



La sécheresse oculaire

Dry eye

V. Sarda, F. Fanjkuchen, G. Chaine

(Service d'ophtalmologie, hôpital Avicenne, Bobigny)

La sécheresse oculaire est l'un des motifs les plus fréquents de consultation en ophtalmologie. Sa fréquence augmente avec l'âge, notamment chez la femme ménopausée, et dans les maladies auto-immunes. On rapporte, dans des études épidémiologiques, que 15 % des patients âgés de plus de 65 ans présentent des symptômes évocateurs de sécheresse oculaire et que 8 % des femmes de plus de 60 ans ont un syndrome sec oculaire (1).

Les connaissances sur la sécheresse oculaire ont évolué ces dernières années, notamment dans les domaines de la physiopathologie, du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique. Cet article se propose de faire le point sur ces nouvelles approches et sur ce qu'elles apportent dans la pratique quotidienne.

Physiopathologie

Physiologie

Le film lacrymal, associé à l'épithélium cornéen, à l'épithélium conjonctival, aux glandes accessoires et aux glandes de Meibomius, forme un complexe : la surface oculaire.

Ce film lacrymal est constitué de 3 couches distinctes (2) :

- **Une couche lipidique (la plus superficielle) :** produite par les glandes de Meibomius, ainsi que par les glandes de Zeiss et de Moll. Les principales fonctions de cette couche sont de lutter contre l'évaporation des larmes et d'assurer le glissement des paupières. Des lipides hydrophobes (esters de cholestérol, triglycérides, acides gras libres) composent la majeure partie de cette couche, contrairement aux lipides hydrophiles polaires (phospholipides, sphingomyéline, céramides, cérébrosides) principalement retrouvés dans les couches sous-jacentes (3).

- **Une couche aqueuse :** sécrétée par la glande lacrymale principale, et accessoirement par les glandes lacrymales de Krause et Wolfring, elle est composée d'eau, d'électrolytes et de protéines, notamment immunoglobulines, et de protéines antimicrobiennes (lysozyme et lactoferrine).

- **Une couche muqueuse :** sécrétée par les cellules caliciformes et épithéliales de la conjonctive, et accessoirement au niveau de la glande lacrymale. Sa composition en mucines solubles et non solubles permet l'ancrage du film lacrymal à la surface cornéenne, par liaison avec les mucines de l'épithélium cornéen.

De récentes études ne distinguent que 2 phases du film lacrymal, une phase majoritaire mucino-aqueuse (apparentée à un gel) recouverte d'une fine phase lipidique (4).

Les fonctions du film lacrymal sont multiples : protéger la cornée et la conjonctive de façon mécanique et immunitaire, lutter contre la dessiccation des cellules épithéliales par humidification, nourrir la cornée avasculaire, lubrifier la surface pour le bon glissement des paupières, jouer un rôle osmotique pour le stroma antérieur, réguler la cicatrisation cornéenne via des facteurs de croissance et jouer un rôle dans le pouvoir optique de l'œil.

Le clignement palpébral permet l'étalement et le renouvellement du film lacrymal. La sécrétion lacrymale est essentiellement une réponse-réflexe à des stimuli de la surface oculaire et de la muqueuse nasale.

Étiopathologie

L'œil sec est un déséquilibre entre les apports (défaut de sécrétion) et les pertes (excès d'évaporation). Ce déséquilibre entraîne des dommages de la surface oculaire, à l'origine des symptômes (figure 1).

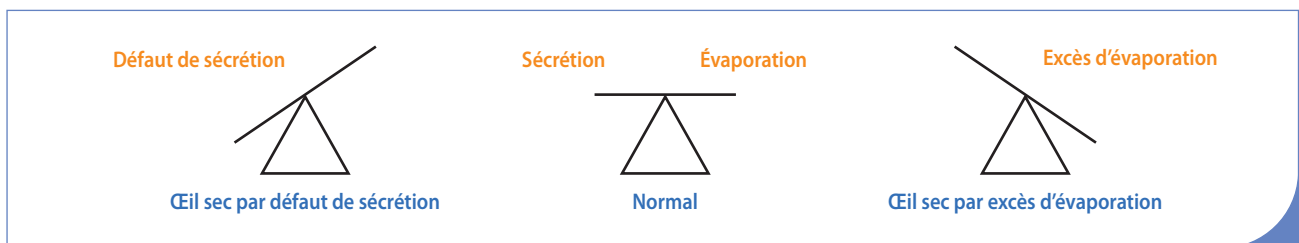


Figure 1. Déséquilibre de la sécrétion lacrymale à l'origine des symptômes de sécheresse oculaire.

