



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre :

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

-

**LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE L'OEIL SEC À L'OFFICINE**

Présenté par Tamila EKHIKHANOVA

Soutenu le 28 novembre 2023 devant le jury constitué de

M. Pascal WEHRLÉ, Président et Directeur de thèse  
M. Jérôme TERRAND, Maître de conférence, membre du jury  
Mme. Ikrame ABIDINE, Pharmacien d'officine, membre du jury

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg



<b>Doyen</b>	Esther KELLENBERGER
<b>Directeurs adjoints</b>	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
<b>Directeur adjoint étudiant</b>	Léo FERREIRA-MOURIAUX

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### Professeurs :

Philippe BOUCHER	Physiologie
Nathalie BOULANGER	Parasitologie
Line BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal DIDIER	Biophotonique
Saïd ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie GEOFFROY	Microbiologie
Philippe GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric MARCHIONI	Chimie analytique
Francis MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves PABST	Droit Economie pharm.
Françoise PONS	Toxicologie
Valérie SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence TOTI	Pharmacologie
Thierry VANDAMME	Biogalénique
Catherine VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal WEHRLÉ	Pharmacie galénique

### Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc LESSINGER	Biochimie
Bruno MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

### Enseignants contractuels

Alexandra CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

### Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha BATOOL	Biochimie
Martine BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa BOMBARDA	Biophysique
Aurélie BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne CASSET	Toxicologie
Thierry CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia LORDEL	Chimie analytique
Clarisse MAECHLING	Chimie physique
Rachel MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa MEHADJI	Chimie
Nathalie NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie PERROTEY	Parasitologie
Romain PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice RASSAM	Microbiologie
Eléonore REAL	Biochimie
Andreas REISCH	Biophysique
Ludivine RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole RONZANI	Toxicologie
Emilie SICK	Pharmacologie
Yaouba SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme TERRAND	Physiopathologie
Nassera TOUNSI	Chimie physique
Aurélie URBAIN	Pharmacognosie
Bruno VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria ZENIOU	Chimiogénomique

### Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET	Parasitologie
Nelly ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

### Assistant hospitalier universitaire

Damien REITA	Biochimie
--------------	-----------

# SERMENT DE GALIEN

## JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

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

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

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.



## REMERCIEMENTS

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude...*

Envers **mes parents Mourad et Louise,**

pour votre soutien indéfectible tout au long de mon parcours académique. Votre amour, vos encouragements et votre croyance en mes capacités ont été une source inestimable de motivation et de force pour moi. Merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À **mon fils bien-aimé Imran,**

qui a été ma principale source d'inspiration et de motivation, je te dédie ce travail. Ta présence dans ma vie m'a rappelé constamment l'importance de la persévérance et du dépassement de soi. Chacun de mes succès est le reflet de ton influence positive dans ma vie.

À **mes chers frères Islam, Chamil et Achmed,**

je tiens à vous remercier pour votre soutien moral et votre compréhension pendant toutes ces années. Merci pour votre aide constante et votre disponibilité.

Un **remerciement spécial à Fadimé et Natyra,**

qui sont bien plus que des amies, mes sœurs de cœur, vous avez été là pour me soutenir, me tirer vers le haut et me rappeler que rien n'est impossible lorsque l'on croit en soi. Votre soutien inébranlable, votre présence réconfortante et votre confiance en moi ont été des piliers sur lesquels j'ai pu compter tout au long de ce parcours. Je suis infiniment reconnaissante de vous avoir dans ma vie.

Mes proches et amies de longue date (**Aman, Anastasia, Asset, Bella, Cécile, Chloé, Feria, Figen, Imanne K, Imane L, Margo, Priscilia**), ainsi que mes (meilleures) collègues de travail (**Claire, Ouarda, Sirin**), qui ont également joué un rôle essentiel dans ce parcours.

Je vous suis profondément reconnaissante pour votre amour, votre soutien et votre compréhension tout au long de ces études exigeantes. Merci d'avoir toujours été là pour moi et d'avoir apporté de la lumière à chaque épreuve difficile de ma vie.

*Je vous aime du plus profond de mon cœur.  
Vous êtes des trésors inestimables, merci pour tout.*

**À l'attention du jury,**

je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Je vous adresse toute ma reconnaissance et vous témoigne ma plus haute considération. Votre soutien, votre expertise et vos précieux conseils ont été d'une importance cruciale pour l'achèvement de cette thèse. Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour votre soutien et votre contribution à ma formation en pharmacie.

**M. WEHRLÉ Pascal**, je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour avoir accepté d'encadrer ma thèse et de m'avoir guidé jusqu'à son achèvement. Merci également pour votre rigueur et votre dévouement à l'excellence dans l'enseignement qui ont été une source constante de motivation tout au long de mon parcours académique.

**M. TERRAND Jérôme**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Vos connaissances et votre contribution en tant que membre de ce jury sont inestimables pour la réussite de ce travail.

