagerie Médicale
Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë
M. JABAUDON-GANDET Matthieu
M. BOUVIER Damien
M. BUISSON Anthony
M. COLL Guillaume
Mme SARRET Catherine
M. MAQDASY Salwan
Mme NOURRISSON Céline

Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction
Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
Biochimie et Biologie Moléculaire
Gastroentérologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Endocrinologie, Diabète et Maladies
Métaboliques
Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

REMERCIEMENTS

À mes Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur Frédéric CHIAMBARETTA

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service, et ce, dès mon deuxième semestre. Votre force de travail, l'amplitude de vos connaissances et votre dextérité chirurgicale sont admirables. Vous nous guidez tout au long de notre apprentissage de cette spécialité passionnante qu'est l'ophtalmologie avec bienveillance, ce pourquoi je vous remercie. Je vous remercie tout particulièrement pour votre soutien, votre confiance à mon égard, lors de mon travail, ou de mes choix pour mettre fin à mes tiraillements. Mon regret est de n'avoir pas eu l'occasion de partager un semestre en binôme avec vous. Je vous remercie pour ce travail que vous m'avez confié. Vous trouverez ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean-Louis KEMENY

Je vous remercie d'avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse. Par votre présence, nous voulons mettre en avant la collaboration entre nos deux disciplines pour la prise en charge de nos patients. Merci de vous rendre si disponible pour les internes d'ophtalmologie. Votre présence dans ce jury est un honneur et je vous témoigne tout mon respect.

Monsieur le Professeur Marc ANDRE

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury et je vous en remercie. J'ai beaucoup apprécié travailler en collaboration avec votre équipe, toujours opérationnelle. J'ai découvert la richesse de votre spécialité, bien souvent indispensable pour éclairer nos cas d'uvéites. Vos connaissances médicales étendues forcent l'admiration. Je vous remercie pour votre grande disponibilité. Merci pour votre présence au staff mensuel, si précieux à notre formation.

Soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

Madame le Docteur Eve ROUSSEAU

Tu me fais l'immense honneur d'être membre de ce jury. Merci pour ta disponibilité, tes conseils, et ta confiance. Tu allies parfaitement rigueur, dextérité et douceur. C'est pourquoi j'espérais, dès le début de l'internat, partager un semestre en binôme avec toi. Et je suis heureux d'avoir eu ce privilège lors de mon dernier semestre au C.H.U. L'intégrité qui émane de toi est admirable. Je t'avoue que, souvent, tu as eu plus confiance en moi que moi même. Je te remercie pour ta patience. Je ne te remercierai jamais assez. J'ai énormément progressé à tes cotés. Sois certaine de mon respect et de ma reconnaissance.

À mes maîtres et aînés,

Monsieur le professeur Philippe DENIS

Merci de m'avoir accueilli pendant un semestre et de m'avoir fait confiance dès le premier bloc. Votre dextérité chirurgicale force le respect. Merci pour votre bienveillance envers mon épouse.

Monsieur le professeur Laurent KODJIKIAN

Vos connaissances immenses et votre pédagogie sont admirables, merci de ce que vous m'avez transmis. J'ai réalisé mon premier pelage de membrane épiretinienne à vos côtés.

A Mes PH et Assistants,

Nicolas BONNIN, je te suis reconnaissant d'avoir guidé mes premiers pas dans le service. Ta disponibilité, ta gentillesse et tes compétences étaient appréciées de tous. J'aurai tellement aimé travailler plus à tes côtés.

Catherine Granier, ce formidable service vous doit tant..

Frederic NGUYEN, tu es un exemple.

Marie Pierre DELOLME, ta patience et ta confiance m'ont beaucoup fait progressé. Ton intégrité est exemplaire. Merci à vous deux d'avoir partagé vos expériences tant professionnelles que personnelles.

Bénédicte Chassang, merci pour tes conseils. Ta force de travail et tes connaissances sont admirables et ton humilité encore plus.

Estelle DANIEL, ta bienveillance et ta rigueur sont exemplaire.

Isabelle SILLAIRE, merci pour ta bonne humeur, tes conseils, ta disponibilité et ta conscience professionnelle. Tes patients t'adorent.

Hélène DALENS, vos connaissances, votre dévouement pour le service et les enfants sont exceptionnels.

Hachemi NEZZAR, merci pour votre bonne humeur et votre adresse chirurgicale. Vous m'avez permis de réaliser mes premiers points.

Adrien COUTU, beaucoup de fous rires et de souvenirs, malgré un semestre dense. Merci de m'avoir initié à l'ophtalmologie pédiatrique.

Hélène MARCHAIS, mon semestre à tes côtés a été écourté par ton congé maternité, merci de la confiance que tu m'as accordée. Tu es un brillant chirurgien, saches-le.

Romain JOUBERT, ton sérieux et tes connaissances sont exemplaires.

Cedric BENOIT D'AZY, rapide, efficace et pédagogue. Merci pour ta confiance.

Jean-Vincent BARRIERE, souriant et sympathique avec toujours le souhait d'un travail bien fait.

VINCENT Jawad, gentillesse et bienveillance.

David BELLOCQ, merci de m'avoir accordé ta confiance

Samir TRIKI, Catelin AGRICI.

Jean-Michel BUFFET, merci pour vos soirées passées à me faire travailler le glaucome malgré des journées surchargées, vos invitations au bloc opératoire ou même le sandwich maison était fourni!

À mes co-internes, les meilleurs, vous avez rendu ces années si agréables, dans une ambiance saine.

Quynh anh, Camille, Franck merci pour vos conseils si précieux. **Delphine Hong**, merci pour ta gentillesse et ta disponibilité. **Steven** mon petit filou, **Caroline, Joris** toujours en réflexion et très bien organisé, **Mathieu Laforest** mon petit ours mal léché, un super co interne et bientôt super chef, j'en suis sur, **Tommy** le roi des jeux de mots avec une réactivité impressionnante, **Marianne**, la nomade, **Margot, Magali**, toujours le bon tuyau, **Alix**, la reine du montage vidéo et toujours opérationnelle pour une sortie, **Agathe**, ton meilleur choix a été ton droit au remord! **Jeannot** toujours jovial, **Omid** le tombeur, **Valentin**, le plus jeune docteur!, **Mathieu Buisson**, l'hyperactif, **Ines, Hassan, Florent**, toujours détendu, **Sébastien, Lauren...**

À mes cointernes Lyonnais, Sarra, travailler avec toi fût un réel plaisir, tu fais ton travail et celui des autres, merci pour l'aide précieuse que tu m'as apportée. **Olivier, Martin, Adrien, Charles Henri, Maxime, Mayeul, Nicholas...** merci a tous

À nos secrétaires,

Emilie super maman, **Anaïs, Floriane, Audrey, Amélie...** toujours arrangeantes

À nos orthoptistes,

Laurent, Camille, Coralie, Hélène, Nathalie, Jérémy, Manon, d'une aide si précieuse au quotidien.

À nos IDE,

Cécile, Laéticia, Nadine (la louve), **Agnès, Fatima, Dalila, Clémentine, Mathilde, Jessica....**

Viviane mon aide soignante préférée pour ta gentillesse et ta bonté envers tous

À toute l'équipe du **Puy en Velay**, il fait froid dans votre Pays, mais j'ai très vite été réchauffé par l'ambiance chaleureuse et familiale du service.

À mes amis,

Smain, alias **Minus**, **Newfel** , alias **Bizut**, **AbdelK** alias **Denvers**, **Oussama**, alias **Oussman** sans vous, ces années de médecine n'auraient pas eu le même goût merci pour toutes ces années, ces fous rires, ces heures de travailles interminables.

Mehmet, **Mehdi**, **Youssouf**, **Mounir**, **Ahmed**, merci pour tous ces bons moments

Fayce, **Jean-Pierre**, **Boufrite**, **Biggy**, **Iss la glisse**, **Doui**, **Mehdi Gallès**, merci pour ces souvenirs inoubliables,

À ma famille,

Je ne vous ai pas choisis mais je n'aurai pas pu faire mieux.

À mes parents, les meilleurs qui soient. Vous avez toujours cru en moi et m'avez tout donné. **Maman,** tu es une femme admirable, tu as un mental d'acier. Tu as toujours le sourire aux lèvres même si la vie n'a pas toujours été des plus tendres. Merci de m'avoir tant poussé vers la réussite. **Papa,** ton amour pour nous est sans limite. Tu n'as jamais su nous refuser quoi que ce soit. La santé t'a trop rapidement fait défaut, mais tu as toujours été là, plein de tendresse. Je vous dédie ce travail, il est l'aboutissement de vos sacrifices. Je vous aime.

À Mes frères, Hentaro, plus un père qu'un grand frère à mes yeux. Ta générosité est sans limite. Merci pour ta bienveillance. **Hatouf,** de bonne humeur en toute circonstance, tu m'as donné le goût des bonnes choses. **Zouba,** le fêtard, merci pour ton aide précieuse. **Khalkal:** le romantique. Tu as enchanté mon enfance. Jamais je n'oublierai. **Patrick,** ton cœur est si pur, toujours serviable au possible, j'espère te voir empocher ce ! JACKPOT ! tant mérité! **Zgoutch,** mon acolyte, entre tes mains en or, tout devient si facile! Mon frère, mon ami, mon confident. Tu es mon grand frère et pourtant je t'aime comme si tu étais mon frère cadet. Tu as toujours été là. J'espère être là à mon tour.

À mes soeurs, Wissal, sagesse et gourmandise!, **Karima,** Ton grand cœur et ton altruisme sont exceptionnels. Ton entêtement déplacerait des montagnes. Merci pour la patience dont personne ne pourrait égaler la performance. **Manel** ma petite soeur chérie, je n'ai pas su te donner l'amour que tu méritais, je l'ai compris lorsque tu es partie. Tu as pourtant toujours été si généreuse, si douce et si disponible. J'espère que le temps à venir me permettra d'être à la hauteur.

Mes belles soeurs Nora, Salma, Arwa, Monjia, Sameh, Ines, merci de supportez mes frères.

À mes beaux frères, **Lafay**, serviable, toujours le sourire aux lèvres. Allez l'OM!! **Malek**, **Nacer**, merci de rendre mes soeurs heureuses.

À **Emir**, c'est le minimum ! À **Rayan**, une force de travail admirable, À **Dadoum**, l'avenir vous appartient!

À mes neveux et nièces, tous si beaux, gardez à l'esprit qu'on a rien sans rien! Je vous souhaite le meilleur.

À mes beaux parents, **Am Ali**, **Tata Latifa**, merci de m'avoir accueilli dans votre adorable famille. Merci pour votre présence auprès de nos enfants. Votre soutien m'est précieux.

À mes belles soeurs, **Miss Fine**, **Wafdingue**, **Candide**, j'avais trois soeurs, aujourd'hui j'en ai six. **Fatine**, super Tatine un peu malgré toi, merci pour tout le temps passé auprès de mes filles.

À mes beaux frères, **Ali**, si professionnel, mais toujours avec le sourire. Ton ambition force le respect. Merci pour tous les bras que tu m'as permis de conserver! **Youcef**, tu es d'une infinie bonté, authentique.

À ma famille en Tunisie, **Ilyes**, **Ahmed**, ma chère tante **Zohra**, mon oncle **Bachir**...

À la mémoire de **Yacine**.

À mes filles, Hanna, Sirine, Hella, les trois nouvelles petites femmes de ma vie. Vous êtes la définition du bonheur. Je vous aime à l'infini.

À mon épouse, Ikrame, ma plus belle rencontre, ma moitié. Tu as bouleversé ma vie. Téméraire, tu es devenue un brillant chirurgien. Je te témoigne tout mon respect. Parallèlement, tu m'as donné trois merveilleux enfants, que tu as assumés seule courageusement. Pardonne mon absence de ces dernières années. Tu m'as apporté un perpétuel soutien, sans faille. C'est à mon tour d'être là pour toi, pour vous. Je t'aime.

À tout ceux que j'oublie, qu'ils me pardonnent....

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	10
LISTES DES ABREVIATIONS	20
LISTE DES ILLUSTRATIONS	21
LISTE DES TABLEAUX	22
PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	23
I INTRODUCTION	24
II L'OEIL SEC	25
II-2 ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU FILM LACRYMAL	25
ANATOMIE	26
A - COUCHE LIPIDIQUE	26
B- GLANDES DE MEIBOMIUS	27
C- COUCHE AQUEUSE	28
D-LES GLANDES LACRYMALES	29
E- COUCHE MUQUEUSE	30
REGULATION DU FILM LACRYMAL	33
A REGULATION NEURONALE	34
B RÉGULATION HORMONALE	37
III. METHODE D'EXPLORATION DE LA SURFACE OCULAIRE	38
A INTERROGATOIRE	38
B EXAMEN CLINIQUE	39
EXAMEN À LA LAMPE À FENTE	40
EXAMEN DE LA QUALITE DES LARMES	44
TESTS DYNAMIQUES	48
EXPLORATIONS CLINIQUES DU FILM LACRYMAL	51
LACRYDIAG	53
IV. OEIL SEC	55
A EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE	55
B CONCEPT DE CERCLE VICIEUX DE L'OEIL SEC	58
C QUALITE DE VIE	59
PARTIE II : ARTICLE SCIENTIFIQUE	62
INTRODUCTION	63
MATERIELS ET METHODES	64
RESULTATS	69
DISCUSSION	74
CONCLUSIONS	79
BIBLIOGRAPHIE	81
SERMENT D'HIPPOCRATE	87
RESUME	89

LISTES DES ABREVIATIONS

EGF : epidermal growth factor

FL : film lacrymal

IVT : injection intravitréenne

IG : immunoglobulines

TGF : transforming growth factor β

KPS : kératite ponctuée superficielle

NIBUT : non- invasive tear break-up time

BUT : break-up time

ICP : intervalle entre deux clignements de paupière

OSS : ocular staining score

TNF- α : tumor necrosis factor alpha

OSDI : Ocular Surface Disease Index

DS : Déviation Standard

NEI : National Eye Institute

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : GLANDES DE MEIBOMIUS

FIGURE 2 : GLANDE LACRYMALE PRINCIPALE

FIGURE 3 : CELLULES CALICIFORMES

FIGURE 4 : LA BOUCLE LACRYMALE REFLEXE

FIGURE 5 : BREAK UP TIME

FIGURE 6 : HAUTEUR DU MENISQUE LACRYMAL

FIGURE 7 : TEST DE SCHIRMER I

FIGURE 8 : TEST AU FIL ROUGE PHENOL

FIGURE 9 : LACRYDIAG

FIGURE 10 : INTERFEROMETRIE, MENISQUE LACRYMAL, MEIBOGRAPHIE

FIGURE 11 : CLASSIFICATION DE LA SECHERESSE OCULAIRE

FIGURE 12 : LE CERCLE VICIEUX ET SES ETIOLOGIES. MODES D'ENTREES DANS LA MALADIE

FIGURE 13 : PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE IMPACT OF EYE ON EVERYDAY LIFE

FIGURE 14 : QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE OSDI

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : STADES DU CONJONCTIVOCHALASIS

TABLEAU 2 : SCORES USUELS D’EVALUATION CLINIQUE DE L’ATTEINTE DE LA SURFACE OCULAIRE AU COURS DE LA SECHERESSE

TABLEAU 3 : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

TABLEAU 4 : REPARTITION DES PATHOLOGIES TRAITÉES

TABLEAU 5 : INTERFÉROMÉTRIE EN 5 GROUPES (A : COUCHE LIPIDIQUE DE BONNE QUALITÉ, E : COUCHE LIPIDIQUE DE QUALITÉ MÉDIOCRE)

TABLEAU 6 : CORRELATIONS

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I INTRODUCTION

La **sécheresse oculaire**, pathologie fréquente souvent sous-estimée et sous-diagnostiquée, représente environ 25 % des motifs de consultations en ophtalmologie [1]. La fréquence relativement élevée de la sécheresse oculaire, son coût financier et son retentissement significatif sur la qualité de vie et même de la vision en font un véritable problème de santé publique. Les grandes études épidémiologiques disponibles indiquent que le sexe féminin et l'âge avancé sont des facteurs de risque établis de sécheresse oculaire [1]. D'autres facteurs sont cependant parfois négligés, chez les patients suivis pour d'autres pathologies ophtalmologiques, notamment des maladies rétinienne.

Les **injections intravitréennes** (IVT) sont le principal traitement efficace des maladies exsudatives rétinienne, et sont malheureusement amenées à être répétées. Le protocole d'injection est désormais standardisé et comprend notamment une antiseptie à la povidone iodée (Bétadine), avec un temps de contact conjonctival de deux minutes. Ce protocole permet la prévention des endophtalmies. Cette donnée a été vérifiée dans plusieurs études [2]. Ces injections itératives provoquent chez certains patients d'important troubles irritatifs. Ces symptômes sont principalement une douleur, une brûlure oculaire, une sensation de corps étranger (grain de sable). Ces troubles peuvent entraîner une **altération de la qualité de vie** transitoire ou non [3].

Ces symptômes de sécheresse oculaire pourraient être la conséquence de l'utilisation de povidone iodée, en induisant un dérèglement du film lacrymal. Nous nous sommes donc attachés à mettre en évidence une **corrélation quantitative et qualitative** entre ces deux phénomènes, à travers une étude prospective multicentrique.

L'**objectif principal** de ce travail est d'évaluer la tolérance des patients multi-injectés en évaluant la qualité de vie avant et après injection.

II L'OEIL SEC

II-1 DEFINITION

Les syndromes secs oculaires constituent, avec la cataracte et la dégénérescence maculaire liée à l'âge, une des principales pathologies ophtalmologiques du sujet âgé. On considère que 15 à 25 % de la population de plus de 65 ans se traite de manière régulière par substituts lacrymaux. La plupart ne souffre que d'irritations et d'inconfort chroniques mais l'impact sur la qualité de vie est souvent très important.

En 2004, un groupe international s'est intéressé à redéfinir la sécheresse oculaire : « L'œil sec est une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire, entraînant des symptômes d'inconfort, une gêne visuelle et une instabilité lacrymale, avec un risque d'atteinte de la surface oculaire. Il s'accompagne d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de l'unité fonctionnelle que constitue la surface oculaire. » [4].

Cette nouvelle définition met l'accent sur le rôle de l'inflammation, mais il faut garder à l'esprit que la qualité de vie fait partie intégrante de la définition de la sécheresse oculaire.

II-2 ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU FILM LACRYMAL

Le film lacrymal (FL) joue plusieurs rôles tant qu'interface entre l'œil et l'environnement extérieur : assurer une qualité **réfractive** correcte, une défense **anti-microbienne** et pallier aux différentes agressions extérieures.

Le volume du FL représente de **7 à 9 μ l**, avec une sécrétion basale de **1 à 2 μ l/min** [5-7]

L'épaisseur du film lacrymal centrale est de 4 μ m.

Le FL est organisé en trois couches : lipidique, aqueuse, mucinique. Ces trois couches sont étroitement intriquées.