► Œil sec par défaut de sécrétion

Ce défaut de sécrétion lacrymale est lié (ou pas) au syndrome de Gougerot-Sjögren.

Insuffisance lacrymale non liée à un Gougerot-Sjögren

Cette insuffisance lacrymale est due à la survenue d'une altération sur la boucle de la production lacrymale (altération de la glande, des voies afférente ou efférente de stimulation réflexe, ou maladie de la surface oculaire locale [d'où part le stimulus initial]).

- Dans les atteintes lacrymales, nous pouvons citer les causes primaires, congénitales (absence ou hypoplasie des glandes lacrymales, syndrome de Riley-Day par anomalie de l'innervation parasympathique de la glande lacrymale non altérée, associée à une diminution de la sensibilité cornéenne). Les causes secondaires regroupent les infiltrations de la glande lacrymale (lymphome, sarcoïdose, hémochromatose, amylose, infection par le VIH, le HTLV1, l'EBV, le VHC et la maladie du greffon contre l'hôte), ou la destruction de celle-ci (irradiation, chirurgie) [2].
- L'atteinte de la boucle nerveuse afférente et/ou efférente est une cause fréquente de sécheresse oculaire résultant de l'absorption de médicaments systémiques (psychotropes, antihistaminiques et bêtabloquants), ou d'un traumatisme des fibres nerveuses de nature chirurgicale (kératoplastie, kératotomie radiaire, incision limbique de chirurgie de cataracte) ou non chirurgicale (tumeur, herpès, zona).

Le LASIK et la kératotomie photoréfractive sont des causes communes d'œil sec. Une diminution de la sensibilité cornéenne, de la production lacrymale et de la vitesse de clignement dans les 6 à 18 mois qui suivent une chirurgie réfractive est habituelle. Ce phénomène de sécheresse est augmenté dans le LASIK par la découpe du capot et les lésions des branches des nerfs ciliaires longs créées. Les charnières nasales préserveraient plus l'innervation cornéenne que les charnières supérieures [5].

- Les pathologies de la surface oculaire comme les conjonctivites allergiques chroniques, la kératoconjonctivite virale, le trachome, la pemphigoïde oculaire cicatricielle, le syndrome de Stevens-Johnson, les brûlures de la surface oculaire altèrent la sécrétion lacrymale.
- La kératoconjonctivite sèche dégénérative est la cause la plus fréquente de pathogénie non élucidée et multifactorielle (dégénérative, inflammatoire, hormonale), touchant plus de 10 % de la population âgée de plus de 60 ans.

L'importance des facteurs hormonaux dans le syndrome sec – estrogènes (sécheresse oculaire et ménopause) et androgènes (rôle immunosuppresseur et synthèse lipidique) [6] – est de plus en plus soulignée. La supplémentation en estrogènes n'a pas montré d'effet bénéfique sur la sécheresse oculaire.

Insuffisance lacrymale

liée au syndrome de Gougerot-Sjögren

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est caractérisé par l'association d'un syndrome sec prédominant aux niveaux oculaire et buccal et de manifestations extraglandulaires [7].

C'est une maladie auto-immune, caractérisée par une infiltration lympho-plasmocytaire en amas des glandes salivaires accessoires et par la présence d'anticorps anti-SSA et anti-SSB.

La sécheresse oculaire est quasi constante dans le syndrome (90%), et est l'une des plus sévères.

C'est une kératoconjonctivite sévère, pouvant prendre un aspect "disséqué", volontiers associée à des filaments de débris muqueux et épithéliaux (figure 2). Exceptionnellement, des manifestations extra-cornéo-conjonctivales peuvent être observées (altération du champ visuel, trouble de l'oculomotricité, nystagmus, ptosis, neuropathie, choroïdopathie, vascularite et hémorragies rétinienne).