**Mme ABIDINE Ikrame**, je te remercie profondément pour ta participation dans l'encadrement de ma thèse. Sans toi, cette réalisation n'aurait pas été possible. Merci pour ton temps et tes précieux conseils. Je suis profondément reconnaissante de t'avoir à mes côtés.

**Mme WEHRLÉ Caroline**, qui devait initialement diriger cette thèse, je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements pour votre générosité, merci de nous avoir transmis vos connaissances et partagé vos expériences à l'officine qui ont enrichi nos cours. Vous avez eu un impact important sur ma vision professionnelle en mettant en lumière le rôle essentiel du pharmacien dans le parcours de soins du patient. Vos cours m'ont inspiré à comprendre l'impact humain de notre profession.



# TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>4</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>10</b>
<b>II. LE SYSTÈME LACRYMAL .....</b>	<b>11</b>
A. LES PAUPIERES.....	11
B. LA SURFACE OCULAIRE .....	13
1. <i>La conjonctive</i> .....	13
2. <i>La cornée</i> .....	14
3. <i>Les glandes lacrymales</i> .....	15
4. <i>Les glandes lacrymales accessoires</i> .....	18
5. <i>Composition du film lacrymal</i> .....	21
C. MECANISMES DE REGULATION DU FILM LACRYMAL.....	22
1. <i>Neuro-régulation</i> .....	22
2. <i>Régulation hormonale</i> .....	24
3. <i>Facteur environnemental</i> .....	24
<b>III. LE SYNDROME DE L'OEIL SEC .....</b>	<b>26</b>
A. DEFINITION .....	26
B. ÉPIDEMIOLOGIE .....	26
C. LES SYMPTOMES COURANTS DE LA SECHERESSE OCULAIRE.....	27
D. APPROCHE DIAGNOSTIQUE .....	28
1. <i>Interrogatoire</i> .....	29
2. <i>Examen clinique</i> .....	29
E. CLASSIFICATIONS ETIOLOGIQUES DU SYNDROME DE L'OEIL SEC .....	32
1. <i>La sécheresse oculaire par hyposécrétion lacrymale</i> .....	35
2. <i>La sécheresse oculaire par instabilité lacrymale</i> .....	39
F. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES .....	45
G. FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES A L'OEIL SEC .....	47
<b>IV. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE.....</b>	<b>52</b>
A. LES TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS.....	52
1. <i>Les différentes classes thérapeutiques</i> .....	53
B. LES DIFFERENTS EFFETS DES SUBSTITUTS LACRYMAUX .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
C. LES TRAITEMENTS PAR VOIE SYSTEMIQUE .....	71
1. <i>Les sécrétagogues</i> .....	71
2. <i>Les antibiotiques par voie générale</i> .....	71
3. <i>Alimentation et hygiène de vie</i> .....	72
D. LES TRAITEMENTS PHYSIQUES .....	72
1. <i>Occlusion des points lacrymaux</i> .....	72
2. <i>Neurostimulateur lacrymal intranasal (Oculeve intranasal tear neurostimulator)</i> .....	73
3. <i>Les lunettes à chambre humide</i> .....	73
4. <i>Hygiène et réchauffement des paupières</i> .....	74
E. LA PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE .....	75
1. <i>Conseils associés face à une demande spontanée</i> .....	76
2. <i>Conseils associés à l'ordonnance</i> .....	78
<b>V. CONCLUSION .....</b>	<b>81</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>82</b>

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **ALA** : Acide alpha-linolénique
- **BAK** : Chlorure de benzalkonium
- **BDES** : Beaver Dam Eye Study
- **BGSA** : Biopsie des glandes salivaires accessoires
- **BUT** : *Break-Up Time* - Temps de rupture du film lacrymal
- **CMC** : Carboxyméthylcellulose
- **DEQ** : Dry Eye Questionnaire
- **DEWS** : Dry Eye WorkShop
- **DICC** : *Drug Induced Cicatrizing Conjunctivitis* – Conjonctivite cicatrisante induite par un médicament
- **DGM** : Dysfonctionnement des glandes de Meibomius
- **DHA** : Docosahexaénoïque
- **DM** : Dispositif medical
- **EPA** : Acide eicosapentaénoïque
- **FDA** : *Food and Drug Administration* – Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **HP-Guar** : Hydroxypropyl-guar
- **HPMC** : HydroxyPropylMéthylCellulose
- **HS** : Hyaluronate de sodium
- **ITN** : *Oculeve intranasal tear neurostimulator* - Neurostimulateur lacrymal intranasal
- **KCS** : Kérato-conjonctivite sèche
- **LASIK** : *Laser in-situ Keratomileusis* - Kératomileusis par laser in situ
- **MAG** : Médicaments anti-glaucomeux
- **MAI** : Maladies auto-immunes
- **MMP** : Métalloprotéases matricielles
- **MMPs** : synthèse de métalloprotéases matricielles
- **OSDI** : Ocular Surface Disease Index
- **PEG** : Polyéthylène glycol
- **PLA2** : Phospholipase A2
- **PRGF** : Plasma riche en facteurs de croissance
- **PRP** : Plasma riche en plaquettes
- **PVA** : Alcool polyvinylique
- **PVP** : Polyvinylpyrrolidone
- **SFAs** : Alcanes semi-fluorés spécifiques