ANATOMIE

A - COUCHE LIPIDIQUE

La couche **lipidique** s'étale à la **surface** du FL. Il s'agit d'un mélange complexe de triglycérides, d'acides gras libres, de di-esters de cholestérol, de cires, de cholestérol libre. La majeure partie de ces éléments est produite par les glandes de **Meibomius** [8]. Cette couche lipidique du FL est composée dans sa partie **interne** de lipides **polaires** : acides gras à très longue chaîne, diacylglycérol, phospholipides. Dans sa partie **externe**, il s'agit de lipides non **polaires hydrophobes** : cires, esters de cholestérol, triglycérides, hydrocarbures. [9–11].

Ces deux couches lipidiques ont des propriétés différentes. La phase profonde polaire est une couche très fine qui fait fonction d'interface entre la couche sous-jacente mucino-aqueuse et la couche lipidique superficielle très hydrophobe. Elle assure ainsi la **cohésion** de l'ensemble. Cette phase polaire, par sa **résistance mécanique** à la rupture et ses propriétés **surfactantes**, joue un rôle clé dans la **stabilité** du film lacrymal. Elle est donc une structure capitale à l'étalement de la couche lipidique à la surface de la couche aqueuse.

La couche superficielle non polaire, quant à elle, retarde l'évaporation. Elle sert principalement de **contrôle des flux** (eau, oxygène, dioxyde de carbone) entre le film lacrymal et la surface oculaire d'une part et le milieu environnemental d'autre part [12, 13].

La couche lipidique a donc un rôle majeur dans la **protection** de la surface oculaire [14]. De par son caractère **hydrophobe**, elle prévient l'évaporation de la phase mucino-aqueuse des larmes. Aussi, elle permet la **lubrification** entre la cornée (sans aberration optique) et les paupières au cours du clignement, joue un rôle de **défense** en protégeant la cornée des corps étrangers et des micro-organismes. Elle est également une barrière contre la contamination par les lipides cutanés.

B- GLANDES DE MEIBOMIUS

Les **glandes de Meibomius** jouent un rôle majeur dans la sécrétion des lipides. Il s'agit de glandes tubulo-acineuses holocrines alignées le long de la bordure palpébrale. Elles sont au nombre de 30 à 40 glandes au niveau de la paupière supérieure et de 20 à 30 au niveau de la paupière inférieure. Les lipides meibomiens sont sécrétés à travers des orifices des glandes de Meibomius, situés derrière la ligne d'implantation des cils (figure 1).

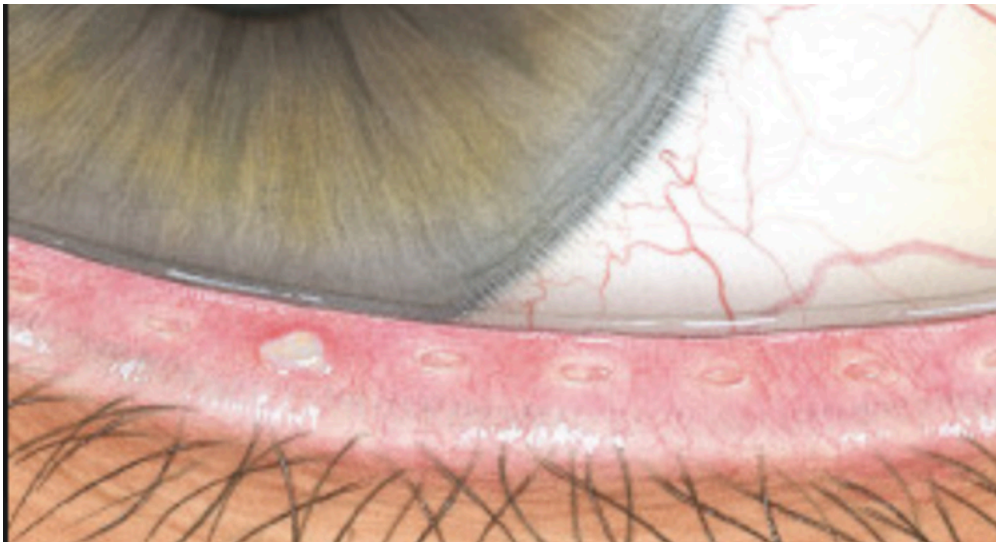


FIGURE 1 : GLANDES DE MEIBOMIUS

Une fois expulsé, le meibum est reparti à la surface du film lacrymal. Les glandes de Meibomius sont constituées d'acini reliés par un long canal central. Il existe 300 μg de graisse meibomienne dans le réservoir lacrymal, 9 μg dans le film préoculaire. Le meibum est produit de façon continue. Il peut aussi être expulsé de façon plus importante lors d'un clignement forcé. Les lipides ayant une faible température de fusion (19–32 °C), leur excrétion est facilitée dans un environnement tissulaire à une température de 37 °C [15].

C- COUCHE AQUEUSE

La phase mucino-aqueuse du FL est en contact avec l'épithélium cornéen. Elle représente la principale composante du film lacrymal. Elle est composée principalement d'eau (98 %) mais contient aussi des gaz dissous. Elle est également riche en mucines libres, électrolytes, facteurs de croissance, hormones, cytokines, immunoglobulines (Ig) et cellules inflammatoires et desquamées [16]. Les électrolytes présents dans les larmes (sodium, potassium, magnésium, calcium, chlorure, bicarbonate et phosphate) [17] permettent une **osmolarité normale** des larmes de 304 mOsm/l en moyenne et un pH constant entre 7,14 et 7,82. Ces électrolytes sont apportés par les glandes lacrymales et la conjonctive [18]. Les protéines des larmes (IgA, lysozyme, lactoferrine, cystatines) [19], permettent de maintenir une forte activité **antimicrobienne** [20]. Parmi les 60 protéines lacrymales identifiées, 99% sont produites par la glande lacrymale principale. Le reste des protéines provient du secteur vasculaire par filtration. Lors de pathologies inflammatoires, un troisième contingent de protéines peut être synthétisé par le tissu conjonctif. De plus, le FL contient des produits biologiquement actifs comme l'*epidermal growth factor* (EGF) ou le *transforming growth factor* β (TGF- β) sécrétés par la glande lacrymale en réponse à une stimulation nerveuse. Lorsque des changements sont observés dans la composition de cette couche aqueuse (augmentation de la concentration des électrolytes, diminution de la concentration en facteurs de croissance, présence de cytokines pro-inflammatoires), il existe alors des **altérations de la surface oculaire**. La phase aqueuse joue un rôle antimicrobien important en raison de son fort taux en lysozyme, en β -lysines et en lactoferrine mais aussi par sa haute concentration en anticorps . L'**IgA**, immunoglobuline la plus abondante des larmes, constitue la première ligne de défense de la conjonctive. Associées au film muqueux, elles constituent une barrière efficace contre les infections bactériennes ou virales. Le **lysozyme** est un agent antibactérien de haut poids moléculaire attaquant spécifiquement la paroi des bactéries à Gram positif. La

lactoferrine par ses propriétés bactériostatiques et anti-oxydantes est aussi un moyen de lutte contre les bactéries. Les **cystatines** et la lipocaline lacrymale posséderaient une activité inhibitrice de protéases à cystéine et participeraient ainsi à la protection de la surface oculaire contre les attaques virales ou bactériennes [21]. L'EGF est le principal facteur de croissance détecté dans les larmes. Il aide à la réparation des épithéliums cornéen et conjonctival, ainsi que dans la régulation de la sécrétion lacrymale. Les facteurs de croissance, EGF et TGF- β , empêchent la prolifération cellulaire épithéliale, stimulent la différenciation cellulaire, favorisent la sécrétion de mucus et réduisent l'inflammation [23, 24].

D-LES GLANDES LACRYMALES

La sécrétion réflexe est assurée par la **glande lacrymale principale**, alors que la sécrétion basale est issue des glandes lacrymales accessoires (palpébrales) de Krause et de Wolfring . La glande lacrymale principale est située dans la partie supéro-temporale de l'orbite (Figure 2), alors que les **glandes lacrymales accessoires** sont situées dans le stroma conjonctival palpébral. La glande lacrymale principale permet la sécrétion lacrymale en réponse à une **stimulation cornéenne**. Elle sécrète donc la **phase aqueuse des larmes** grâce aux canaux excréteurs se déversant au niveau des culs-de-sac conjonctivaux. Il s'agit d'un tissu multilobé constitué d'acini, de canaux et de cellules épithéliales. L'aquaporine 5, protéine de transport formant un canal hydrique, serait impliquée dans la sécrétion d'eau par la glande lacrymale [21].

La glande lacrymale principale est riche en lymphocytes B et T, cellules dendritiques et macrophages qui ont un rôle majeur dans la **réaction inflammatoire** au niveau de la surface oculaire [22]. Elle est aussi le site principal de production de protéines lacrymales impliquées dans la **défense immunitaire** spécifique (IgA) ou non spécifique (lactoferrine, lysozyme).

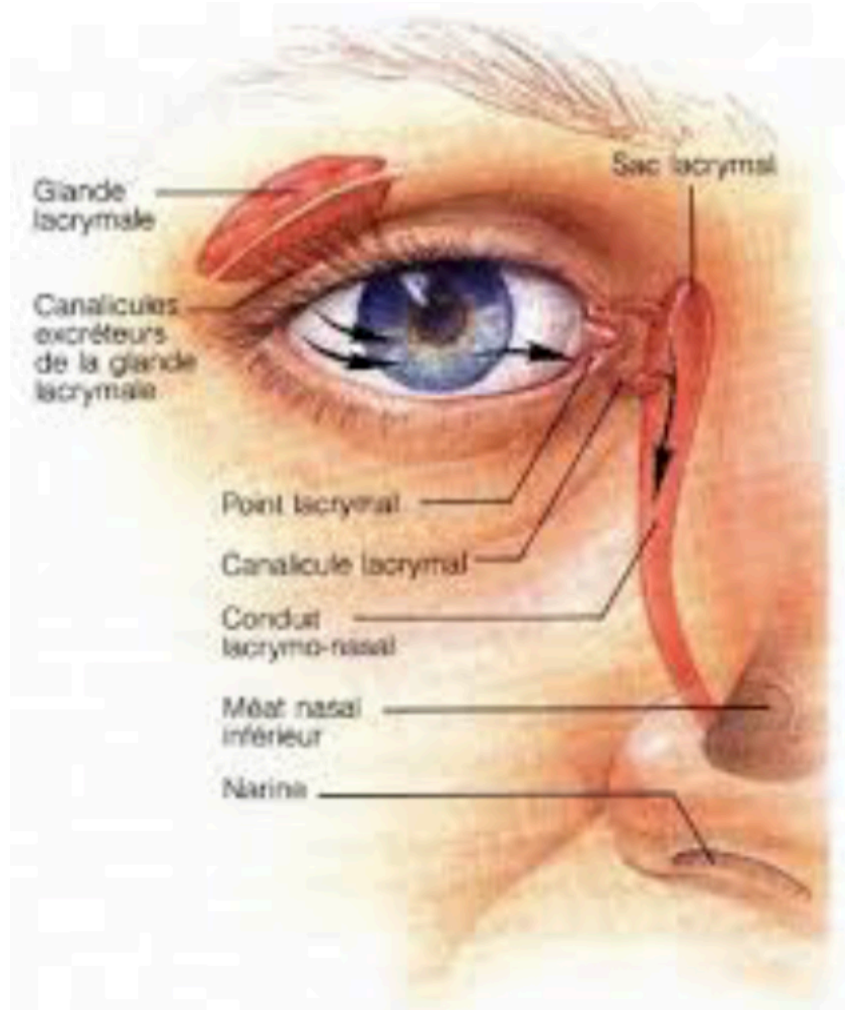


FIGURE 2 : GLANDE LACRYMAL PRINCIPALE

E- COUCHE MUQUEUSE

Étroitement adhérente aux cellules épithéliales sous-jacentes, la couche muqueuse est la plus **profonde**. Son épaisseur varie de 0,8 μm (en avant de la cornée) à 1,4 μm en avant de la conjonctive. Elle constitue un **gel de mucines** rendant hydrophiles les membranes des cellules épithéliales (conjonctivales et cornéennes) qui sont naturellement hydrophobes. Les mucines correspondent à des glycoprotéines de haut poids moléculaire de 600 kDa qui s'agrègent en

grosses molécules de 40 MDa grâce à leurs domaines riches en cystéine. Elles sont constituées d'une part d'un squelette central fait d'acides aminés organisés en séries répétitives (*tandem repeat*), riches en sérine et thréonine d'autre part de chaînes hydrocarbonées O-glycosylées riches en acide sialique. Ces « glycanes » donnent aux mucines membranaires leurs propriétés [25].

Les mucines sont fabriquées via l'activation de gènes nommés *MUC*. Vingt et un gènes de mucines sont mis en évidence chez l'homme. Parmi eux, neuf sont exprimés dans l'œil : *MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC7, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17*.

On distingue ainsi les mucines [26] :

– muqueuses, faites par multimérisation (par formation de ponts disulfure) et par glycosylation : *MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC19*. Dans les larmes, on retrouve la mucine *MUC5AC* et en moindre quantité *MUC2* principalement, qui participe à la viscosité du film lacrymal.

– solubles : *MUC7* et *MUC9* ;

– transmembranaires : *MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17, MUC20* et *MUC21*. Les mucines transmembranaires sont les principaux constituants du glycocalyx et sont exprimées particulièrement au niveau des villosités cellulaires. Les mucines membranaires ainsi que les mucines sécrétées sont anormales dans les pathologies de la surface oculaire.

Les mucines *MUC2, MUC5AC* sont produites par les cellules à mucus, qui sont des cellules sécrétrices caliciformes de l'épithélium conjonctival. Leur répartition le long de l'épithélium n'est pas uniforme. Elles sont souvent isolées. Les mucines membranaires *MUC1, MUC4* et *MUC16*, quant à elles sont présentes au niveau des épithéliums cornéen et conjonctival. La

glande lacrymale principale permet aussi la production de la mucine soluble *MUC7* et la mucine *MUC5B* participant au gel muqueux.

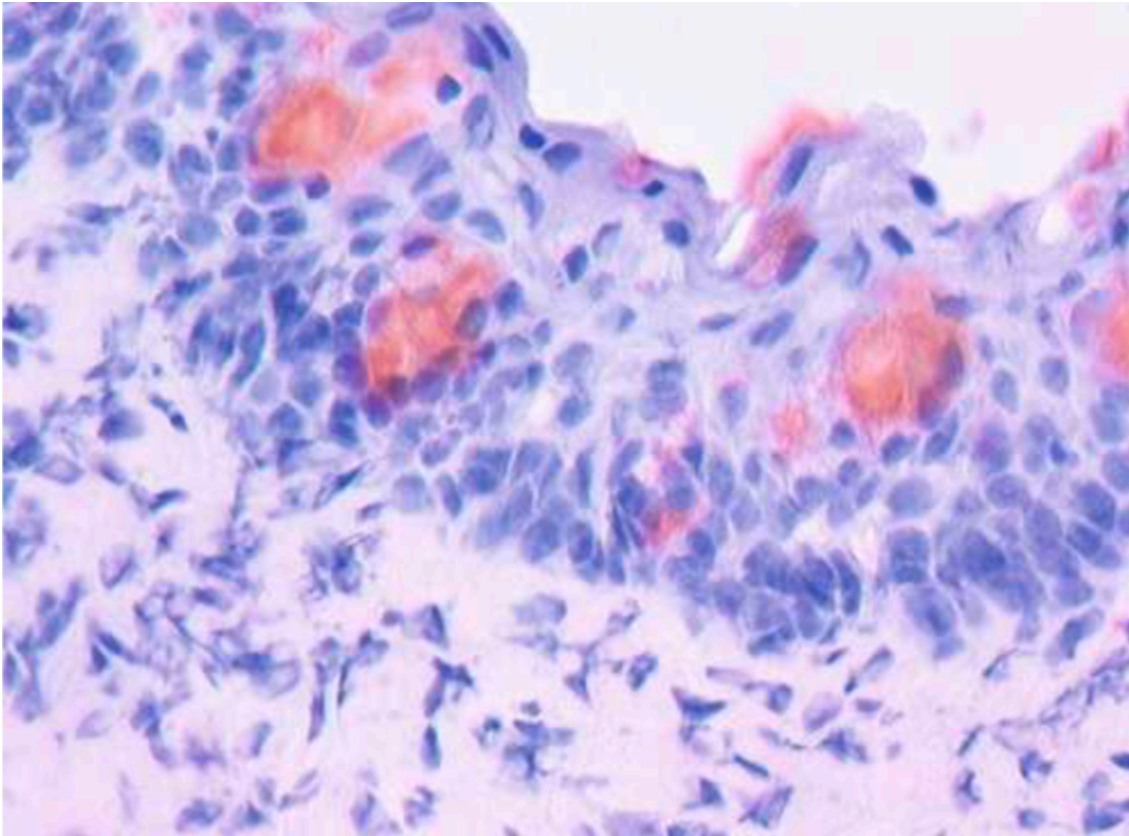


FIGURE 3 : CELLULES CALICIFORMES

La **régulation** de la sécrétion muqueuse se fait via les systèmes **parasympathiques** et **sympathiques**. Les agonistes cholinergiques et le peptide vasoactif intestinal (*vasoactive intestinal peptide*), libérés par les nerfs parasympathiques, viennent stimuler la sécrétion des glycoconjugués. L'activation de récepteurs purinergiques $P2Y_2$ va moduler la sécrétion d'eau et d'électrolytes par l'épithélium conjonctival, ainsi que la sécrétion de mucines par les cellules à mucus de l'épithélium conjonctival [27]. La sécrétion des mucines est également stimulée par l'EGF via des mécanismes proches des agonistes cholinergiques.

Le rôle principal des mucines est d'assurer l'**ancrage du film lacrymal** à la surface des cellules cornéennes et conjonctivales. Cet ancrage est possible via la relation entre mucines membranaires et mucines libres diluées dans le film lacrymal. Ainsi, les mucines membranaires sont ancrées au niveau des cellules de l'épithélium par leur extrémité carboxylique. Elles participent à la formation d'une couche, dont l'épaisseur est estimée entre 200 et 500 nm, le **glycocalyx** [28]. Cette couche permet de diminuer l'hydrophobicité de la surface oculaire et de favoriser son hydratation. Les mucines ont la faculté de s'organiser en gels grâce à leurs domaines riches en cystéine. Elles permettent aussi l'élimination des germes pathogènes à la surface cornéenne en les « capturant » dans leurs mailles puis en les éliminant lors du clignement. Par exemple, la chaîne O-glyquée serait un ligand pour *Pseudomonas aeruginosa* permettant ainsi son élimination, et non son adhésion aux cellules.

La couche muqueuse confère aussi des **propriétés anti-adhésives** aux muqueuses qu'elles recouvrent, améliorant leur capacité à glisser l'une sur l'autre. Ces propriétés sont démontrées par microscopie et sont confirmées par des méthodes d'étude dynamique et statique d'adhésion. Elles sont directement liées aux chaînes hydrocarbonées et non à des effets de charge. Elles diminuent ainsi les possibilités d'adhésion de germes comme *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae* à la surface de l'épithélium.