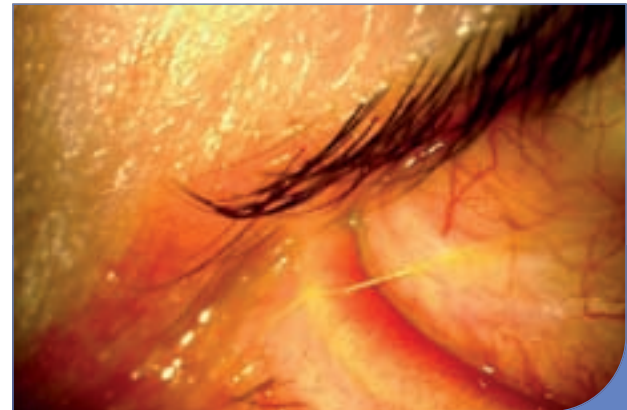


Figure 2. Filaments muqueux retrouvés dans la sécheresse oculaire liée au syndrome de Gougerot-Sjögren.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est primitif ou secondaire à une maladie immunitaire, notamment la polyarthrite rhumatoïde. À noter que la forme primitive présente un syndrome sec plus sévère et que l'évolution de la forme secondaire suit celle de la maladie causale, avec la possibilité d'une quasi-normalisation de la fonction lacrymale.

► Œil sec par excès d'évaporation

- Certains environnements favorisent l'évaporation des larmes, comme l'altitude, la sécheresse, la chaleur extrême et la climatisation.

- Le dysfonctionnement des glandes de Meibomius et les blépharites entraînent une altération de la couche lipidique du film lacrymal, alors incapable de lutter contre l'évaporation des larmes, des phénomènes inflammatoires locaux et une colonisation microbienne.



- L'exposition excessive de la surface oculaire augmente l'évaporation des larmes et peut être liée à une atteinte palpébrale mécanique, neurologique (diminution du clignement, malocclusion).
- La dysthyroïdie favorise l'évaporation des larmes par une trop grande exposition de la surface oculaire, due à la rétraction palpébrale associée à l'exophtalmie.

La pathogénie de la sécheresse oculaire est multifactorielle (immunologique, hormonale, neurologique, etc.). Une cascade inflammatoire est déclenchée par l'hyperosmolarité et le déficit hormonal en androgènes (8). Une augmentation de la mort cellulaire programmée, l'apoptose – par augmentation de l'antigène d'apoptose FAS et diminution d'antiapoptose Bcl2 – protège les lymphocytes et altère les cellules des acini glandulaires.

Diagnostic

Signes fonctionnels

L'interrogatoire minutieux permet de préciser l'ancienneté, l'évolution et la sévérité des symptômes.

Les signes fonctionnels correspondent à divers types d'inconfort oculaire : sensation de corps étranger, sécheresse, brûlure, picotement, fatigue oculaire et parfois prurit, sécrétion, rougeur, photophobie et trouble visuel intermittent.

Des questionnaires précisent la sévérité des symptômes et évaluent l'efficacité des traitements. Parmi les tests les plus utilisés, citons le questionnaire de McMonnies et le questionnaire OSDI (*Ocular Surface Disease Index*).

Cependant, le diagnostic d'œil sec n'est pas toujours simple. Il n'existe pas de symptômes spécifiques, et aucune corrélation entre l'intensité de la plainte et les lésions objectives n'a pu être établie.

On recherchera une accentuation des symptômes au cours de la journée ou au réveil, des facteurs aggravants habituels (climatisation, air sec et chaud, fumée de cigarettes, travail sur écran, conduite, lecture). L'absence de larmes est un signe de gravité (à l'épluchure des oignons, en situation émotionnelle). La sécheresse buccale associée doit être notée. Cet interrogatoire recherchera tout antécédent ou prise médicamenteuse pouvant expliquer la sécheresse oculaire.

Examen clinique

- L'analyse des paupières recherche une blépharite, une rosacée, une malposition et une anomalie des cils. L'analyse de la sécrétion meibomienne est systématique (couleur, consistance, obstruction, chalazion).
- La conjonctive peut présenter une hyperhémie à quantifier (score de McMonnies).

• Une kératoconjonctivite est recherchée, notamment dans la fente palpébrale, plus facilement analysable par les colorants vitaux. L'aspect de kératite filamenteuse doit être noté.