REGULATION DU FILM LACRYMAL

La stimulation lacrymale est sous la dépendance d'un **système neuronal périphérique** et est influencée par le statut hormonal des patients.

A REGULATION NEURONALE

Le système neuronal régulant la sécrétion de la glande lacrymale est constituée des nerfs **afférents** cornéens et conjonctivaux, des nerfs **efférents** sympathiques et parasympathiques qui innervent la glande lacrymale avec ses cellules et les canaux excréteurs.

L'homme dispose d'une réponse neuronale rapide pour combattre une agression de la surface oculaire (température, stress mécanique..).

La **boucle lacrymale réflexe** (figure. 4) permet d'induire une production lacrymale secondaire à une **stimulation cornéenne**. Elle comprend la glande lacrymale principale, la cornée et la conjonctive et enfin le système nerveux central [29]. En cas de stimulation cornéenne, un signal est envoyé au système nerveux central via les nerfs sensitifs de la surface oculaire. Le système nerveux central déclenche ensuite une stimulation des nerfs sécréto-moteurs, provoquant ainsi une **augmentation de la production de larmes** (eau, électrolytes et protéines) par la glande lacrymale principale. Il déclenche aussi la sécrétion de mucines par les cellules à mucus, associée à un **clignement immédiat** qui permet de répandre le film lacrymal sur l'ensemble de la surface oculaire. Cette stimulation assure en permanence une sécrétion minimale, adaptée aux besoins de la surface oculaire. Elle a les capacités d'augmenter brusquement en cas de nécessité. Cette réactivité nerveuse peut s'altérée, notamment lorsque les nerfs sensitifs à la surface cornéenne sont stimulés constamment (en cas d'irritation par exemple). On observe alors une perte de la réponse de production de larmes suite à une stimulation, comme une désensibilisation nerveuse de la boucle lacrymale réflexe.

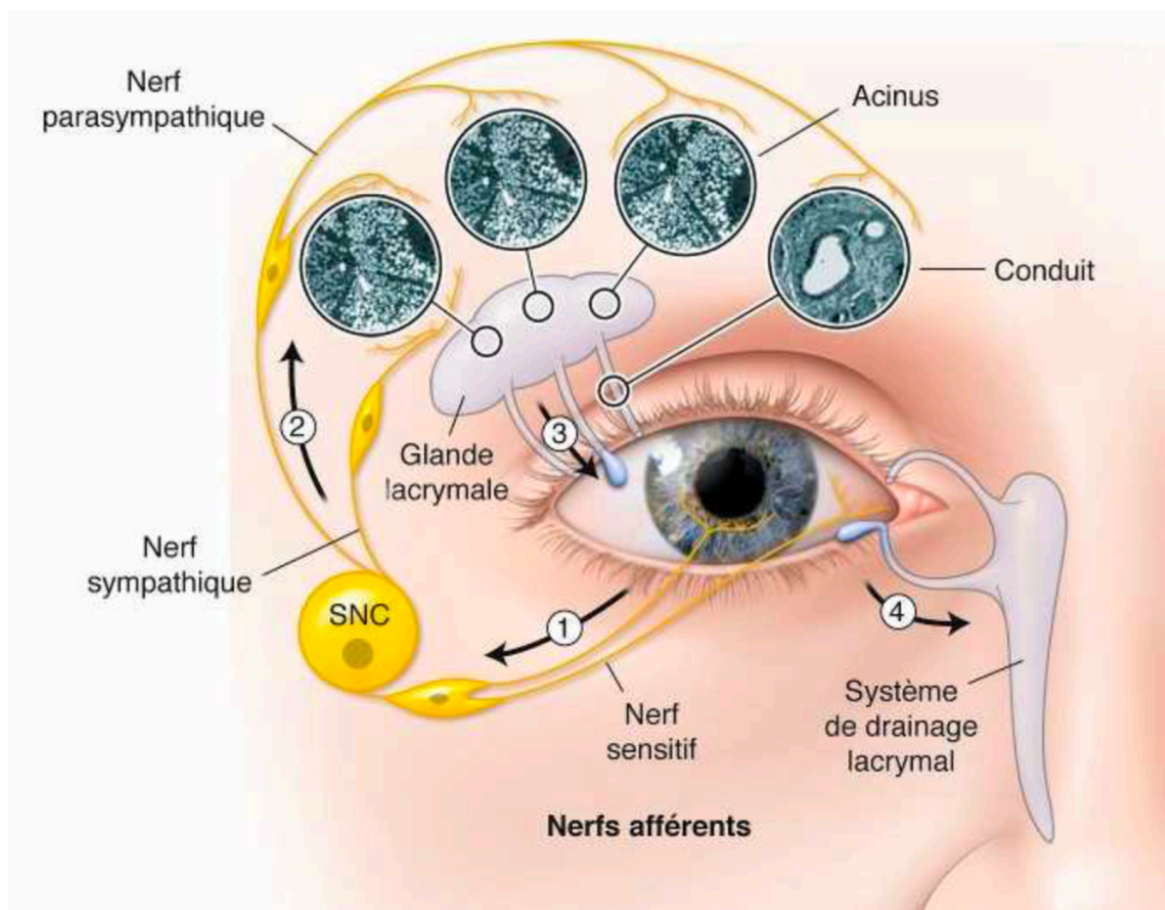


FIGURE 4 : LA BOUCLE LACRYMAL REFLEXE

La **cornée** est un tissu **richement innervé**, la densité de nerfs sensitifs à sa surface étant 20 à 40 fois supérieure à celle de la gencive. Elle permet une réponse rapide à tout stress à sa surface. Elle est **stimulée en permanence** par l'environnement, tels que courant d'air, présence d'un corps étranger, atmosphère à faible taux d'humidité [29]. Un volume de larmes insuffisant représente aussi une cause de stimulation nerveuse de la sécrétion lacrymale. La stimulation des nerfs sensitifs cornéens se fait via un réflexe comprenant le **nerf facial** dont l'activation conduit à la sécrétion lacrymale. Une stimulation des nerfs de la cornée conduit à une sécrétion de larmes et à une vasodilatation de la glande lacrymale. La sécrétion lacrymale peut donc être bloquée par les **antagonistes muscariniques**. Les nerfs cornéens possèdent différents types de récepteurs : des mécanorécepteurs qui possèdent un seuil de réactivité bas,

des mécanocicepteurs ayant cette fois un seuil de réactivité élevé, des nocicepteurs multimodaux et des récepteurs au froid [30]. Vingt pour cent des nerfs sensitifs sont mécanorécepteurs et mécanocicepteurs. Ils répondent avant tout à une agression mécanique. Les 80 % restant sont nocicepteurs multimodaux et répondent à des agressions variées. Ainsi, l'altération de la sensibilité cornéenne peut avoir un effet marqué sur la sécrétion lacrymale.

Le déclenchement de la sécrétion lacrymale se fait via la voie efférente parasympathique et sympathique. Le système parasympathique est pré-pondérant. C'est pourquoi un blocage de la voie sympathique entraîne des effets modérés. En revanche, le blocage de la voie parasympathique arrête la sécrétion lacrymale [31]. Le neuromédiateur principal parasympathique est l'**acétylcholine**, alors que le principal neuromédiateur sympathique adrénérique est la norépinéphrine (plus accessoirement le neuropeptide Y). Les agonistes cholinergiques provoquent donc une sécrétion lacrymale d'eau et de substances associées. Toutefois la stimulation lacrymale par des agonistes cholinergiques est associée à un blocage simultané, comme un « **rétrocontrôle** » atténuant la sécrétion lacrymale.

On peut observé une **altération de la boucle neuronale** à chaque étape : anesthésie ou d'une hypoesthésie cornéenne, elle est cependant plus discrète dans les atteintes de la voie efférente. Pour la première étape, elle peut être altérée par toutes les situations altérant la sensibilité cornéenne (diabète, âge, chirurgie réfractive..). Les situations s'accompagnant d'une neuropathie périphérique peuvent altérer la seconde étape (syndrome de Sjögren, diabète) [32]. Les substances **anticholinergiques** (antidépresseurs tricycliques, atropine, anti-histaminiques) et **muscariniques** (scopolamine) provoqueront un syndrome sec, alors que la **pilocarpine** et tout autre agent cholinergique entraînera une sécrétion lacrymale [33]. Dans le syndrome sec lié à l'âge, le mécanisme est probablement mixte, avec une anomalie liée aux

neurotransmetteurs ainsi qu'un déficit dans l'action des fonctions agonistes cholinergique et alpha-adrénergique.

La régulation nerveuse de la glande lacrymale est complexe. Elle comprend au premier plan l'**activation des nerfs sensitifs** cornéens et conjonctivaux, la stimulation des **nerfs sympathiques et parasymphatiques** au deuxième plan. Le troisième plan est représenté par l'activation des mécanismes intracellulaires des cellules acineuses ainsi que des canaux lacrymaux conduisant alors une **sécrétion lacrymale**. L'homéostasie de la surface oculaire et des larmes sécrétées repose sur le bon équilibre de l'ensemble de ces acteurs.

B RÉGULATION HORMONALE

La glande lacrymale principale possède des récepteurs aux hormones sexuelles : **androgènes** et **5 α -réductase** [34]. Les androgènes sont nécessaires au maintien de ses activités métabolique et sécrétrice [35]. Le volume de larmes semble peu modifié par une déficience en androgènes. En revanche, il peut être augmenté par un apport exogène en androgènes [36].

Les glandes de Meibomius étant des glandes sébacées, leur activité sécrétrice est régulée par les **hormones sexuelles** [37]. Une déficience en androgènes (traitement anti-androgénique), induit une atteinte morphologique des glandes de Meibomius, avec une perte de la qualité et de la quantité de leurs sécrétions lipidiques [38]. Les œstrogènes pourraient conduire à un dysfonctionnement meibomien avec sécheresse oculaire en diminuant la taille, l'activité et la production des glandes de Meibomius.

Les taux de syndromes secs sont plus élevés chez les **femmes** que chez les hommes du fait de l'influence des hormones sexuelles. De plus, les patients atteints de syndrome de Sjögren sont

plus souvent des femmes [39]. Les femmes étant plus sensibles aux problèmes de sécheresse oculaire que les hommes, les œstrogènes ont longtemps été considérées comme les hormones clés dans la régulation de la sécrétion des glandes lacrymales. Nous savons maintenant que ce sont les **androgènes** qui participent de manière importante à cette régulation [40]. Les effets du traitement hormonal substitutif ont fait l'objet d'une littérature abondante mais contradictoire : amélioration des signes de sécheresse pour certains [41], aucun effet pour d'autres [42]. Chez les femmes ménopausées, le syndrome sec est associée à des taux d'hormones sexuelles diminuées [43]. La ménopause précoce engendrerait avant tout une altération de la qualité des larmes plutôt qu'un déficit quantitatif. Il est possible que le déficit hormonal ait un effet pro-inflammatoire direct sur la surface oculaire. Une étude évaluant l'effet du patch de testostérone chez des patientes souffrant de sécheresse oculaire semble montrer une efficacité sans entraîner d'effet secondaire lié aux androgènes [44].

III. METHODE D'EXPLORATION DE LA SURFACE OCULAIRE

A INTERROGATOIRE

Il s'agit d'un temps capital dans l'évaluation de la sécheresse oculaire. On s'intéresse particulièrement à l'analyse des signes fonctionnels tels que la **rougeur** oculaire, le flou visuel, les **douleurs** avec sensation de corps étranger « **grains de sable** ». On recherchera également une **photophobie**, un **larmolement** réflexe, un **prurit**, avec une évaluation du retentissement sur la **qualité de vie**. L'interrogatoire comprend également la recherche de traitements **topiques**, les antécédents de **chirurgie ophtalmologique**, la recherche de tout **autre pathologie** ophtalmologique ou non pouvant avoir un impact sur l'état de la surface oculaire directement ou par l'effet du traitement. Le port de **lentilles de contact** est également un point important à évoquer.

B EXAMEN CLINIQUE

L'examen est toujours bilatéral et comparatif.

PAUPIERES

Le premier temps de l'examen consiste à rechercher en premier les anomalies palpébrales évidentes comme un ectropion, un entropion. L'**ectropion** peut être minime (simple éversion de cils), modéré (diastasis oculopalpébral), constitué (éversion de la paupière). Il peut être classé total, segmentaire, ou lacrymal. Dans tous les cas, il peut être à l'origine d'anomalies de la surface oculaire, notamment une sécheresse.

L'**entropion** peut être permanent ou spasmodique. Il correspond à un enroulement du bord libre de la paupière vers le globe oculaire provoquant ainsi un glissement des cils sur la surface cornéenne et créant une irritation de la cornée. Il peut se manifester par une sensation de corps étranger ou même une baisse d'acuité visuelle lorsque la cornée est endommagée. Au stade initial, il existe une hyperhémie conjonctivale. Des ulcérations, des opacités et une néovascularisation cornéenne peuvent se voir dans les formes avancées.

On recherchera bien sur d'autres **anomalies palpébrales** comme des cicatrices de traumatisme, un œdème palpébral, une éruption vésiculeuse, des lésions eczématiformes, des lésions tumorales d'allure bénigne ou maligne, des chalazions. On évalue également la position des canthi et leur forme, ainsi que l'aspect de la lamelle postérieure tarsoconjonctivale à la recherche d'une rétraction tarsale.

L'examen du bord libre permet d'éliminer les signes de **blépharite antérieure** s'intéressant à la partie cutanée du bord libre (squames autour des cils) ou **postérieure** : « meibomite », concernant la partie muqueuse du bord (télangiectasies, orifices des glandes de meibomius).

L'état palpébral permet un **clignement** de qualité ce qui laisse le soin au film lacrymal de bien couvrir la surface oculaire. La fréquence normale est de l'ordre de **17 fois par minute** [45].

L'augmentation de cette fréquence est observée dans les lésions aiguës (kératites), mais elle est également un signe d'altération chronique de la surface oculaire. Elle est ainsi bien corrélée au temps de rupture du FL dans les syndrome sec par hyposécrétion comme dans le cas du syndrome de Gougerot- Sjögren [46]. Elle peut malheureusement être réduite dans les kératites neurotrophiques [47], ce qui aggrave la situation.

Un syndrome de sécheresse oculaire rebelle aux traitements peut se voir dans les cas de **blépharospasme essentiel**. Il n'est pas forcément permanent et peut n'apparaître qu'au bout de plusieurs minutes d'examen [48].

La qualité de l'occlusion palpébrale est vérifiée après instillation de **fluorescéine**, le film n'est pas entièrement renouvelé à chaque clignement lors d'une malocclusion. Il faut également penser à rechercher un syndrome de laxité palpébrale ou *floppy eyelid syndrome* (éversion de la paupière supérieure presque spontanée lors de l'occlusion oculaire). Cette éversion, maximale la nuit, explique le caractère rebelle du syndrome sec qui en résulte.

On recherchera également un aspect particulier de la peau (pommettes très rouges, télangiectasies, rhinophyma) évocateur de **rosacée**. La dépigmentation de la peau en regard des paupières, la présence de plis supplémentaires en dessous du bord libre de la paupière inférieure (signe de Dennie Morgan) suggèrent une **atopie**. Des croûtes et de squames entre les sourcils est évocatrice de **dermatite séborrhéique**.

EXAMEN À LA LAMPE À FENTE

L'examen commence par rechercher une pathologie de la **sclère** ou de l'épiscière. Le principal signe d'atteinte est la rougeur, qui correspond à une dilatation du plexus vasculaire profond de l'épiscière. Selon la localisation de la rougeur par rapport à la ligne d'insertion des muscles droits, on parle de **sclérite** antérieure ou postérieure. Elle est marquée par une rougeur

profonde, avec des gros vaisseaux violacés répartis de façon perpendiculaire au limbe, qui persiste malgré l'instillation d'un collyre vasoconstricteur (néosynéphrine à 10 %). Lorsqu'il s'agit d'une rougeur d'origine épisclérale, le blanchiment est très rapide. Cette rougeur peut être segmentaire, diffuse, associée ou non à un gonflement localisé (sclérite nodulaire). Souvent, sont associées des douleurs oculaires. Certaines sclérites peuvent évoluer vers la nécrose, conduisant à un amincissement scléral, laissant apercevoir par transparence le pigment des tissus uvéaux. Dans la polyarthrite rhumatoïde, une atrophie progressive de la sclère peut survenir, sans inflammation aiguë. C'est la **scléromalacie**.

On s'intéressera ensuite à la **conjonctive**. L'aspect normal d'une conjonctive est uniformément lisse et transparent. Elle est rosée en regard de la face interne des paupières et du canthus interne, blanche en regard de la sclère. L'**hyperhémie** conjonctivale est l'anomalie la plus fréquente. Elle traduit un état inflammatoire, aigu ou chronique. On relève son intensité et sa répartition. On recherche un **chémosis**, des **papilles** conjonctivales correspondant à des bourgeons charnus irréguliers, centrés par un bouquet vasculaire (« blanc centré par du rouge »). Elles peuvent être groupées (aspect velouté ou en pavé). Les **follicules** conjonctivaux correspondent à une hyperplasie des éléments lymphoïdes de la conjonctive. Ce sont des nodules translucides, opalescents, saillants, avasculaires (« blanc entouré de rouge »). Une conjonctivite folliculaire diffuse évoque plutôt une conjonctivite virale, tandis qu'une conjonctivite folliculaire inférieure évoque volontiers une toxicité des collyres. La présence de nodules conjonctivaux périlimbiques, **nodules de Trantas**, évoque une conjonctivite allergique avancée, dans ses formes vernaies ou atopiques. Des **phlyctènes** correspondant à de petites bulles de l'épithélium conjonctival, sont très évocatrices d'une rosacée, notamment en contexte pédiatrique [49]. Mais elles peuvent aussi se retrouver dans les cas de conjonctivite phlycténulaire staphylococcique ou tuberculeuse [50], allergie oculaire, ptérygion inflammatoire, abcès de cornée ou pemphigoïdes des muqueuses. Les plis conjonctivaux, parallèles au bord palpébral inférieur, peuvent être observés dans le syndrome

de sécheresse oculaire. Ce conjunctivochalasis inférieur peut être coté en quatre grades (tableau 1), dont la gravité est corrélée au risque de sécheresse oculaire.