• L'hypoesthésie associée favorise les infections cornéennes déjà accrues par la diminution du renouvellement des larmes et la dessiccation de la surface.

• Une kératinisation de la surface doit faire rechercher un déficit en vitamine A.

Méthodes d'exploration

Citons les méthodes d'exploration qualitatives et quantitatives permettant d'étayer le diagnostic de syndrome sec oculaire.

• L'inspection du ménisque lacrymal est normalement de 0,5 mm entre le bord de la paupière inférieure et la conjonctive bulbaire.

• La fluorescéine met en évidence les altérations épithéliales (kératite ponctuée superficielle, ulcère). L'importance de la kératite donne un bon reflet de la sévérité de la sécheresse. La cotation d'Oxford permet d'évaluer l'atteinte épithéliale de la cornée et de la conjonctive.

• La coloration au rose bengale et au vert de lissamine donne le reflet du déficit en mucus du film lacrymal. L'imprégnation au rose bengale est cotée par le test de Van Bijsterveld (9). Un résultat supérieur ou égal à 4 constitue un des critères du syndrome de Gougerot-Sjögren. Une modification récente de cette classification a été faite par Lemp (10).

• Le *break-up time* (BUT) est la mesure entre l'ouverture palpébrale et la première rupture du film lacrymal, reflet de l'évaporation lacrymale. Il est normalement supérieur à 10 secondes.

• Le Tearscope® permet une évaluation qualitative et semi-quantitative de la couche lipidique (11).

• Le test de Schirmer quantifie le déficit de la production lacrymale de base et de la production réflexe sans anesthésie, normalement supérieur ou égal à 10 mm en 5 minutes : inférieur à 5 mm, c'est un des critères du syndrome de Gougerot-Sjögren. Sous anesthésie, ce test n'est que le reflet du larmolement basal. La mesure de la sécrétion réflexe à une stimulation nasale est évocatrice d'un syndrome de Gougerot-Sjögren si elle est inférieure à 10 mm (12).

• Le test au fil imprégné de rouge phénol (FRP) permet un examen plus court (15 secondes) et donc moins inconfortable que le Schirmer, avec une normale à plus de 10 mm (13).

• La clairance des larmes. Normalement, si l'on instille 0,5 µl de fluorescéine, celle-ci n'est plus détectable après 20 mn sur un Schirmer. Le *Tear Clearance Rate* (TCR) mesure l'imprégnation par la fluorescéine d'une bandelette de Schirmer à

5 mn de l'instillation. Le *Tear Function Index* (TFI) est le rapport entre la clairance et la production de larmes, très évocateur d'un syndrome de Gougerot-Sjögren si inférieur à 34, et d'un syndrome sec si inférieur à 96 (14).

- Le dosage lacrymal de lysozyme et de lactoferrine met en évidence un déficit de la production lacrymale, s'il y a diminution de la concentration de ces deux molécules.
- L'osmolarité lacrymale, normalement de $302 \pm 6,3$ mOsm/l, évoque un syndrome sec lorsque son dosage dépasse 312 mOsmol/l.
- La meibométrie fait l'analyse de la production lipidique, et la meibographie, celle des glandes.
- L'anesthésiomètre de Cochet-Bonnet permet une mesure précise de la sensibilité cornéenne.
- La topographie cornéenne et l'aberrométrie permettent d'analyser l'influence de l'atteinte lacrymale sur la qualité de vision.
- Les biopsies conjonctivale et lacrymale agressives sont remplacées par celles des glandes salivaires accessoires pour le diagnostic de Gougerot-Sjögren.
- Les empreintes conjonctivales, non invasives, évaluent les modifications de l'épithélium conjonctival.
- La recherche d'anticorps plasmatiques (facteur rhumatoïde, anticorps anticitrullines, anti-SSA et SSB) est systématiquement demandée si l'on suspecte une pathologie auto-immune associée.

On va du test le moins invasif au plus invasif pour limiter l'influence d'un test sur l'autre. La manipulation palpébrale (éversion, pression) sera mieux réalisée en fin d'examen.