Grade	Nombre de plis	Facteur de risque de sécheresse oculaire (par rapport au grade 0)
0	Aucun pli	0
1	Pli unique, inférieur à la hauteur du prisme lacrymal	15 fois
2	Plis multiples, atteignant la hauteur du prisme lacrymal	63 fois
3	Plis multiples, supérieurs à la hauteur du prisme lacrymal	190 fois

TABLEAU 1 : STADES DU CONJUNCTIVOCHALASIS

L'examen biomicroscopique de la **cornée** doit se pratiquer selon différentes méthodes d'éclairage (diffus, focal, direct, incliné voire rasant, à petit et enfin à fort grossissement) pour mettre en évidence les anomalies potentielles : pertes de la transparence, pertes de substance, anomalies de la vascularisation, déformations et dépôts. Les **opacités cornéennes** les plus fréquentes sont infectieuses, immunologiques, ou encore traumatiques. Les déficits localisés de la fonction endothéliale sont possibles en postopératoire ou lors d'une infection. Elles peuvent aussi induire des **pertes de transparence locale**. Elles sont cependant le plus souvent diffuses (dystrophie endothéliale de Fuchs, dystrophies cornéennes et épithéliales génétiques). Elles conduisent donc à une perte globale de la transparence cornéenne. L'**atteinte épithéliale**, diffuse ou localisée, est la perte de substance la plus fréquente. Les atteintes épithéliales localisées peuvent prendre différentes formes en fonction de la cause : dendrites (herpès, zona), pseudo-dendrities (neurotrophiques, amibes), géographiques (atteintes virales ou bactériennes sévères). Elles peuvent être marginales dans les atteintes liées à la rosacée ou dans certaines pathologies autoimmunes. Concernant les atteintes diffuses, elles sont en

général de type ponctué (**kératite ponctué superficielle** ou KPS). Il s'agit de l'atteinte cornéenne la plus fréquente, mais elle est aussi la moins spécifique parce qu'elle peut être liée à des causes diverses comme une sécheresse oculaire, une atteinte virale (type adénovirus), une toxicité par un collyre. La perte de substance peut également être plus profonde, c'est-à-dire toucher la couche épithéliale et le stroma. Le **descémétocèle** et la **perforation cornéenne** en sont le stade final. Ces pertes de substance sévères peuvent s'associer à des pertes de transparence aux bords de l'ulcère. Ce dernier élément est très évocateur d'un abcès d'origine infectieuse ou immunitaire. Il existe cependant des ulcères sans abcès associé, des causes immunitaires, telles que : les nécroses cornéennes aseptiques centrales que l'on peut voir dans la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjögren, ou bien encore les formes marginales comme la maladie de **Mooren** et les **kératites ulcérantes périphériques**. Les ulcères **neurotrophiques** représentent une forme particulière de perte de substance cornéenne, due à une perte de la **sensibilité** cornéenne par kératite infectieuse (herpès), traumatique (brûlure, chirurgie, atteinte trigéminale) [51]. La cornée étant un tissu **avasculaire** à l'état sain, la néovascularisation représente une anomalie de la vascularisation cornéenne. Les insuffisances limbiques peuvent être post-traumatiques, ischémiques ou même congénitales. Elles entraînent une perte de la transparence cornéenne. On observe ensuite une conjonctivalisation par envahissement conjonctival de la surface cornéenne souvent accompagné d'une néovascularisation. L'examen à la lampe à fente permet de déterminer l'étendue des néovaisseaux ainsi que leur profondeur. La valeur sémiologique dépend surtout du contexte. Un porteur de lentilles de contact peut avoir une néovascularisation circonférentielle dans 20 % des cas [52], ce qui témoigne d'une hypoxie cornéenne chronique. Le kératocône et la dégénérescence marginale pellucide sont les déformations de la cornée les plus fréquentes, Elles sont cliniquement visibles en biomicroscopie lorsqu'elles sont avancées.

EXAMEN DE LA QUALITE DES LARMES

Avant toute instillation de colorants, en observant le reflet de la fente au sommet de la cornée. En cas d'altération du film lacrymal, le reflet n'est pas lisse. On recherche aussi d'éventuels débris, de filaments, libres ou accrochés à la surface de la cornée.

On mesure de façon non invasive le temps de rupture du film lacrymal (*non-invasive tear break-up time* ou **NIBUT**). Comme pour mesurer le temps de rupture du film lacrymal classique (**BUT** ou *break-up time*, voir ci-dessous), le NIBUT correspond au temps écoulé entre un clignement et le premier signe de rupture ou de distorsion des mires émises par différents appareils ophtalmologiques (kératomètre, topographe, aberromètre, interféromètre de type Tearscope[®]). Sa mesure nécessite des appareillages plus complexes que la lampe à fente. Par rapport au BUT, il a l'avantage d'être moins variable (la concentration fluorescéine dans les larmes peut faire varier les mesures). De plus, il peut être couplé à des enregistrements vidéographiques [53]. Chez le sujet sain, il existe stabilisation complète du FL en moins d'une seconde. Dans un cas pathologique, la stabilisation du FL est plus longue (plusieurs secondes) [54]. Le NIBUT « normal » est supérieur à 16 secondes. En deçà de 7 secondes, les valeurs sont considérées comme pathologiques [55].

L'instillation de colorants facilite l'examen de la surface oculaire. Les différents creux et reliefs sont plus faciles à distinguer (follicules, papilles, phlyctènes, plis conjonctivaux). En France, les colorants disponibles sont la fluorescéine et le vert de lissamine. **La fluorescéine** est disponible sous forme de collyre à 2 % ou sous forme anhydre, imbibée dans des bandelettes de papier stériles (à mouiller avec les larmes du patient). La fluorescéine n'est pas un colorant vital : elle se distribue dans les espaces intercellulaires sans pénétrer dans les cellules. On instille une goutte de fluorescéine dans le cul-de-sac conjonctival, puis on applique une lumière bleue. Celle-ci induit une fluorescence du produit en vert. Le test peut aussi être optimisé par l'observation de cette fluorescence au travers d'un filtre jaune (de type

Kodak Wratten 12). L'analyse se fait en deux temps : observation du marquage immédiat des lésions et de la diffusion potentielle autour de ces dernières. L'imprégnation par la fluorescéine est un témoin d'une altération des jonctions intercellulaires [56]. Elle colore aussi les filaments muqueux et les sécrétions. La fluorescéine est très bien tolérée (pas de toxicité intrinsèque), est facile d'utilisation et ne présente pas d'interaction avec la qualité du film lacrymal.

Le vert de lissamine vient remplacer le rose Bengale, car il donne des résultats similaires et est bien mieux toléré [57]. Il est disponible sous forme de collyre à 1 % (à conserver au réfrigérateur) et sous forme anhydre, imbibé dans des bandelettes de papier stériles (à mouiller avec les propres larmes du patient ou du sérum physiologique). Il a la propriété de colorer les cellules mortes ou en cours de desquamation [79]. La coloration des lésions épithéliales est facilement visible sur la conjonctive, mais moins évidente sur la cornée. Elle peut être améliorée par l'emploi d'un filtre rouge (de type Kodak Wratten 92), qui a la capacité de faire apparaître les lésions en vert-noir sur fond rouge.

Le rose Bengale n'est plus disponible en France, mais il reste beaucoup utilisé dans plusieurs pays européens. C'est une teinture fluorée dérivée de la fluorescéine synthétique [58]. Il est très utilisé pour le diagnostic de la sécheresse oculaire [59], avec une bonne corrélation entre le marquage observé et le niveau d'inconfort du patient. L'observation se fait en lumière verte, (ou à travers un filtre vert de type Kodak Wratten 58) : les zones colorées apparaissent en noir sur fond vert. Le rose Bengale imprègne la couche de mucus. Cependant, le rose Bengale tend à être abandonné, du fait des douleurs induites par l'instillation.

La mesure du **temps de rupture du film lacrymal BUT** (figure 5) est réalisée après instillation de fluorescéine. Par définition, le BUT est le temps passé entre l'instillation et la première apparition de zones sombres non colorées (*dry spot* ou taches sèches). On les détecte en balayant toute la cornée avec une fente lumineuse de 0,5 à 2 mm de large. On mesure 3

fois le BUT, et on retient la moyenne des trois mesures. Il faut garder à l'esprit qu'une grande quantité de colorant induit une surestimation majeure du BUT, il faut donc attendre quelques secondes et quelques clignements avant de réaliser la mesure. Les valeurs normales et pathologiques sont toujours en discussion. Généralement, on admet qu'un BUT de plus de 15 secondes est normal. Selon les études, les valeurs de 5 ou 10 secondes sont considérées comme pathologiques. Nous savons que le BUT diminue avec l'âge [60]. Le BUT est bien corrélée à la fréquence de clignements [61]. Certains auteurs préconisent de prendre en considération l'intervalle entre deux clignements de paupière (ICP) afin de calculer l'index de protection oculaire, défini comme le rapport BUT/ICP. Une valeur inférieure à 1 serait le témoin d'une instabilité cliniquement significative [62].

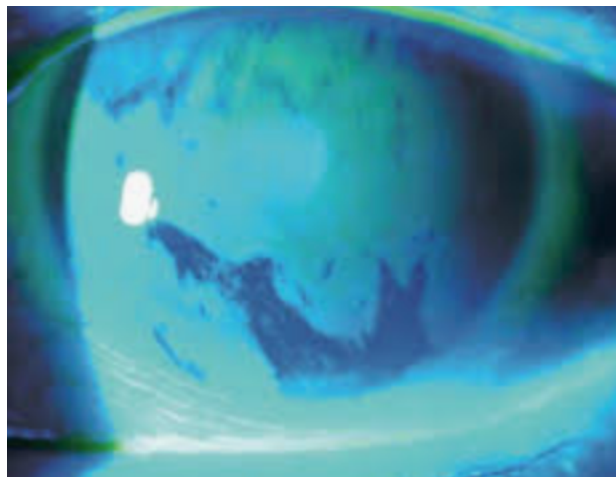


FIGURE 5 : BREAK UP TIME

On peut aussi évaluer la qualité du clignement parallèlement à la mesure du BUT. Il faut vérifier que chaque clignement est bien complet : que l'ensemble du film lacrymal est bien renouvelé. On mesure également la hauteur du ménisque lacrymal (figure 6), après instillation de colorants, juste après la mesure du BUT. Cette mesure permet de détecter une réelle insuffisance lacrymale ou, à l'inverse, une quantité trop importante, évocatrice d'une sécrétion réflexe (réponse à une agression ou un défaut de drainage dans les voies lacrymales). En

pratique quotidienne, on utilise la vis micrométrique de la lampe à fente. Les valeurs considérées comme normales sont supérieures à 0,2 mm [63].

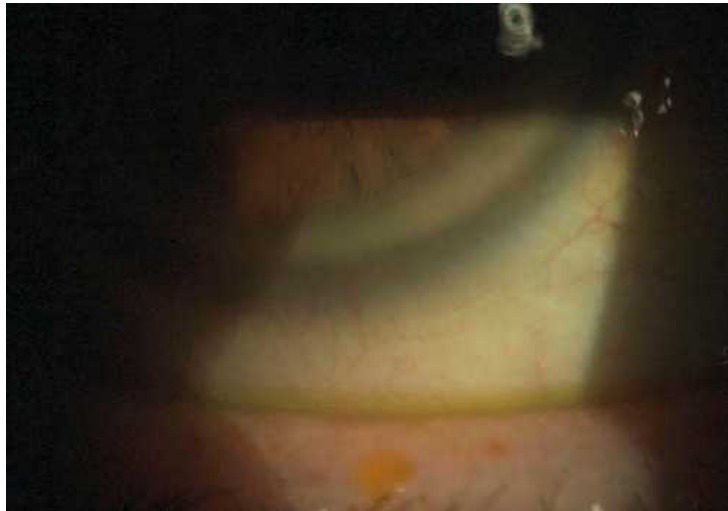


FIGURE 6 : HAUTEUR DU MENISQUE LACRYMAL

Plusieurs échelles de coloration de l'épithélium cornéoconjonctival sont à notre disposition. Elles comparent les données du patient à des images de référence. Ces images de référence sont des dessins en noir et blanc avec une description textuelle comme le score de **Van Bijsterveld** [64], le **schéma d'Oxford** [65] ou l'échelle du **National Eye Institute**. Le score d'Efron est constitué d'images en couleur [66]. Le score d'Oxford et celui du NEI peuvent être combiné : c'est l'**ocular staining score (OSS)**. Ce score a été développé pour évaluer la gravité de la kératoconjonctivite sèche dans le syndrome de Gougerot-Sjögren [67]. Pour la pratique quotidienne, l'échelle d'Oxford ou l'OSS sont suffisants pour un suivi précis des patients.

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

a | b

TABLEAU 2 : SCORES USUELS D’EVALUATION CLINIQUE DE L’ATTEINTE DE LA SURFACE OCULAIRE AU COURS DE LA SECHERESSE

a. Score de Van Bijsterveld. b. Score d’Oxford

TESTS DYNAMIQUES

TEST DE SCHIRMER

C’est un test **quantitatif** de la sécrétion lacrymale globale (basale et réflexe) [68]. Il est réalisé grâce à une bandelette de papier- filtre Whatman n° 41, mesurant 35 mm de long et 5 mm de large, placée délicatement (sans toucher la cornée) à la jonction du 1/3 externe et des 2/3 internes du cul-de-sac conjonctival inférieur. Le test peut être réalisé les yeux ouverts ou fermés.

Par définition, le test de Schirmer I (figure 7) est réalisé **sans anesthésie locale**, et il doit durer 5 minutes. La valeur de **5 mm à 5 minutes** est la valeur pathologique retenue. Le seuil à 5 mm n’a qu’une sensibilité médiocre (de 25 à 83 % selon les auteurs) pour une spécificité satisfaisante (environ 90 %). Le problème posé par le test de Schirmer I tient au fait que la

bandelette peut être plus ou moins imbibée d'emblée selon le volume de la rivière lacrymale et la qualité de la sensibilité cornéenne. Il est donc peu reproductible [69]. Il faut le réaliser à distance du reste de l'examen, afin d'éviter au maximum de fausser les résultats.

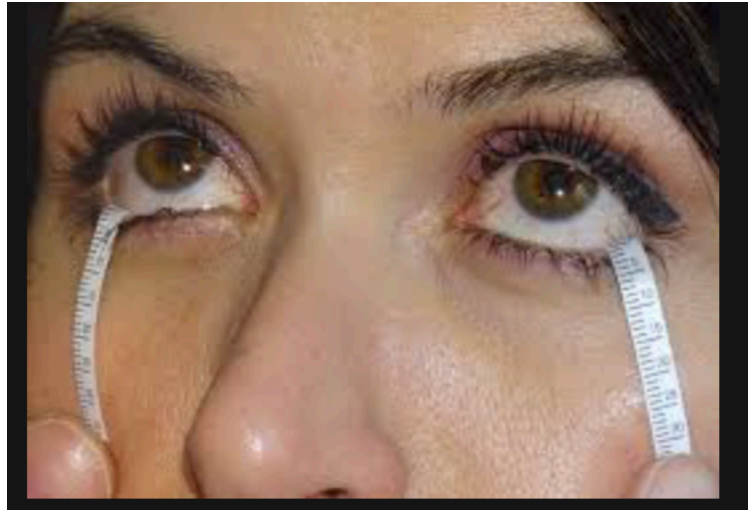


FIGURE 7 : TEST DE SCHIRMER I

TEST DE JONES

Il suit la même méthode que le test de Schirmer I, mais est précédé d'une **anesthésie topique**, pour supprimer la sécrétion lacrymale réflexe et ne mesurer que la sécrétion lacrymale basale. Mais malgré l'instillation de collyre anesthésique, la stimulation des cils et du bord palpébral persiste et induit une sécrétion réflexe [70]. Ce test souffre d'une mauvaise spécificité. Il a donc peu d'intérêt en pratique quotidienne.

TEST DE SCHIRMER II

Ce test combine la méthode du Schirmer I et une **stimulation nasale**, pour augmenter la sécrétion réflexe. La muqueuse nasale est stimulée avec un écouvillon. Le caractère invasif explique l'abandon de ce test.

TEST AU FIL ROUGE PHENOL

Il nécessite un fil de coton stérile, imbibé de rouge phénol. Sa couleur varie en fonction du pH. Le fil est placé dans le cul-de-sac conjonctival inférieur (figure 8), comme pour le test de Schirmer. A l'état sec, le fil est orange pâle. Il passe au rouge quand il est imbibé de larmes. La longueur de fil imprégné de larmes doit être normalement lue 15 secondes après la pose. Ses avantages majeurs sont un caractère **peu invasif, indolore, rapide** avec une meilleure tolérance que le test de Schirmer I [71]. Il serait plus reproductible et plus sensible que le test de Schirmer I [69].

Les premières études réalisées sur des sujets sains avec le test commercialisé (Zone-Quick[®], Menicon) ont retrouvé une valeur moyenne de 17,3 mm ($\pm 6,7$). Chez des patients atteints de sécheresse oculaire, les valeurs pathologiques ont été définies comme inférieures à 9 mm ou 12 mm[72]. Ce test, pourtant bien toléré, n'est plus disponible en France actuellement, mais il le reste dans beaucoup de pays, dont les États-Unis.



FIGURE 8 : TEST AU FIL ROUGE PHENOL

EXPLORATIONS CLINIQUES DU FILM LACRYMAL

Mesure du volume lacrymal et du taux de renouvellement par fluorophotométrie

Le volume des larmes ainsi que leur renouvellement peuvent être calculés après l'instillation d'une goutte de fluorescéine et le recueil d'un échantillon de larmes. Il existe également une technique non-contact de **fluorophotométrie** des larmes en établissant une calibration avec différentes concentrations de fluorescéine dans une chambre test [73]. Cela permet la mesure du volume lacrymal et son renouvellement sans recueil d'échantillon de larmes. Après instillation de 1 μl de fluorescéine à 2 %, la disparition de la fluorescéine est enregistrée sur une période de plus de **30 minutes**. Cette élimination se ferait selon une courbe biphasique, ce qui permettrait de calculer un taux de renouvellement du film lacrymal [74]. Le flux normal de larmes est voisin de **1 $\mu\text{l}/\text{minute}$** , avec un taux de renouvellement des larmes de 15 à 22 % par minute. Dans l'oeil sec, ce flux diminue à des valeurs entre **0,10 et 0,55 $\mu\text{l}/\text{minute}$** et le renouvellement passe à 6 à 8 % par minute, avec des valeurs plus élevées dans les atteintes meibomiennes par rapport aux déficits aqueux [74]. Du fait de la concentration de fluorescéine utilisée, du temps écoulé entre l'instillation de la fluorescéine et la mesure, du manque de standardisation de cette méthode, les résultats peuvent différer d'un investigateur à l'autre. C'est pour cette raison que cette technique n'est pas devenue pour l'instant un standard dans l'exploration des syndromes secs.

Étude de la couche lipidique des larmes par interférométrie

La **réflexion spéculaire d'une lumière** sur la couche lipidique du FL donne des interférences dont l'aspect fournit des informations concernant l'épaisseur de la couche lipidique, sa répartition et sa stabilité. Différents appareils ont été développés (Tearscope Plus[•], Keeler Instruments, Broomall, États-Unis ; DR-1[•], Kowa Co., Ltd., Torrance, États-Unis) [75]. Il existe plusieurs classifications des anomalies observées.

Yokoi et co. [75] proposent cinq stades :

stade 1 : un aspect grisâtre et distribution uniforme de la couche lipidique

stade 2 : couleur grisâtre et distribution non uniforme

stade 3 : répartition non uniforme d'interférences colorées

stade 4 : nombreuses couleurs avec distribution non uniforme

stade 5 : l'absence de couche lipidique et des zones de cornée exposées.

**Aspects de la couche lipidique du film lacrymal
par l'analyse biomicroscopique des interférences [15]**

- Niveau 0 : aspect de couche lipidique absente
- Niveau 1 : aspect de fin réseau ouvert
- Niveau 2 : aspect de réseau plus détaillé
- Niveau 3 : aspect de réseau fermé, bien défini
- Niveau 4 : combinaison de l'aspect en réseau et d'un aspect fluide en forme de vagues
- Niveau 5 : aspect en forme de vagues
- Niveau 6 : combinaison d'aspect en forme de vagues et d'aspect amorphe
- Niveau 7 : aspect amorphe
- Niveau 8 : combinaison d'un aspect amorphe et de franges colorées
- Niveau 9 : franges colorées

Les films lacrymaux normaux sont cotés entre 1 et 2, les yeux secs sont cotés entre 2 et 5. Le grade 2 pouvant être retrouvé dans des films lacrymaux normaux comme dans les yeux secs.

La classification de Guillon [76] qui utilise le Tearscope Plus[®] est subdivisée en dix niveaux différents (ci dessus). La limite majeure de cette technique est une très grande variabilité des aspects normaux. Les aspects anormaux sont uniquement situés aux extrêmes de cette classification. Il existe une stabilisation complète du FL en moins d'une seconde chez le sujet sain. Dans les cas de déficits aqueux ou de dysfonctionnements meibomiens, le temps pour

atteindre une stabilité du FL est beaucoup plus long. L'aspect de la propagation est vertical et inégal (horizontale chez le sujet sain). La couche lipidique est plus épaisse en cornée inférieure et est plus mince en cornée supérieure [77].

D'autres appareils utilisant le principe d'interférométrie, comme le LipiView[®] interferometer (Tear- Science Inc, Morrisville, États-Unis), ont également été commercialisés et offrent des mesures quantitatives directes de la couche lipidique du film lacrymal [78]. Ces appareils pourraient être directement utiles au diagnostic de sécheresse oculaire associée à une atteinte des glandes de Meibomius (œil sec par évaporation) [78].

Le potentiel discriminatif de ces tests est encore limité. En effet, les limites entre le normal et le pathologique se chevauchent.

Mesure du taux d'évaporation du film lacrymal

Le principe fondamental est de mesurer l'humidité dans le temps avec un **évaporimètre** dans une chambre isolée grâce des lunettes adhérentes à l'intérieur desquelles la quantité d'eau et la température sont connues. La grande majorité des études montrent une augmentation du taux d'évaporation dans les yeux secs, avec une hyperosmolarité et une température plus élevées, diminuées après le clignement [79]. Il existe une augmentation très importante de l'évaporation dans les dysfonctionnements meibomiens par rapport aux yeux normaux ou aux syndromes secs par insuffisance lacrymale.

LACRYDIAG

Il s'agit d'un **analyseur de surface oculaire** conçu par SBM SISTEMI pour QUANTEL MEDICAL (figure 9). Il fournit un diagnostic des 3 couches du film lacrymal. Il permet également d'imager les glandes de Meibomius et de quantifier leur pourcentage de perte. Il peut être adapté sur une lampe à fente ou sur une table d'examen dédié.



FIGURE 9 : LACRYDIAG

Il permet de réaliser **quatre examens non contact** en quatre minutes (figure 10) :
L'**interférométrie** qui fournit une analyse qualitative et quantitative de la couche lipidique, avec une évaluation de l'épaisseur de la couche lipidique à partir d'une échelle de valeurs (7 catégories). Il mesure la hauteur du **ménisque lacrymal** en mm. Il évalue la stabilité du film lacrymal au niveau de la couche mucinique avec le **NIBUT** (mesure automatique par le logiciel du temps de rupture du film lacrymal en secondes). Enfin, il réalise une **meibographie** des paupières inférieures et supérieures par meibographie infrarouge. Elle permet de visualiser clairement les canaux. Il calcul automatiquement le pourcentage de perte.

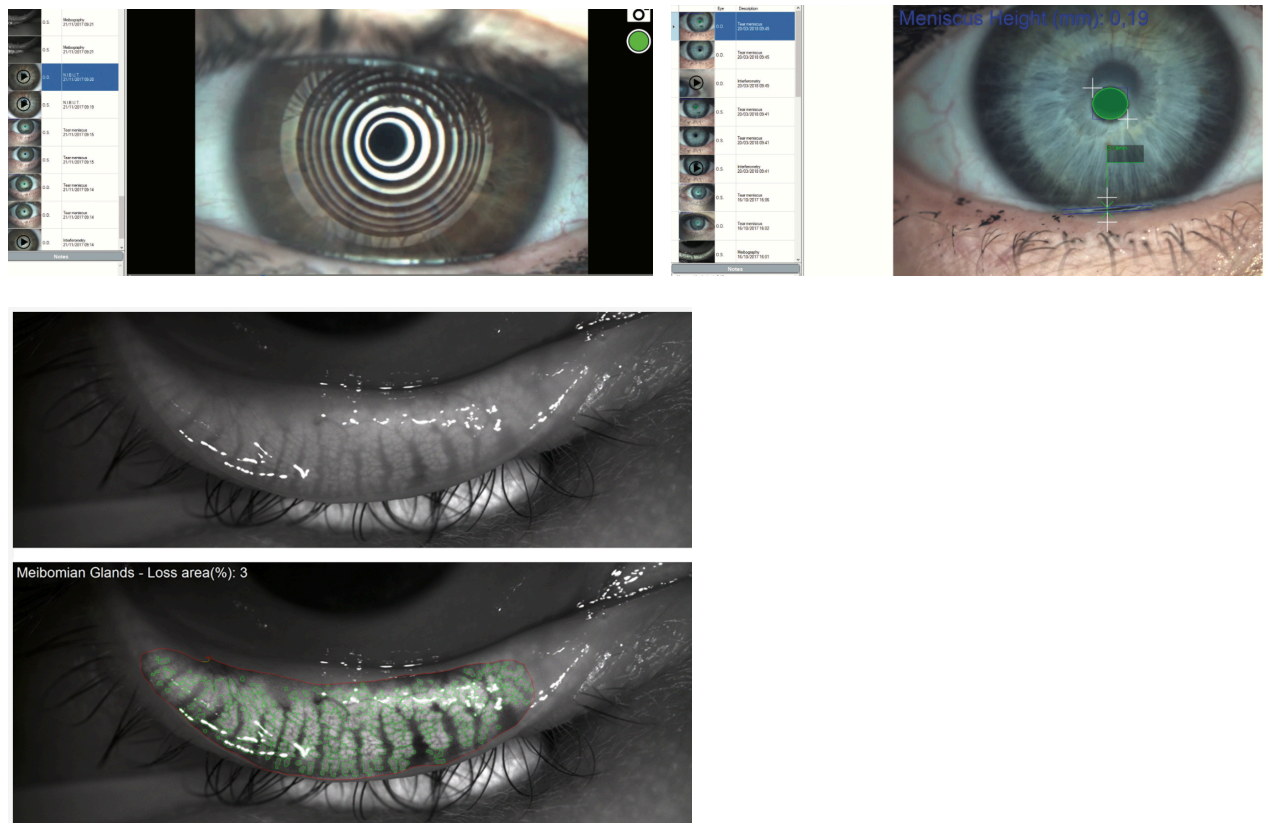


FIGURE 10 : INTERFEROMETRIE, MENISQUE LACRYMAL, MEIBOGRAPHIE

L'appareil permet d'acquérir des vidéos et des photos en couleur ou en infra rouge avec une résolutions de 8 000 000 pixels. Le focus se fait de façon automatique ou manuelle. Il produit un rapport en format PDF.

IV. OEIL SEC

A EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

La sécheresse oculaire symptomatique aux États-Unis aurait une prévalence d'environ 7 % chez les femmes et de 4 % chez les hommes de plus de 50 ans. Ainsi, plus de 3,2 millions de femmes et 1,68 million d'hommes de plus de 50 ans souffriraient de sécheresse oculaire aux

États-Unis, (**au total de 4,91 millions**). Ce chiffre atteindrait 20 millions si l'on prenait en considération tous les degrés de sévérité de sécheresse oculaire [80, 81].

Un quart des motifs des consultations en ophtalmologie serait du à la sécheresse oculaire. Il existe une recrudescence relative de sécheresse oculaire au cours de l'été par rapport à l'hiver [82].

L'impact sur la qualité de vie et la fonction visuelle fait parti de la définition même de la maladie. L'impact de l'oeil sec sur la qualité de vie est non négligeable. Le degré de douleurs, les symptômes irritatifs, la performance visuelle peuvent être directement responsable de la dégradation de certaines activités quotidiennes (la conduite automobile, la lecture ou le travail sur écran). De plus, le retentissement psychologique, ainsi que la nécessité d'instiller fréquemment des larmes artificielles peuvent affecter les interactions sociales et professionnelles.

D'autre part, la sécheresse oculaire constitue un **fardeau économique**. En effet, le retentissement financier comprend les coûts directs (consultations, tests diagnostiques, dépenses pharmacologiques et non pharmacologiques) et les coûts indirects (absentéisme, baisse de productivité, interactions sociales).

Les coûts directs de la sécheresse oculaire représenteraient au total jusqu'à 3,8 milliards de dollars par an et les coûts indirects de la sécheresse oculaire sont estimés entre 12 000 et 18 000 dollars par patient et par an. Cela représenterait un coût indirect total de plus de 55 milliards de dollars par an pour les États-Unis [83].

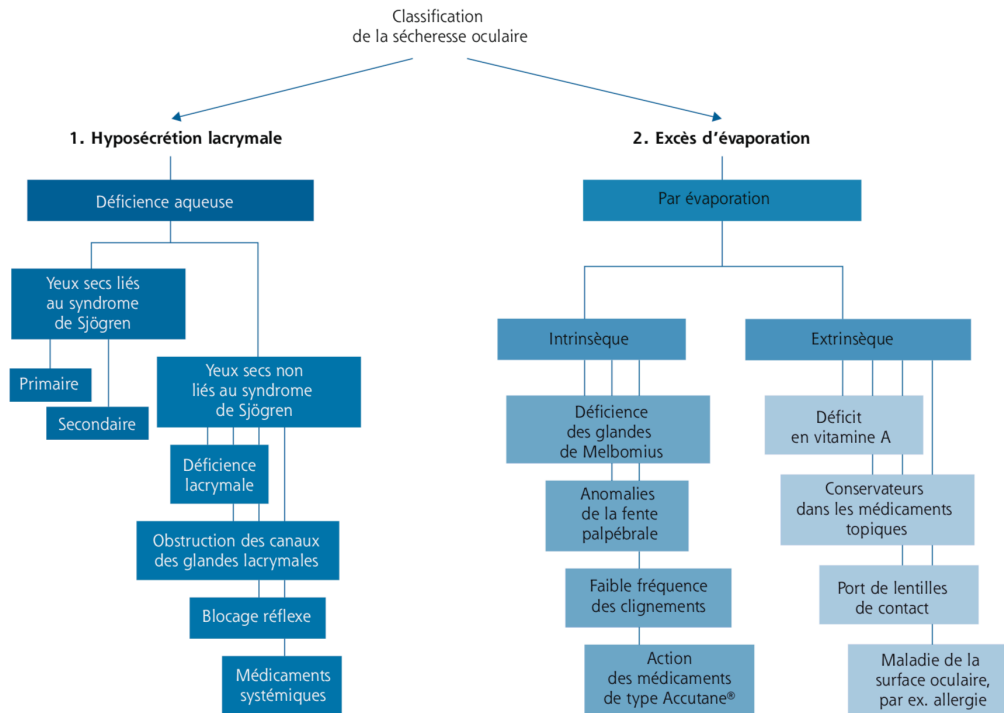


FIGURE 11 : CLASSIFICATION DE LA SECHERESSE OCULAIRE [4]

Les **facteurs de risque** de la sécheresse oculaire sont l'**âge** (plus de la moitié des sujets souffrant de sécheresse oculaire ont plus de 65 ans), l'**ethnie** (la prévalence de symptômes sévères est probablement plus élevée chez les Hispaniques et les Asiatiques par rapport aux Blancs), le sexe **féminin**, la **déficience androgénique**, certaines **pathologies auto-immunes**. Les **pathologies ophtalmologiques** peuvent par elles mêmes (dysfonctionnements meibomiens) ou par le biais de leur traitement (glaucome, dégénérescence maculaire) entrainer ou aggraver un oeil sec. D'autres facteurs, tels que la pollution, la fumée de cigarettes, le travail sur écrans, la carence en vitamine A ou en acides gras essentiels ont été décrits. Certains **médicaments systémiques**, comme les antihistaminiques, les bêta-bloquants, les antidépresseurs, les anticholinergiques, les antispasmodiques, les diurétiques et l'isotrétinoïne (Ro-Accutane) peuvent entrainer ou entretenir un syndrome sec. Le port de lentilles de contacts ainsi que la chirurgie réfractive cornéenne sont également connus pour provoquer une sécheresse oculaire.

B CONCEPT DE CERCLE VICIEUX DE L'OEIL SEC

On distingue classiquement les syndromes secs par hyposécrétion des syndromes secs par excès d'évaporation (Figure 11). Cette classification met l'accent sur le rôle de l'instabilité lacrymale et donc de la part qualitative, mais elle n'explique pas comment des maladies aussi disparates sont capables d'entraîner des phénomènes communs.

La physiopathologie du syndrome sec regroupe principalement l'**hyperosmolarité** du film lacrymal [85], l'**apoptose** des cellules de la surface oculaire [86], la stimulation nerveuse provoquant une **inflammation** et l'activation de médiateurs de l'inflammation à tous les niveaux de la surface oculaire [87].

L'**instabilité lacrymale** ou l'**hyposécrétion**, vont entraîner une hyperosmolarité lacrymale et aussi cellulaire au niveau des zones non protégées par un FL normal.

Cette hyperosmolarité va d'abord provoquer une souffrance cellulaire qui, au niveau de la cornée, peut entraîner une kératite mais, surtout provoque des séries de décharges nerveuses, des signaux d'alerte en raison de la souffrance tissulaire créée.

Au niveau conjonctival, cette souffrance cellulaire provoque une apoptose accrue des cellules conjonctivales. La stimulation nerveuse va stimuler la boucle normale, destinée à augmenter la sécrétion lacrymale, et activer via les terminaisons nerveuses conjonctivales et cornéennes, la sécrétion de mucus et l'excitation des systèmes défensifs locaux. Malheureusement, sur une surface oculaire et/ou une des glandes lacrymales pathologiques, cette stimulation nerveuse conduit à un effet d'épuisement ou une surstimulation donnant un larmoiement paradoxal. Dans tous les cas, elle engendre une inflammation locale : inflammation neurogène [88].

L'inflammation conduit à la libération de cytokines pro-inflammatoires, TNF- α , interleukines, interféron gamma, l'activation de métalloprotéinases [89]. L'ensemble de ces éléments provoque une réaction inflammatoire en chaîne, cytotoxique pour toute la surface oculaire et notamment pour les cellules à mucus (Figure 12).

A ce cercle vicieux viennent s'ajouter les facteurs responsables ou aggravant de sécheresse oculaire (figure 12). Il est ainsi aisé de comprendre pourquoi, lorsque le phénomène est enclenché, on peut parfaitement se déconnecter de la cause initiale.

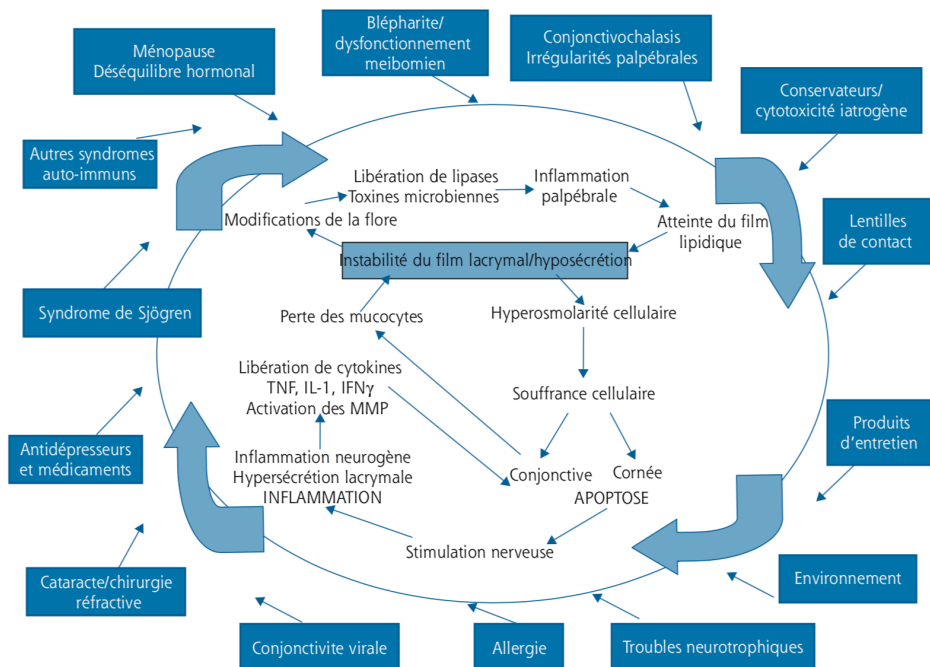


FIGURE 12 : LE CERCLE VICIEUX ET SES ETIOLOGIES. MODES D'ENTREES DANS LA MALADIE

C QUALITE DE VIE

Le concept de qualité de vie est **complexe**. Il englobe des notions physiques, psychologiques et émotionnelles, sociales, ainsi que cognitives. Son évaluation est **subjective**, par des données rapportées par les patients qui ne peuvent pas être obtenues par des tests objectifs.

La douleur est le plus souvent d'intensité modérée. Malheureusement, les symptômes comme les sensations de corps étranger, d'inconfort, de brûlures, de picotements, le larmoiement, les troubles visuels fluctuants, initialement intermittents, peuvent devenir permanents. L'impact sur la qualité de vie de la sécheresse oculaire est comparé à celui de l'angine de poitrine modérée à sévère [90].

Plusieurs **questionnaires** sont à notre disposition pour évaluer la qualité de vie dans la sécheresse oculaire. Ces instruments évaluent la qualité de vie par rapport à la fonction visuelle selon le concept de *vision-related health-targeted quality of life instruments*. L'**Ocular Surface Disease Index (OSDI)** et l'**Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL)** [3, 5] (figure 13), mettent en évidence l'absence de corrélation entre les signes cliniques et les symptômes ressentis par les patients. Il est donc nécessaire de réaliser un score composite associant l'examen clinique et le questionnaire afin d'évaluer au mieux de la sévérité de l'atteinte. La précision des réponses obtenues par ces questionnaires dépend« l'interviewer », du moment où celui-ci est complété.