Traitement

La prise en charge thérapeutique de l'œil sec nécessite fréquemment l'essai de plusieurs combinaisons thérapeutiques avant de soulager le patient. Un médecin rassurant et à l'écoute est indispensable. Un traitement étiologique est systématiquement à envisager si cela est possible (avec arrêt des médicaments en cause si possible). La plupart des traitements symptomatiques s'effectuent par substitution (substituts lacrymaux), par limitation de l'évaporation (massage des paupières, humidificateur), ou par limitation de l'élimination lacrymale (obturateur méatique).

Mesures générales et prévention

Il faut prévenir les patients des facteurs favorisant l'œil sec, comme les milieux climatisés, le tabac, l'allergie, certains médicaments, le travail sur écran (etc.) afin de diminuer ou d'éviter ces situations.

Les soins quotidiens des paupières par la chaleur permettent de combattre les dysfonctionnements meibomiens.

Les humidificateurs et les lunettes à chambre humide diminuent l'évaporation des larmes.

Substituts lacrymaux

Une large gamme de substituts lacrymaux est actuellement sur le marché sous différentes formes (unidoses, flacons, gouttes, gels).

Ces substituts vont du sérum physiologique à l'acide hyaluronique, en passant par les dérivés polyvinyliques, des polymères hydrophiles et les carbomères (15).

De par leur composition, leur viscosité et leur temps de résistance sur la cornée sont variables.

La satisfaction d'un patient face à un substitut est fonction du confort subjectif apporté et de ses attentes personnelles (moins visqueux, trop coûteux, moins d'instillations, type de conditionnement et facilité de manipulation).

Les substituts lacrymaux sont un traitement à long terme d'une maladie chronique ; les substituts sans conservateurs doivent donc toujours être favorisés pour éviter toute toxicité contre la surface oculaire à terme.

Occlusion méatique

L'occlusion temporaire ou définitive des voies naturelles d'élimination des larmes permet d'augmenter la quantité de celles-ci. La méthode la plus utilisée est la pose de bouchons méatiques en silicone au niveau des méats lacrymaux inférieurs et parfois supérieurs.

Cette occlusion permet la prise en charge de syndromes secs modérés à sévères insuffisamment soulagés par les substituts lacrymaux (15).

Cicatrisants

Leur utilisation est justifiée en cas de complication cornéenne (kératite). Citons par exemple la pommade vitamine A, l'acétylcystéine (Genac[®], Euronac[®]).

Le sérum autologue est également utilisé ; il apporte des facteurs de croissance essentiels à la cicatrisation de l'épithélium (16). Sa préparation et sa conservation particulières limitent son utilisation dans les formes sévères et compliquées, notamment dans les ulcères cornéens.

Sécrétagogues

Ils stimulent la sécrétion lacrymale et salivaire si un reliquat glandulaire fonctionnel est présent.

La pilocarpine orale (Salagen[®]) et la cevimeline (Evoxac[®]) sont des agonistes cholinergiques muscariniques approuvés dans



le traitement de la sécheresse buccale, qui stimulent aussi la sécrétion lacrymale [17].

Tétracyclines

Dans les dysfonctionnements des glandes de Meibomus de la rosacée oculaire, une cure de tétracycline orale (en l'absence de contre-indication et d'exposition solaire) est le traitement de référence, en association avec l'hygiène des paupières [15].

Traitement étiologique et anti-inflammatoire

Dans la physiopathologie de la sécheresse oculaire, un cercle vicieux inflammatoire s'installe, entretenu par la sécheresse.

► Les anti-inflammatoires

L'utilisation de corticoïdes locaux est possible dans les cas d'exacerbation des symptômes, mais elle doit rester courte et occasionnelle de par sa iatrogénie (glaucome, cataracte).

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens locaux n'est pas consensuelle. Des études montrent leur efficacité sur les symptômes et la kératite filamenteuse du syndrome de Gougerot-Sjögren [18]. L'instauration d'un tel traitement nécessite une surveillance médicale attentive en raison d'un risque d'érosion cornéenne, voire d'ulcère et de perforation (diminution de la sensibilité cornéenne sous traitement).

► La ciclosporine A à 0,05% ou 0,1%

Ce traitement agit sur les mécanismes physiopathologiques du syndrome sec (inflammation, apoptose de la surface oculaire). L'utilisation de la ciclosporine dans les syndromes secs sévères permet une amélioration des symptômes et du test de Schirmer ainsi qu'une diminution de l'imprégnation des colorants vitaux [19].