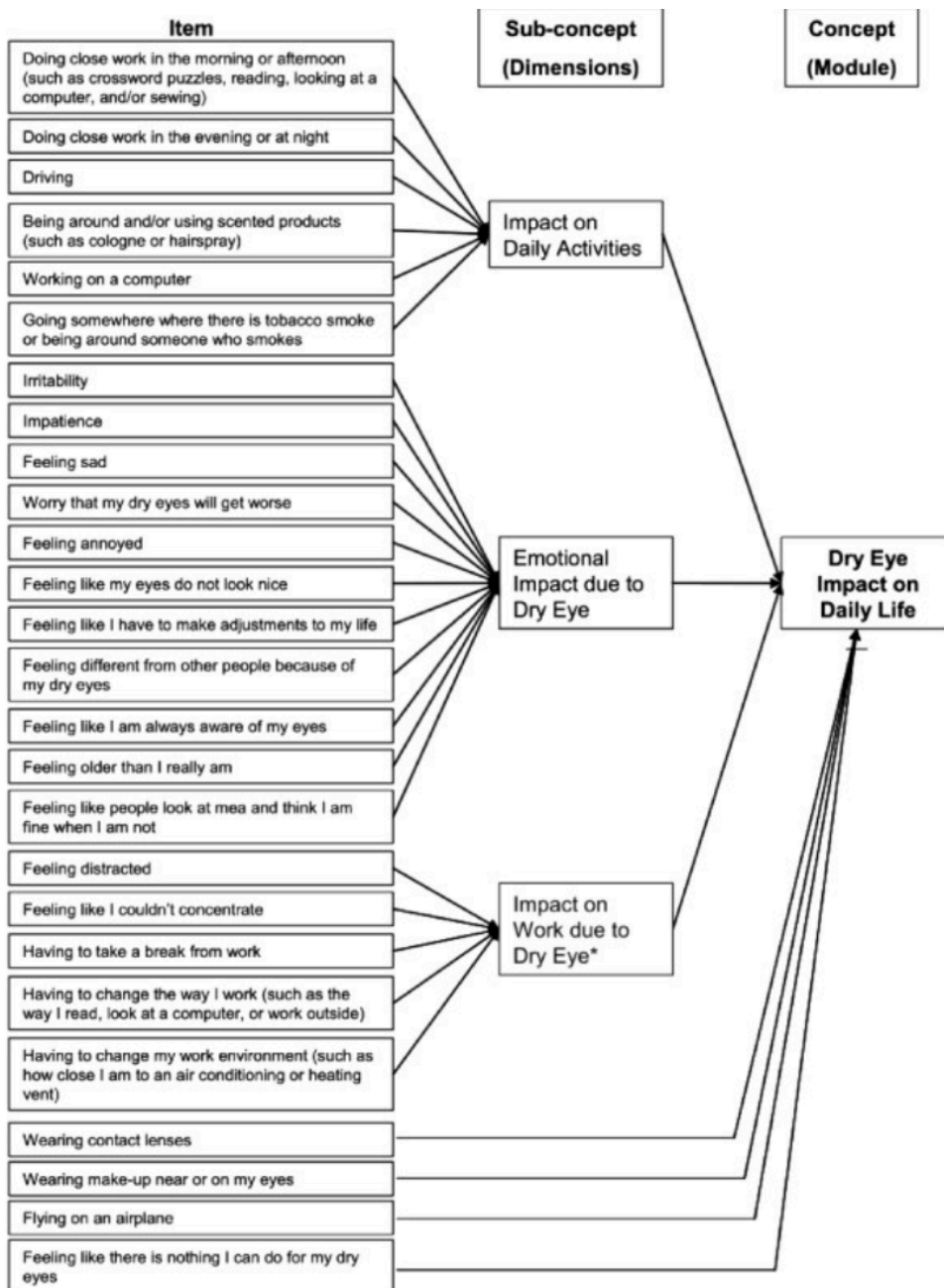


FIGURE 13 : PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE IMPACT OF EYE ON EVERYDAY LIFE

PARTIE II : ARTICLE SCIENTIFIQUE

INTRODUCTION

Les **injections intra-vitréennes** (IVT) sont un traitement utilisé dans le cadre de la DMLA exsudative, des œdèmes maculaires secondaires au diabète et aux occlusions veineuses rétiniennes, qui peuvent, si elles ne sont pas traitées, altérer le pronostic visuel définitivement. L'évolution naturelle de ces pathologies nous amène à répéter les injections intravitréennes (Anti-VEGF ou corticoïdes) de manière **itérative**. Le principal risque associé au traitement anti-VEGF chronique est la possibilité d'une infection oculaire pendant le traitement. L'endophtalmie est une complication rare mais grave de la chirurgie intra-oculaire, et sa prévention, ainsi que d'autres formes d'infections oculaires, a été la principale motivation pour l'utilisation d'agents antibactériens et désinfectants. Le protocole d'injection est standardisé dans tous les centres hospitaliers, et comprend notamment une **asepsie à la Bétadine** ophtalmique, avec un temps de contact conjonctival de 2 minutes. Ce protocole a été établi suite à plusieurs études ayant démontré la supériorité de la Bétadine® pour la prévention des infections post-injections intravitréennes (endophtalmie).

Les patients concernés nous rapportent très fréquemment des symptômes apparaissant dans les heures qui suivent l'injection intra-vitréenne, des douleurs de type **brûlure oculaire** et une sensation de **grain de sable**, qui peuvent perdurer de plusieurs heures à plusieurs jours, ayant alors un retentissement transitoire sur leurs activités quotidiennes.

Le syndrome de l'œil sec est une maladie **inflammatoire** de la surface oculaire. Les symptômes typiques comprennent des brûlures et des démangeaisons, une sensation de grain de sable, des larmoiements, une rougeur de la conjonctive, une sensation de corps étranger et une vision trouble. Outre l'inconfort de la surface oculaire, il s'accompagne souvent d'une **vision floue intermittente** et d'autres dommages potentiels de la surface oculaire. Une aggravation de ces symptômes peut survenir lors de la lecture, de l'utilisation d'un ordinateur, de la conduite de nuit et de l'exercice d'un travail professionnel.

Il est un effet indésirable fréquemment observé chez les patients recevant des injections intravitréennes répétées qui peuvent souvent être négligées. Le ressenti du patient est majoré par la répétition des injections à intervalle régulier (minimum 4 semaines) et ce parfois pendant plusieurs années. Ces problèmes de **tolérance locale** peuvent alors influencer sur l'observance thérapeutique (donc l'efficacité) alors que ces traitements pris en charge par la Sécurité Sociale ont un coût médico-économique lourd.

Jusqu'à présent, aucune étude, à notre connaissance, ne s'est réellement intéressée à la relation « état de la surface oculaire chez les patients multi-injectés et qualité de vie ».

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer si le fait de réaliser une IVT entraîne une modification du score OSDI chez les patients par un dérèglement du film lacrymal.

Les objectifs secondaires seront de déterminer, d'une part, si les « procédures » IVT induisent une modification de la surface oculaire objectivable. Cette hypothèse pourrait expliquer les plaintes fonctionnelles des patients. D'autre part, de rechercher une corrélation entre le nombre d'injections, le schéma thérapeutique, le produit injecté et la tolérance et l'examen du patient. Enfin, nous déterminerons si les traitements topiques additionnels sont un facteur aggravant.

MATERIELS ET METHODES

Cohorte étudiée

Il s'agit d'une étude de **cohorte prospective, multicentrique** (Hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes, centre hospitalo-universitaire de la Croix Rousse à Lyon et centre hospitalo-universitaire de Clermont Ferrand), **non interventionnelle**, portant sur le retentissement oculaire et psychosocial dans la **vraie vie** des patients traités par injections

intra-vitréennes à répétition. Nous traitons ici des patients du centre hospitalo-universitaire de Clermont Ferrand.

Les patients ont été inclus de manière consécutive selon **les critères d'inclusion** suivant :

- Patient recevant un traitement par IVT unilatéral sans injection dans l'œil adelphe (ou injection ancienne, plus de 6 mois).
- Patient atteint soit d'une DLMA exsudative, soit d'un œdème maculaire consécutif au diabète, aux occlusions veineuses rétiniennes, syndrome d'Irvin Gass, ou à une uvéite.
- Patient affilié ou ayant droit d'un régime de sécurité sociale.
- Patient ayant reçu une information éclairée sur l'étude et ayant co-signé, avec l'investigateur, un consentement de participation à l'étude.

Le **groupe contrôle** était constitué par l'œil adelphe non injecté des patients inclus, permettant l'inclusion d'une cohorte comparable au groupe traité, non biaisée.

Les **critères d'exclusion** étaient les patients monophthalmes, les patients bénéficiant d'injections intravitréennes bilatérales, les patients dont l'œil adelphe n'est plus injecté au moment de l'étude mais ayant bénéficié d'une IVT dans un délai inférieur à 6 mois, la barrière de la langue avec une compréhension altérée des questionnaires fournis.

Tous les patients inclus ont bénéficié d'un examen à la lampe à fente, d'un examen au lacrydiag, le jour de l'injection intravitréenne.

Le Comité de Protection des Personnes a donné son accord pour la réalisation de ce travail.

Schema de l'étude

Les patients ont été inclus le jour de l'injection intravitréenne. Tous les patients ont reçu un consentement éclairé, avec explications du protocole et vérifications des critères d'inclusion et de non inclusion.

Avant l'IVT, tous les patients ont bénéficié d'un examen à la lampe à fente, et d'un examen lacrydiag. Un questionnaire OSDI a été rempli par le médecin.

Un jour ou deux jours après l'injection, un nouveau questionnaire OSDI était rempli par le médecin en charge, lors d'un appel téléphonique. La douleur était également évaluée durant cet appel (échelle verbale simple).

D'autres informations plus administratives pouvant impacter la qualité de vie des patients : la distance domicile-hôpital, s'ils viennent seuls ou avec un accompagnant, en VSL ou ambulance ont été recueillis pour chaque patient.

Examen avant injection

L'examen clinique pré-IVT était constitué d'un examen à la lampe à fente

Le questionnaire OSDI a été rempli par le médecin en charge du patient (figure 14). Tous les questionnaires ont été remplis par le même médecin.

Veillez répondre aux questions suivantes en cochant la case qui correspond le mieux à votre cas.

La semaine passée, avez-vous eu les problèmes suivants :

		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais
1	Sensibilité des yeux à la lumière ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Sensation de sable dans les yeux ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Douleur ou irritation au niveau des yeux ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Vision trouble ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Mauvaise vision ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La semaine passée, les problèmes que vous avez aux yeux vous ont-ils gêné(e) pour...

		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)
6	lire ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	conduire de nuit ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	utiliser un ordinateur ou un distributeur automatique de billet ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	regarder la télévision ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La semaine passée, avez-vous eu une sensation désagréable au niveau des yeux...

		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)
10	quand il y avait du vent ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	quand vous étiez dans un endroit peu humide (air très sec) ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	quand vous étiez dans un endroit climatisé ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FIGURE 14 : QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE OSDI

Lacrydiag

L'examen était réalisé patient assis, visage sur la mentonnière et l'appui front afin de limiter au maximum les mouvements. Le dispositif était positionné le plus près possible de l'oeil sans le toucher.

Un examen à LED blanches était d'abord réalisé grâce à la mise en place d'un cône noir. Puis un second examen à l'aide de LED infrarouge était réalisé sans le cône en question.

Le patient devait fixé le centre du cône noir. L'opérateur réalisait ensuite une mise au point sur la couche lipidique et le film lacrymal. L'opérateur commençait l'enregistrement et demandait au patient de cligner trois fois. La vidéo était stoppée après 8 secondes d'enregistrement.

Le lacrydiag permettait ainsi d'obtenir une **analyse interférométrique** de la couche lipidique. Selon son épaisseur et sa régularité, la couche lipidique peut présenter une des caractéristiques suivantes : structure amorphe, aspect de marbre, aspect ondulant, franges d'interférences jaunes, brunes, bleues ou rougeâtre. L'opérateur sélectionne la catégorie en fonction de l'examen.

L'opérateur réalisait ensuite une **mesure de la hauteur ménisque lacrymal** en sélectionnant un cliché net sur le ménisque à partir de la vidéo réalisée.

L'opérateur réalisait une nouvelle acquisition en positionnant cette fois un cône blanc avec la grille de placido et en faisant une mise au point sur ce même disque. L'opérateur démarrait l'acquisition de la vidéo et demandait au patient de cligné deux fois puis de ne pas cligner pendant 12 à 15 secondes. L'appareil effectuait un calcul automatique du **NIBUT** entre le dernier clignement et la première déformation de la grille. Nous avons contrôler manuellement cette mesure.

Enfin, afin de réaliser une analyse des glandes de Meibomius, l'opérateur réalisait une mise au point sur les glandes de Meibomius en demandant au patient de regarder vers le haut et en retournant la paupière inférieure. Pour effectuer l'analyse des glandes de Meibomius,

l'opérateur devait délimiter la zone des glandes pour une détection automatique. L'appareil fournissait un pourcentage de perte.

Tous les examens Lacrydiag ont été réalisés par le même opérateur.

Analyse statistiques

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R-Studio (www.r-project.org). Les données numériques ont été exprimées en moyenne et en écart type. Nous avons comparé des médianes en utilisant le test de Wilcoxon. Le degré de significativité retenu était de 5%.

RESULTATS

Caractéristiques générales des patients

Nous avons inclus **86 yeux de 86 patients** atteints de pathologies rétiniennes exsudatives, dont 37 hommes (43%) et 49 femmes (57%). Le groupe contrôle était donc constitué de la même façon. L'**âge moyen** des patients était de 76 ans [Déviation standard, DS 9,3] ans. La médiane était de 76 ans. Il y avait 45 (52.3%) yeux droits et 41 (47.7%) yeux gauches. La **distance moyenne domicile-hôpital** était de 38 km [Déviation standard, DS 33]. Dans 9,3% des cas (8 patients) les patients venaient seul à l'hôpital, dans 26,7% des cas (23 patients), ils venaient accompagnés d'un membre de la famille ou d'un ami. Enfin, dans 64% des cas (55 patients) les patients venaient en VSL. Quarante trois pour cent des patients n'avaient pas d'**antécédent de chirurgie** ophtalmologique, 2,3% il y a plus d'1 an et 48,8% avaient été opéré il y a plus de 2 ans.

TABLEAU 3 : Caractéristiques des patients

Age	76.45 (57-97)				
Sexe	F 49(57%)	H 37(43%)			
Distance moyenne	38km (3-142)				
Transport	Seul 8 (9%)	Famille 23(26.7%)	VSL (64%)		
Atcd chir oculaire	Aucun 37 (43%)	<1an 2 (2.3%)	1-2 ans 5 (5,8%)	>2ans 42 (48.8%)	
Pathologie	DMLA 46 (53.5%)	OMD 7 (8.1%)	OVR 21 (24.4%)	IG 10 (11,6%)	UP 2 (2,3%)
Œil injecté	OD 45(52,3%)	OG 41(47,7%)			
Produit	Eylea 44 (52.2%)	Lucentis 39(45.3%)	Ozurdex 3(3.5%)		
Protocole	TEA 56(65.1%)	PRN 29(33.7%)	Autre 1(1.2%)		
Pathologie associée	Aucune 65 (75.6%)	HTO 2 (2.3%)	Glaucome 8 (9.3%)	Sd sec 11(12.8%)	
EVS	3.04 (sd 2.8)	(0-10)			
OSDI1	24.59	Sd 14.58	Min0	Max71	Med 23
OSDI2	33,45	Sd17,02	Min9	Max92	Med31.5
Nb ivt	19.16	Sd13.70	Min2	Max60	Med15

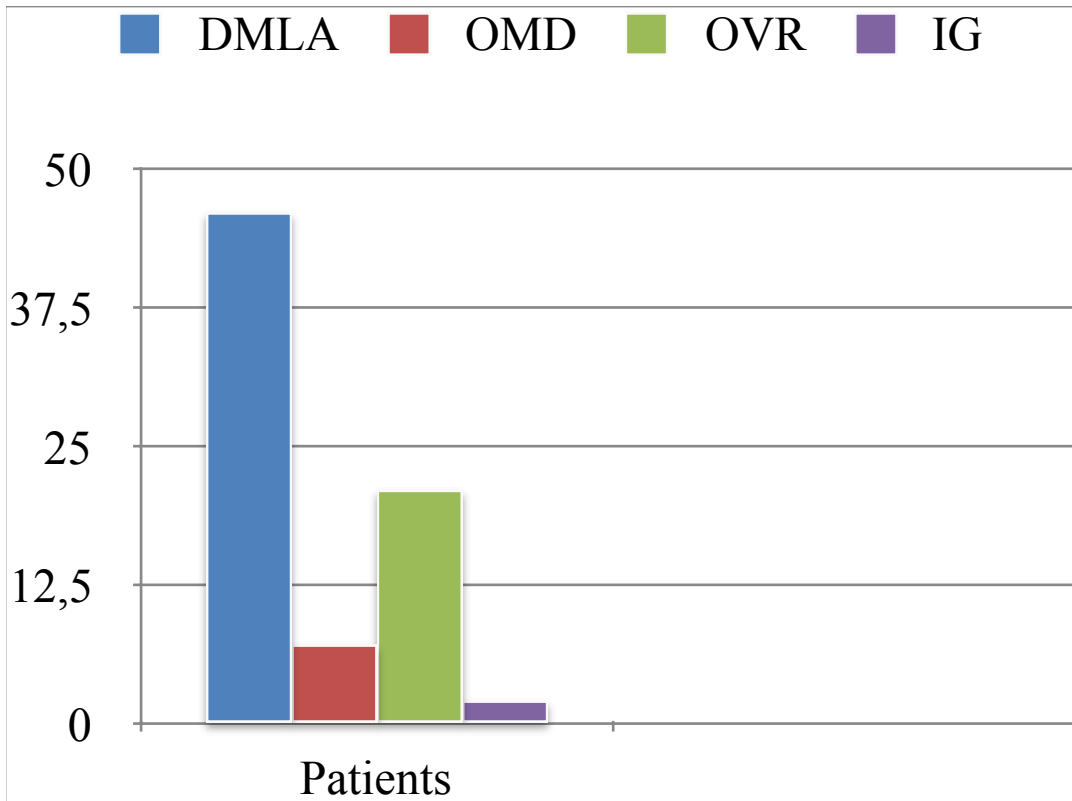


TABLEAU 4 : REPARTITION DES PATHOLOGIES TRAITÉES

Concernant la **pathologie** traitée, 46 (53.5%) étaient traités pour une DMLA, 7 (8.1%) pour un œdème maculaire du diabétique, 21 (24.4%) pour une occlusion veineuse, 10 (11.6%) pour des Irvin Gass et enfin 2 (2.3%) pour des uvéites postérieures.

L'affibercept était utilisé chez 44 patients (51.2%) , le ranibizumab chez 39 patients (45.3%), et l'ozurdex chez 3 patients (3.5%).

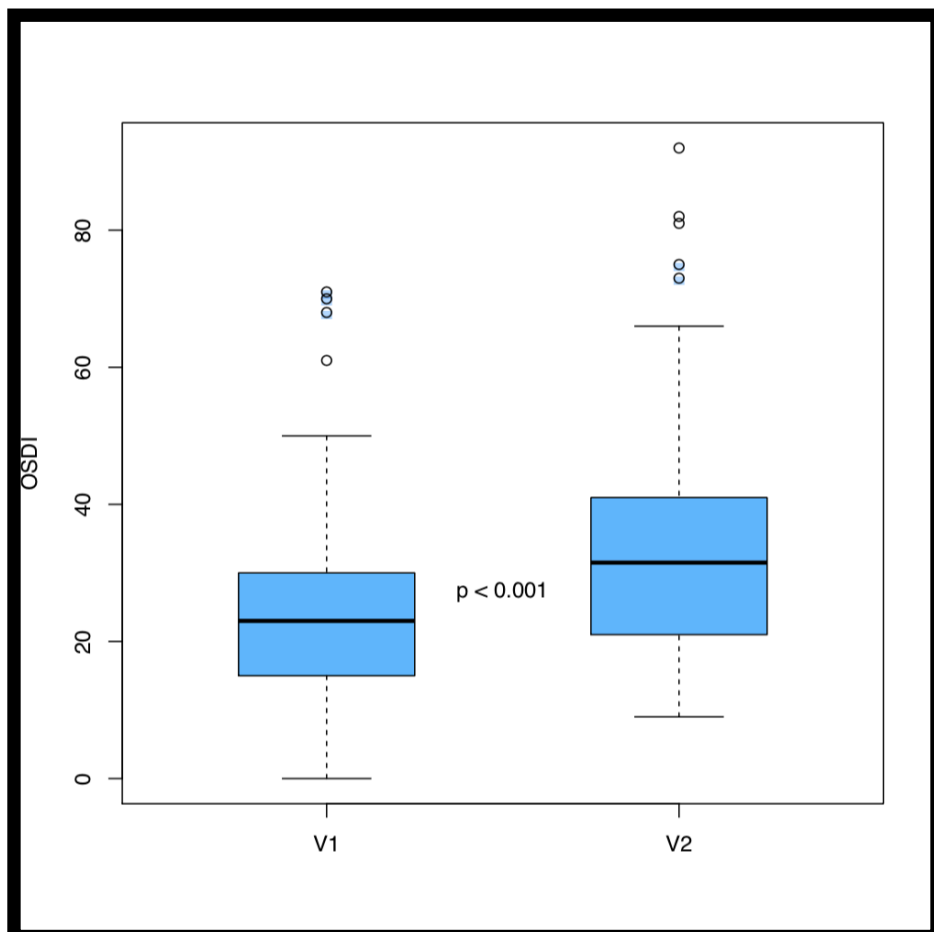
Cinquante six patients (65.1%) étaient suivis selon le schéma de traitement proactif et 30 patients (34.9%) selon le schéma réactif .

Concernant les **pathologies ophtalmologiques associées**, 65 patients (75.6%) n'avaient pas d'autres pathologies 10 patients (9.3%) avaient un glaucome, 11 patients (12.8%) étaient déjà traités pour un syndrome sec.

Concernant le **critère de jugement principal**, l'OSDI moyen était significativement plus élevé à J2 qu'à J0 (33.45 vs 24.59 $p < 0,00001$).

Concernant les **critères secondaires**, les résultats de l'analyse de la couche lipidique ne retrouvaient pas de différences significatives dans les deux groupes (**interferométrie**).

Le **menisque lacrymal** n'était pas statistiquement différent au niveau des yeux traités par rapport aux yeux témoins (0,31mm vs 0,30 mm, $p > 0,05$).



Le **NIBUT** est significativement inférieur dans les yeux traités par rapport aux yeux témoins (6,65 secondes vs 8,56, $p < 0,001$).

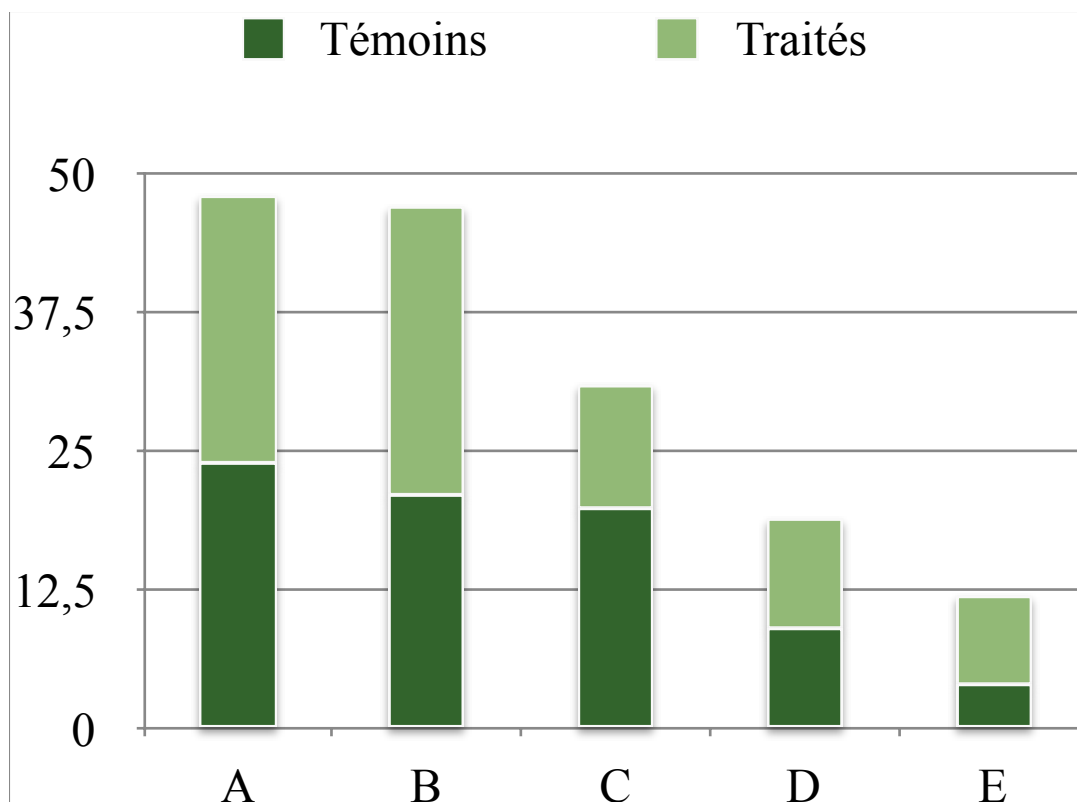


TABLEAU 5 : INTERFÉROMÉTRIE EN 5 GROUPES (A : COUCHE LIPIDIQUE DE BONNE QUALITÉ, E : COUCHE LIPIDIQUE DE QUALITÉ MÉDIOCRE)

Nous avons rechercher différentes corrélations reliant les paramètres étudiés. La seule corrélation positive relie l'EVA au questionnaire OSDI réalisé après l'IVT. Il n'existait pas de corrélation entre les questionnaires OSDI et les antécédents de chirurgie, les pathologies traitées, le produit injecté, ou les traitements locaux instillés. Il n'existait pas non plus de corrélation positive avec le nombre d'IVT reçues.

	EVA	Chirurgie	Pathologies	Produit	Collyres
OSDI 2	6 p<0,001	0,5 p=0,9	8,5 p=0,07	1,3 p=0,5	2,8 p=0,4
OSDI 1	2 p>0,001	2 p=0,4	4,5 p=0,3	1,6 p=0,4	2,2 p=0,6
EVA		0,6 p=0,8	9 p=0,06	0,3 p=0,8	4 p=0,2

TABLEAU 6 : CORRELATIONS

DISCUSSION

Nos résultats suggèrent que le film lacrymal des patients est altéré par une injection intravitréenne. Ainsi, il est légitime de penser que plusieurs injections intravitréennes répétées peuvent altérer la qualité de vie de façon considérable. L'analyse de la surface oculaire retrouvait une perturbation du NIBUT de façon isolée, l'interférométrie et la hauteur du ménisque lacrymal étant non significativement différents entre les deux groupes. Le NIBUT correspond au temps écoulé entre un clignement et le premier signe de rupture ou de distorsion des mires émises par différents appareils ophtalmologiques. Bien que tous les paramètres ne soient pas altérés, il y a bien une altération de la surface oculaire par le biais d'un film de moins bonne qualité.

Le ménisque lacrymal était paradoxalement moins élevé au niveau des yeux témoins. Ce résultat est peut être en lien avec une quantité de larmes plus importante, par stimulation accrue de la grande lacrymal chez ces patients avec une surface oculaire agressée périodiquement par la povidone iodée et le collyre anesthésiant.

Ces résultats sont en accord avec les résultats de l'équipe de Srinageshn qui a réalisé, en 2014, une étude prospective [91] sur 12 patients recevant des injections intravitréennes de bevacizumab, ranimizumab et aflibercept. Les patients ont été évalués 2 à 4 semaines après l'injection à l'aide de l'indice de surface oculaire (OSDI) pour les symptômes de sécheresse oculaire, le temps de rupture des larmes et le test de Schirmer. Ces yeux ont été comparés à des yeux témoins. Les patients ont été réévalués 4 à 6 mois après l'arrêt des injections intravitréennes en utilisant les mêmes paramètres. Il ont retrouvé un OSDI significativement plus élevé chez les sujets traités par rapport aux yeux non injectés ($p = 0,002$). Ils n'ont en revanche pas retrouvé de différence concernant le BUT ou le schirmer dans les deux groupes. Cette souffrance de la surface oculaire est attribuée à l'utilisation de povidone iodée (bétadine ophtalmique 5%) de façon itérative.

Il a été démontré que les solutions contenant de l'iode étaient la prophylaxie périopératoire la plus efficace contre l'apparition d'une endophtalmie ou d'autres complications infectieuses [92]. L'iode est le seul agent à avoir une activité constante contre les bactéries à Gram positif et négatif, les spores, les amibes, les kystes, les champignons, les protozoaires, les levures, les bactéries résistantes aux médicaments et les virus [93]. Plus les solutions utilisées contiennent des taux élevés d'iode moléculaire libre et des taux modérés à élevés d'iode totale, plus l'irritation oculaire due à la povidone iodée sera importante.

Il existe des données expérimentales et cliniques contradictoires sur les effets abrasifs et toxiques de l'utilisation d'iode topique sur la surface oculaire, en particulier en cas d'exposition répétée. Cela provient principalement de l'utilisation de concentrations différentes, de durées d'exposition, de systèmes expérimentaux, etc., entre les études. Il est donc difficile de tirer des conclusions précises et de fournir des directives efficaces. Par exemple, bien que la povidone iodée soit reconnue depuis de nombreuses années comme un agent biocide à large spectre efficace et bien tolérée [94,95], il existe quelques études

démontrant l'abrasivité de ce traitement conduisant à des lésions épithéliales cornéennes [94], lorsque les concentrations sont supérieures à 5% et/ou l'exposition supérieure à 2 minutes [96, 97].

Une autre étude de Shibata et collaborateurs [98] a mis en évidence la cytotoxicité de la povidone-iodée sur les cellules épithéliales cornéennes humaines, reliant sa cytotoxicité à un certain nombre de facteurs, tels que le faible pH de l'iode, la concentration, l'osmolarité et l'exposition au lauromacrogol, un agent tensioactif utilisé dans la povidone iodée.

Ainsi, après l'injection intravitréenne, un rinçage abondant de la bétadine au serum physiologique est réalisé de façon systématique afin de limiter les effets indésirables de cette dernière.

Une autre étude récente, menée par l'équipe de Dohlman et collaborateurs [100], s'est intéressée à l'effet des injections à répétition sur la surface oculaire. Ils ont pour cela réalisé une analyse de la surface oculaire de vingt patients traités par IVT. Ils ont évalué le retentissement sur la qualité de vie via le questionnaire SANDE. Le critère objectif était l'osmolarité des larmes. Ils n'ont pas retrouvé de corrélation entre le score SANDE et le nombre d'injections par an. Il y avait plus d'yeux traité qui présentaient une osmolarité augmentée, mais la différence avec le groupe témoin n'était pas significative. En revanche, ils ont retrouvé une tendance à la baisse de l'osmolarité avec l'augmentation du nombre d'injections, une découverte inattendue. Ils ont émis l'hypothèse que l'altération de la surface oculaire pouvait accroître la production de larmes et ainsi diminuer l'osmolarité de façon chronique. Celle ci rejoint nos impressions avec la hauteur du ménisque lacrymal augmenté. Une autre hypothèse est aussi le potentiel rôle « bénéfique » de la povidone iodée, par son rôle antimicrobien puissant.

D'autres facteurs peuvent venir aggraver l'état de la surface oculaire et exacerber les effets indésirables de la povidone iodée. En effet, nous savons que 30% des patients souffrant de

DMLA [99] souffrent également de blépharite et/ou de sécheresse oculaire. D'autres traitements topiques instillés de façon chronique peuvent exacerber l'état de la surface oculaire, comme par exemple les collyres antiglaucomateux. Dans notre étude, l'effet toxique de ces traitement n'a pas été mis en évidence, probablement par manque de puissance. Notre étude n'a pas retrouvé de différence entre les traitements injectés. Le protocole utilisé n'a pas non plus influencé les résultats.

La qualité de vie des patients est bien altérée du fait des effets sur la surface oculaire, et non du fait de la lourdeur du traitement de ces pathologies chroniques.

Afin d'apporter une prévention et une prise en charge adéquate, il conviendrait d'évaluer et de documenter le film lacrymal du patient et l'état de la surface oculaire avant les injections. En effet, une meilleure appréhension de l'état oculaire avant la procédure pourraient jouer un rôle dans une meilleure gestion des symptômes par la suite.

Par exemple, l'utilisation du questionnaire Indice de maladie de la surface oculaire (OSDI) associée à un examen complet de la santé oculaire du patient avant l'injection pourrait être utilisé de façon systématique. Le questionnaire OSDI est un test fiable utilisé depuis des années par les ophtalmologistes pour aider à évaluer la maladie chronique de l'œil sec. Cependant, comme l'inconfort et la douleur sont un phénomène subjectif qui varie d'un patient à l'autre, il peut donner des résultats non objectifs quelque peu trompeurs. Il serait judicieux de l'associer à une analyse objective de l'état de la surface oculaire. Dans notre étude, le NIBUT étaient altérés dans le groupe traité. Des études de plus grandes envergures doivent être réaliser afin de déterminer le test le plus sensible.

Actuellement, le soulagement du syndrome de l'oeil sec repose sur la prescription de gouttes oculaires lubrifiantes qui atténuent les symptômes et la gêne ressentis après le traitement. Les

patients peuvent avoir des besoins différents en ce qui concerne les caractéristiques des gouttes ophtalmiques, telles que la réaction d'acidité lacrymale, la viscosité et la présence de lipides ou d'eau. Les patients doivent souvent travailler par essais et erreurs pour trouver le collyre optimal qui procure un soulagement symptomatique maximal.

Pour traiter la sécheresse oculaire, nous devrions examiner l'ensemble des causes possibles, en raisonnant selon les différents mode d'entrée dans le cercle vicieux de la surface oculaire.

Un rinçage abondant et systématique de la povidone iodée est une étape clef dans la prévention de l'altération de la surface oculaire. Un traitement lubrifiant doit systématiquement être prescrit et réévaluer à chaque visite de contrôle.

CONCLUSIONS

Le syndrome de l'œil sec est une maladie chronique de la surface oculaire. Les symptômes typiques comprennent des brûlures et des démangeaisons, une sensation de sable, des larmoiements, une rougeur de la conjonctive, une sensation de corps étranger et une vision trouble. Ces symptômes altèrent de façon importante la qualité de vie.

La sécheresse oculaire représente un fardeau économique majeure, de par la prise en charge médicale et paramédicale et par les conséquences sur les activités professionnels des patients qui en souffrent.

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'impact des injections intravitréennes sur la surface oculaire, par l'évaluation subjective de la qualité de vie.

Les résultats de notre études retrouvent un score OSDI significativement plus élevé chez les yeux traités par injections intravitréennes. Ce fait n'était pas corrélé aux nombres d'injection reçues. Nous avons également retrouvé une corrélation significative entre l'altération de la qualité de vie et la douleur ressentie par les patients. De plus, il existait également une diminution des critères objectifs d'évolution de la surface oculaire chez les patients traités par injections intravitréennes.

La sécheresse oculaire est malheureusement bien souvent négligée dans ces contextes de pathologies ophtalmologiques chroniques avec un pronostic visuel réservé. Or, celle ci pourrait entravé plus gravement la qualité de vie qu'on pourrait le penser et engendrer une inobservance thérapeutique.

Ces résultats encourage à modifier le protocole de soins encadrant les injections intravitreuses afin de prévenir au maximum la survenue d'une sécheresse oculaire chronique évoluant pour son propre compte.



Le président de Thèse,
Professeur Frédéric Chiambaretta,
Clermont Ferrand, le 21/08/2019

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'F. Chiambaretta', written in a cursive style.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997 ; 74 : 624-31.
- [2] Shimada, H., Hattori, T., Mori, R., Nakashizuka, H., Fujita, K., & Yuzawa, M. (2013). Minimizing the endophthalmitis rate following intravitreal injections using 0.25% povidone-iodine irrigation and surgical mask. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 251(8), 1885-1890.
- [3] Oakley, C., Allen, P., Hooshmand, J., & Vote, B. J. (2018). Pain and antisepsis after ocular administration of povidone-iodine versus chlorhexidine. *Retina*, 38(10), 2064-2066.
- [4] Lemp MA, Baudouin C, Baum J, et al. The definition and classification of dry eye disease : Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop [2007]. *Ocular Surface* 2007 ; 5 : 75-92.
- [5] Gaffney, E. A., Tiffany, J. M., Yokoi, N., & Bron, A. J. (2010). A mass and solute balance model for tear volume and osmolarity in the normal and the dry eye. *Progress in retinal and eye research*, 29(1), 59-78.
- [6] Prydal, J. I., Artal, P., Woon, H., & Campbell, F. W. (1992). Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. *Investigative ophthalmology & visual science*, 33(6), 2006-2011.
- [7] Prydal JI, Muir MG, Dilly PN. Comparison of tear film thickness in three species determined by the glass fibre method and confocal microscopy. *Eye* 1993 ; 7 : 472-5.
- [8] Butovich, I. A. (2009). The Meibomian puzzle: combining pieces together. *Progress in retinal and eye research*, 28(6), 483-498.
- [9] Butovich, I. A. (2008). On the lipid composition of human meibum and tears: comparative analysis of nonpolar lipids. *Investigative ophthalmology & visual science*, 49(9), 3779-3789.
- [10] Lozato, P. A., Pisella, P. J., & Baudouin, C. (2001). The lipid layer of the lacrimal tear film: physiology and pathology. *Journal français d'ophtalmologie*, 24(6), 643-658.
- [11] McCulley, J. P., & Shine, W. (1997). A compositional based model for the tear film lipid layer. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 95, 79.
- [12] McCulley, James P., and Ward Shine. "A compositional based model for the tear film lipid layer." *Transactions of the American Ophthalmological Society* 95 (1997): 79.
- [13] McCulley, J. P., & Shine, W. E. (2003). Meibomian gland function and the tear lipid layer. *The ocular surface*, 1(3), 97-106.
- [14] Butovich IA, Arciniega JC, Wojtowicz JC. Meibomian lipid films and the impact of temperature. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 ; 51 : 5508-18.
- [15] Foulks, G. N., & Bron, A. J. (2003). Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *The ocular surface*, 1(3), 107-126.
- [16] Labbé, A., Brignole-Baudouin, F., & Baudouin, C. (2007). Ocular surface investigations in dry eye. *Journal français d'ophtalmologie*, 30(1), 76-97.
- [17] Johnson, M. E., & Murphy, P. J. (2004). Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome. *Progress in retinal and eye research*, 23(4), 449-474.