Hormonothérapie

L'utilisation d'androgènes topiques est en cours d'étude. Ceux-ci ont une activité trophique, immunosuppressive, anti-apoptotique et anti-inflammatoire, et régulent la phase lipidique des larmes.

Apport nutritionnel

Les antioxydants et les acides gras polyinsaturés, intervenant dans les mécanismes inflammatoires et le stress oxydatif, ont leur place dans le traitement de la sécheresse oculaire.

Une supplémentation alimentaire en acides gras polyinsaturés (oméga 3 et 6) pourrait diminuer la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

Les oméga 6 favorisent la formation d'agents pro-inflammatoires (prostaglandine E2 et leucotriène B4), tandis que les oméga 3 ont un effet anti-inflammatoire (PG E3). Cette balance entre les oméga 6 et 3 module l'inflammation, notamment au niveau oculaire.

Dans notre société, actuellement, il y a un déséquilibre du rapport oméga 6/oméga 3, avec un apport excessif en oméga 6

par rapport aux oméga 3 (10/1). Le rapport oméga 6/oméga 3 recommandé est de 5/1 (5 fois plus d'oméga 6 que 3) [20].

Les prostaglandines E1 sont des agents stimulant la production de la phase aqueuse des larmes [21]. Elles dérivent des oméga 6 lorsque le rapport oméga 6/oméga 3 est inférieur à 5.

De nombreuses molécules substitutives nutritionnelles sont présentes sur le marché, mais leur efficacité n'a pas été confirmée par de vastes études randomisées.

Conclusion

La sécheresse oculaire est une pathologie potentiellement invalidante, voire très invalidante pour les patients. Elle nécessite une prise en charge adaptée. Les progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la sécheresse oculaire ont permis et permettront des avancées considérables en matière de traitement. **■**

Références bibliographiques

1. Fajnkuchen F, Sarda V, Chaine G. *Ophthalmologie*. Paris: Masson, 2008.
2. Liotet S, Van Bijsterveld OP, Bletry O, Chomette G, Moulias R, Arrata M. *L'œil sec. Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie*. Paris: Masson, 1987.
3. Lozato PA, Pisella PJ, Baudouin C. *J Fr Ophthalmol* 2001;24:643-58.
4. Prydal JI, Artal P, Woon H, Campbell FW. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:2006-11.
5. Fajnkuchen F. *Lasik et syndrome sec*. In: Gatinel D, Hoang-Xuan T. *Le Lasik: de la théorie à la pratique*. Paris: Elsevier, 2003;300-1.
6. Mathers WD, Stovall D, Lane JA, Zimmerman MB, Johnson S. *Cornea* 1998;17:353-8.
7. Fajnkuchen F. *Médecine Thérapeutique* 2002;8:257-65.
8. Azzarolo AM, Wood RL, Mircheff AK et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:592-602.
9. Van Bijsterveld OP. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10-4.
10. Lemp MA. *Cornea* 1999;18:625-32.
11. Ounnoughene Y, Benhatchi N, Agboke J, Beauchet A, Baudouin C. *J Fr Ophthalmol* 2006;29:476-84.
12. Tsubota K. *Am J Ophthalmol* 1991;111:106-8.
13. Saleh TA, McDermott B, Bates AK, Ewings P. *Eye* 2006;20:913-5.
14. Macri A, Rolando M, Pflugfelder S. *Ophthalmology* 2000;107:1338-43.
15. Calonge M. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl. 2):227-39.
16. Kojima T, Ishida R, Dogru M et al. *Am J Ophthalmol* 2005;139:242-6.
17. Ono M, Takamura E, Shinozaki K et al. *Am J Ophthalmol* 2004;138:6-17.
18. Aragona P, Stilo A, Ferreri F, Mobrioni M. *Eye* 2005;19:535-9.
19. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. *Ophthalmology* 2000; 107:631-9.
20. Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. *Am J Clin Nutr* 2005;82:887-93.
21. Creuzot Garcher C. *Implications des facteurs nutritionnels au cours de la sécheresse oculaire*. In "Micronutrition et œil en pratique: les bases". Bausch et Lomb, 2005:164-87.