- [18] Dartt, D. A. (2002). Regulation of mucin and fluid secretion by conjunctival epithelial cells. *Progress in retinal and eye research*, 21(6), 555-576.
- [19] Gachon, A. M. F., & Lacazette, E. (1998). Tear lipocalin and the eye's front line of defence. *British journal of ophthalmology*, 82(4), 453-455.
- [20] Ohashi, Y., Ishida, R., Kojima, T., Goto, E., Matsumoto, Y., Watanabe, K., ... & Tsubota, K. (2003). Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *American journal of ophthalmology*, 136(2), 291-299.
- [21] van't Hof, W., Blankenvoorde, M. F., Veerman, E. C., & Amerongen, A. V. N. (1997). The salivary lipocalin von Ebner's gland protein is a cysteine proteinase inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, 272(3), 1837-1841.
- [22] Zierhut M, Dana MR, Stern ME, Sullivan DA. Immunology of the lacrimal gland and ocular tear film. *Trends Immunol* 2002 ; 23 : 333-5.
- [23] Ohashi Y, Dogru M, Tsubota K. Laboratory findings in tear fluid analysis. *Clin Chim Acta* 2006 ; 369 : 17-28.
- [24] Dartt, D. A. (2001). Regulation of lacrimal gland secretion by neurotransmitters and the EGF family of growth factors. *Experimental eye research*, 73(6), 741-752.
- [25] Argüeso, P. (2013). Glycobiology of the ocular surface: mucins and lectins. *Japanese journal of ophthalmology*, 57(2), 150-155.
- [26] Gipson, I. K. (2004). Distribution of mucins at the ocular surface. *Experimental eye research*, 78(3), 379-388.
- [27] Jumblatt, J. E., & JUMBLATT, M. M. (1998). Regulation of Ocular Mucin Secretion by P2Y2 Nucleotide Receptors in Rabbit and Human Conjunctiva. *Experimental eye research*, 67(3), 341-346.
- [28] Gipson, I. K., & Argüeso, P. (2003). Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia. *Int Rev Cytol*, 231(1), 1-49.
- [29] Stern, M. E., Beuerman, R. W., Fox, R. I., Gao, J., Mircheff, A. K., & Pflugfelder, S. C. (1998). A unified theory of the role of the ocular surface in dry eye. In *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2* (pp. 643-651). Springer, Boston, MA.
- [30] Acosta MC, Peral A, Luna C, et al. Tear secretion induced by selective stimulation of corneal and conjunctival sensory nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 ; 45 : 2333-6.
- [31] Meneray MA, Fields TY, Bennett DJ. Gi/Go couple met-enkephalin to inhibition of cholinergic and beta-adrenergic stimulation of lacrimal secretion. *Cornea* 2000 ; 19 : 92-8.
- [32] Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 2004 ; 78 : 513-25.
- [33] Viau S, Maire MA, Pasquis B, et al. Time course of ocular surface and lacrimal gland changes in a new scopolamine-induced dry eye model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008 ; 246 : 857-67.
- [34] Rocha, E. M., Wickham, L. A., da Silveira, L. A., Krenzer, K. L., Yu, F. S., Toda, I., ... & Sullivan, D. A. (2000). Identification of androgen receptor protein and 5 α -reductase mRNA in human ocular tissues. *British journal of ophthalmology*, 84(1), 76-84.
- [35] Azzarolo, A. M., Bjerrum, K., Maves, C. A., Becker, L., Wood, R. L., Mircheff, A. K., & Warren, D. W. (1995). Hypophysectomy-induced regression of female rat lacrimal glands: partial restoration and maintenance by dihydrotestosterone and prolactin. *Investigative ophthalmology & visual science*, 36(1), 216-226.

- [36] Azzarolo, A. M., Mircheff, A. K., Kaswan, R. L., Stanczyk, F. Z., Gentschein, E., Becker, L., ... & Warren, D. W. (1997). Androgen support of lacrimal gland function. *Endocrine*, 6(1), 39-45.
- [37] Baudouin, C. (2001). The pathology of dry eye. *Survey of ophthalmology*, 45, S211-S220.
- [38] Krenzer, K. L., Reza Dana, M., Ullman, M. D., Cermak, J. M., Tolls, D. B., Evans, J. E., & Sullivan, D. A. (2000). Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(12), 4874-4882.
- [39] Moss, S. E., Klein, R., & Klein, B. E. (2004). Incidence of dry eye in an older population. *Archives of ophthalmology*, 122(3), 369-373.
- [40] Stern, M. E., Gao, J., Siemasko, K. F., Beuerman, R. W., & Pflugfelder, S. C. (2004). The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Experimental eye research*, 78(3), 409-416.
- [41] Wenderlein, M., & Mattes, S. (1996). The "dry eye" phenomenon and ovarian function. Study of 700 women pre-and postmenopausal. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 118(12), 643-649.
- [42] Piwkumsribonruang, N., Somboonporn, W., Luanratanakorn, P., Kaewrudee, S., Tharnprisan, P., & Soontrapa, S. (2010). Effectiveness of hormone therapy for treating dry eye syndrome in postmenopausal women: a randomized trial. *J Med Assoc Thai*, 93(6), 647-52.
- [43] Gagliano, C., Caruso, S., Napolitano, G., Malaguarnera, G., Cicinelli, M. V., Amato, R., ... & Avitabile, T. (2014). Low levels of 17- β -oestradiol, oestrone and testosterone correlate with severe evaporative dysfunctional tear syndrome in postmenopausal women: a case-control study. *British Journal of Ophthalmology*, 98(3), 371-376.
- [44] Nanavaty, M. A., Long, M., & Malhotra, R. (2014). Transdermal androgen patches in evaporative dry eye syndrome with androgen deficiency: a pilot study. *British Journal of Ophthalmology*, 98(4), 567-569.
- [45] Bentivoglio, A. R., Bressman, S. B., Cassetta, E., Carretta, D., Tonali, P., & Albanese, A. (1997). Analysis of blink rate patterns in normal subjects. *Movement disorders*, 12(6), 1028-1034.
- [46] Bonini, S., Rama, P., Olzi, D., & Lambiase, A. (2003). Neurotrophic keratitis. *Eye*, 17(8), 989.
- [47] Adams, W. H., Digre, K. B., Patel, B. C., Anderson, R. L., Warner, J. E., & Katz, B. J. (2006). The evaluation of light sensitivity in benign essential blepharospasm. *American journal of ophthalmology*, 142(1), 82-87.
- [48] Girard B. Œil sec et blépharospasme essentiel : un élément de diagnostic positif, une clé du traitement. SOP 19 octobre 2009.
- [49] Doan, S., Gabison, E. E., Nghiem-Buffet, S., Abitbol, O., Gatinel, D., & Hoang-Xuan, T. (2007). Long-term visual outcome of childhood blepharokeratoconjunctivitis. *American journal of ophthalmology*, 143(3), 528-529.
- [50] Neiberg, M. N., & Sowka, J. (2008). Phlyctenular keratoconjunctivitis in a patient with Staphylococcal blepharitis and ocular rosacea. *Optometry-Journal of the American Optometric Association*, 79(3), 133-137.
- [51] Chang BH. Neurotrophic keratitis. In : Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Eds. *Cornea*. St- Louis : Mosby ; 2010
- [52] Chopra, S. K., George, S., & Daniel, R. (1985). Tear film break up time (BUT) in non-contact lens wearers and contact lens wearers in normal Indian population. *Indian journal of Ophthalmology*, 33(4), 213.
- [53] Sweeney, D. F., Millar, T. J., & Raju, S. R. (2013). Tear film stability: a review. *Experimental Eye Research*, 117, 28-38.

- [54] Labbé, A., Brignole-Baudouin, F., & Baudouin, C. (2007). Ocular surface investigations in dry eye. *Journal francais d'ophtalmologie*, 30(1), 76-97.
- [55] Farrell, J., Grierson, D. J., Patel, S., & Sturrock, R. D. (1992). A classification for dry eyes following comparison of tear thinning time with Schirmer tear test. *Acta ophthalmologica*, 70(3), 357-360.
- [56] Tabery, H. M. (1992). Dual appearance of fluorescein staining in vivo of diseased human corneal epithelium. A non-contact photomicrographic study. *British journal of ophthalmology*, 76(1), 43-44.
- [57] Machado, L. M., Castro, R. S., & Fontes, B. M. (2009). Staining patterns in dry eye syndrome: rose bengal versus lissamine green. *Cornea*, 28(7), 732-734.
- [58] Marshall, P. N. (1976). The composition of Erythrosins, Fluorescein, Phloxine and Rose Bengal: a study using thin-layer chromatography and solvent extraction. *The Histochemical Journal*, 8(5), 487-499.
- [59] Doughty, M. J. (2013). Rose bengal staining as an assessment of ocular surface damage and recovery in dry eye disease—a review. *Contact Lens and Anterior Eye*, 36(6), 272-280.
- [60] Cho, P. A. U. L. I. N. E., & Yap, M. A. U. R. I. C. E. (1993). Age, gender, and tear break-up time. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*, 70(10), 828-831.
- [61] Yap, M. (1991). Tear break-up time is related to blink frequency. *Acta Ophthalmologica*, 69(1), 92-94.
- [62] Ousler GW ET, Welch D, Abelson MB. Facteurs qui influencent l'intervalle entre les clignements, tel que mesuré par l'indice de protection oculaire (IPO). *The Association of Research in Vision and Ophthalmology*
- [63] Shen, M., Li, J., Wang, J., Ma, H., Cai, C., Tao, A., ... & Lu, F. (2009). Upper and lower tear menisci in the diagnosis of dry eye. *Investigative ophthalmology & visual science*, 50(6), 2722-2726.
- [64] Van Bijsterveld, O. P. (1969). Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Archives of ophthalmology*, 82(1), 10-14.
- [65] Bron, A. J., Evans, V. E., & Smith, J. A. (2003). Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*, 22(7), 640-650.
- [66] Miyata, K., Amano, S., Sawa, M., & Nishida, T. (2003). A novel grading method for superficial punctate keratopathy magnitude and its correlation with corneal epithelial permeability. *Archives of Ophthalmology*, 121(11), 1537-1539.
- [67] Whitcher, J. P., Shiboski, C. H., Shiboski, S. C., Heidenreich, A. M., Kitagawa, K., Zhang, S., ... & Daniels, T. E. (2010). A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *American journal of ophthalmology*, 149(3), 405-415.
- [68] Jones LT, Wobig JL. The Wendell L. Hughes lecture. Newer concepts of tear duct and eyelid anatomy and treatment. *Transactions Section on Ophthalmology American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology* 1977 ; 831 : 603-16.
- [69] Sakamoto R, Bennett ES, Henry VA, et al. The phenol red thread tear test : a cross-cultural study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1993 ; 34 : 3510-4
- [70] Afonso, A. A., Monroy, D., Stern, M. E., Feuer, W. J., Tseng, S. C., & Pflugfelder, S. C. (1999). Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology*, 106(4), 803-810.

- [71] Patel, S., Farrell, J., Blades, K. J., & Grierson, D. J. (1998). The value of a phenol red impregnated thread for differentiating between the aqueous and non-aqueous deficient dry eye. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 18(6), 471-476.
- [72] Labetoulle, M., Mariette, X., Joyeau, L., Baudouin, C., Kirsch, O., Offret, H., & Frau, E. (2002). The phenol red thread first results for the assessment of the cut-off value in ocular sicca syndrome. *Journal francais d'ophtalmologie*, 25(7), 674-680.
- [73] Eter, N., & Göbbels, M. (2002). A new technique for tear film fluorophotometry. *British journal of ophthalmology*, 86(6), 616-619.
- [74] Tomlinson, A., & Khanal, S. (2005). Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *The ocular surface*, 3(2), 81-95.
- [75] Yokoi, N., Takehisa, Y., & Kinoshita, S. (1996). Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *American journal of ophthalmology*, 122(6), 818-824.
- [76] Isenberg, S. J., Del Signore, M., Chen, A., Wei, J., & Guillon, J. P. (2003). The lipid layer and stability of the precocular tear film in newborns and infants. *Ophthalmology*, 110(7), 1408-1411.
- [77] Goto, E., Dogru, M., Kojima, T., & Tsubota, K. (2003). Computer-synthesis of an interference color chart of human tear lipid layer, by a colorimetric approach. *Investigative ophthalmology & visual science*, 44(11), 4693-4697.
- [78] Finis, D., Pischel, N., Schrader, S., & Geerling, G. (2013). Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 32(12), 1549-1553.
- [79] Rolando, M., & Refojo, M. F. (1983). Tear evaporimeter for measuring water evaporation rate from the tear film under controlled conditions in humans. *Experimental eye research*, 36(1), 25-33.
- [80] Schaumberg, D. A., Sullivan, D. A., Buring, J. E., & Dana, M. R. (2003). Prevalence of dry eye syndrome among US women. *American journal of ophthalmology*, 136(2), 318-326.
- [81] (No authors listed). Epidemiology of dry eye : Report of the Epidemiology Subcommittee of the 2007 Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007 ; 5 : 93-107.
- [82] Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997 ; 74 : 624-31.
- [83] Yamada M, Mizuno Y, Shigeyasu C. Impact of dry eye on work productivity. *Clinical Ophthalmology* 2012 ; 4 : 307-12.
- [84] Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. *CLAO J* 1995 ; 21 : 221-32.
- [85] Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease : proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013 ; 4 : 246-58.
- [86] Gao J, Schwalb TA, Addeo JV, et al. The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca : the effect of topical Cyclosporin A therapy. *Cornea* 1998 ; 17 : 654-63.
- [87] Zierhut M, Dana MR, Stern ME, Sullivan DA. Immunology of the lacrimal gland and ocular tear film. *Trends Immunol* 2002 ; 23 : 333-5.
- [88] Beuerman RW, Stern ME. Neurogenic inflammation : a first line of defense for the ocular surface. *Ocul Surf*

- [89] Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999 ; 19 : 201-11.
- [90] Baudouin C, Creuzot- Garcher C, Hoang- Xuan T, et al. Severe impairment of health- related quality of life in patients suffering from ocular surface diseases. *J Fr Ophtalmol* 2008 ; 31 : 369-78.
- [91] Srinagesh, V., Ellenberg, D., Scharper, P. H., & Etter, J. (2014). Intravitreal Dry Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(13), 3696-3696.
- [92] Mantelli, F., Tranchina, L., Lambiase, A., & Bonini, S. (2011). Ocular surface damage by ophthalmic compounds. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 11(5), 464-470.
- [93] Abelson, M., Capriotti, J. A., Shapiro, A., & Lilyestrom, L. (2009). Iodine: an elemental force against infection. *Rev Ophthalmol*, 15(6), 36-42.
- [94] Speaker, M. G., & Menikoff, J. A. (1991). Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology*, 98(12), 1769-1775.
- [95] de Kaspar, H. M., Chang, R. T., Singh, K., Egbert, P. R., Blumenkranz, M. S., & Ta, C. N. (2005). Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5% povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Archives of Ophthalmology*, 123(2), 161-165.
- [96] Jiang, J., Wu, M., & Shen, T. (2009). The toxic effect of different concentrations of povidone iodine on the rabbit's cornea. *Cutaneous and ocular toxicology*, 28(3), 119-124.
- [97] Pels, E., & Vrensen, G. F. J. M. (1999). Microbial decontamination of human donor eyes with povidone-iodine: penetration, toxicity, and effectiveness. *British journal of ophthalmology*, 83(9), 1019-1026.
- [98] Shibata, Y., Tanaka, Y., Tomita, T., Taogoshi, T., Kimura, Y., Chikama, T., & Kihira, K. (2014). Evaluation of corneal damage caused by iodine preparations using human corneal epithelial cells. *Japanese journal of ophthalmology*, 58(6), 522-527.
- [99] Werdich, X. Q., Ruez, T., & Singh, R. P. (2010). Prevalence and severity of blepharitis symptoms and signs amongst patients with age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(13), 5122-5122.
- [100] Dohlman, T. H., Lertsuwanroj, B., D'Amico, D. J., Ciralsky, J. B., & Kiss, S. Evaluation of signs and symptoms of ocular surface disease after intravitreal injection. *Acta Ophthalmologica*.

SERMENT D'HIPPOCRATE

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

NAKOURI Yasemin

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

NAKOURI Yasemin

RESUME

Introduction : Les injections intravitréennes sont un traitement largement répandu dans le traitement des pathologies exsudatives de la rétine. Les patients concernés nous rapportent très fréquemment des symptômes apparaissant dans les heures qui suivent l'injection, des douleurs à type **brûlure oculaire** et une sensation de **grain de sable**, qui peuvent perdurer de plusieurs heures à plusieurs jours, ayant alors un retentissement transitoire sur leurs activités quotidiennes. **Objectif :** L'objectif principal de notre travail est d'évaluer si le fait de réaliser une IVT entraîne une modification du score OSDI chez les patients par un dérèglement du film lacrymal. **Matériel et méthodes :** Nous avons réalisé une étude de **cohorte prospective, multicentrique, non interventionnelle**, portant sur le retentissement oculaire et psychosocial dans la **vraie vie** des patients traités par injections intra-vitréennes à répétition. **Résultats :** Quarante vingt six yeux ont été inclus. L'OSDI moyen était significativement plus élevé à J2 qu'à J0 (33.45 vs 24.59 ; $p < 0,00001$). Ce fait n'était pas corrélé aux nombres d'injection reçues. Les résultats de l'analyse de la couche lipidiques ne retrouvent pas de différences significatives dans les deux groupes (**interferométrie**). Le **menisque lacrymal** n'est pas statistiquement différent au niveau des yeux traités par rapport aux yeux témoins (0,31mm vs 0,30 mm, $p > 0,05$). Le **NIBUT** est significativement inférieur dans les yeux traités par rapport aux yeux témoins (6,65 secondes vs 8,56, $p < 0,001$). **Conclusion :** Il existait donc une diminution des critères subjectifs et objectifs d'évaluation de la surface oculaire chez les patients traités par injections intravitréennes. Ces résultats encourage à modifier le protocole de soins encadrant les injections intravitréennes afin de prévenir au maximum la survenue d'une sécheresse oculaire chronique évoluant pour son propre compte.

MOTS CLÉS : Injections intravitréennes, sécheresse oculaire, lacrydiag, OSDI

JURY : Président : Monsieur le Pr Frédéric Chiambaretta

Membres :

Monsieur le Pr Jean Louis KEMENY

Monsieur le Pr Marc ANDRE

Madame le Dr Eve ROUSSEAU

DATE DE SOUTENANCE : Jeudi 26 septembre 2019