- **SGS** : Syndrome de Gougerot-Sjögren
- **SMILE** : *Small Incision Lenticule Extraction* – Extraction de lentille par petite incision
- **SMR** : Service Médical Rendu
- **SNC** : Système nerveux central
- **TFOS** : Tear Film & Ocular Surface Society
- **THS** : Traitements hormonaux de substitution
- **TNF- $\alpha$**  : *Tumor Necrosis Factor alpha* – Facteur de nécrose tumorale alpha
- **UFL** : Unité fonctionnelle lacrymale

# LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 - Les voies lacrymales par Emmanuel ORION	11
Figure 2 - Les trois glandes des paupières	12
Figure 3 - Vue sagittale de l'oeil : les muscles principaux des paupières	12
Figure 4 - La surface oculaire	13
Figure 5 - Les différentes régions de la conjonctive	14
Figure 6 - Les voies lacrymales	15
Figure 7 - Les glandes lacrymales	16
Figure 8 - Aspect histologique de la glande lacrymale	17
Figure 9 - Arc réflexe des glandes lacrymales	18
Figure 10 - Anatomie des glandes sébacées de l'oeil	19
Figure 11 - Anatomie des glandes lacrymales	20
Figure 12 - Structure du film lacrymal	21
Figure 13 - Arc réflexe des glandes lacrymales	23
Figure 14 - Réalisation d'un test de Schirmer	30
Figure 15 - Observation clinique de la rupture du film lacrymal	30
Figure 16 - Classification de la sécheresse oculaire par Lemp	33
Figure 17 - Classification de la sécheresse oculaire de DEWS	34
Figure 18 - L'appareil lacrymal	36
Figure 19 - Les effets de l'utilisation chronique de collyres anti-glaucomeux	39
Figure 20 - Cultures cellulaires de conjonctive qui révèlent la cytotoxicité du BAK	44
Figure 21 - Physiopathologie du cercle vicieux de la sécheresse oculaire	47
Figure 22 - Les deux techniques de chirurgie réfractive SMILE et LASIK	50
Figure 23 - Les différents substituts lacrymaux en fonction de leur viscosité	62
Figure 24 - L'émulsion cationique et son action sur les trois couches du film lacrymal	66
Figure 25 - Lunettes avec coques rigides surmesure et avec jupes en silicone de la marque Ziena	74
Figure 26 - LipiFlow Le nouveau traitement à pulsation thermique	75
Figure 27 - Les étapes à suivre pour l'instillation d'un collyre	79
Tableau 1 - Spécialités pharmaceutiques à base de chlorure de sodium	54
Tableau 2 - Spécialités pharmaceutiques à base de dérivés polyvinyliques	55
Tableau 3 - Spécialités pharmaceutiques à base de dérivés cellulosiques	56
Tableau 4 - Spécialités pharmaceutiques à base de carbomères	58
Tableau 5 - Spécialités pharmaceutiques à base de hyaluronate de sodium	60
Tableau 6 - Spécialités pharmaceutiques à base de HP-Guar	63
Tableau 7 - Spécialités pharmaceutiques à base d'émulsion lipidique	65
Tableau 8 - Les collyres osmorégulateurs	68
Tableau 9 - Fiche produit de Hylo lipid	69
Annexe 1 - Questionnaire OSDI	91
Annexe 2 - Questionnaire DEQ5	93

# I. INTRODUCTION

Le **syndrome de l'œil sec**, également appelé **sécheresse oculaire**, est une pathologie chronique inflammatoire liée à la **diminution** de la production des larmes ou à une **évaporation excessive** du film lacrymal. Près de **15%** des personnes âgées de **plus de 60 ans** sont touchées par la sécheresse des yeux. (Duprez, Traitements innovants dans la sécheresse oculaire : de la littérature et des études en cours, 2017)

C'est une pathologie qui est de **plus en plus fréquente** en raison, entre autres, de l'utilisation régulière et intensive des écrans. Le travail devant un écran est associé à une réduction de la fréquence de battement des paupières ce qui entraîne une diminution de l'humidification des yeux et donc une **sécheresse oculaire**.

C'est une affection qui présente des étiologies multiples, comme le **port de lentilles de contact**, les agents extérieurs tels que les **polluants**, les **allergènes** ou encore la prise de **médicaments systémiques**. (Ameli, 2021) Elle entraîne différents symptômes d'inconfort de l'œil tels que la **sensation de sable** dans les yeux, de **picotements**, de **démangeaisons**, de **brûlures** et de **sensibilité à la lumière**. C'est une maladie qui présente un impact **psychologique** important et des répercussions sur la qualité de vie des personnes concernées. C'est pourquoi il est important pour le pharmacien de bien comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ce trouble oculaire. Et dans le cadre de son exercice professionnel, le pharmacien doit être capable de délivrer les bons conseils au patient afin d'améliorer son quotidien et de l'aider à vivre avec sa pathologie.

## II. LE SYSTÈME LACRYMAL

### A. Les paupières

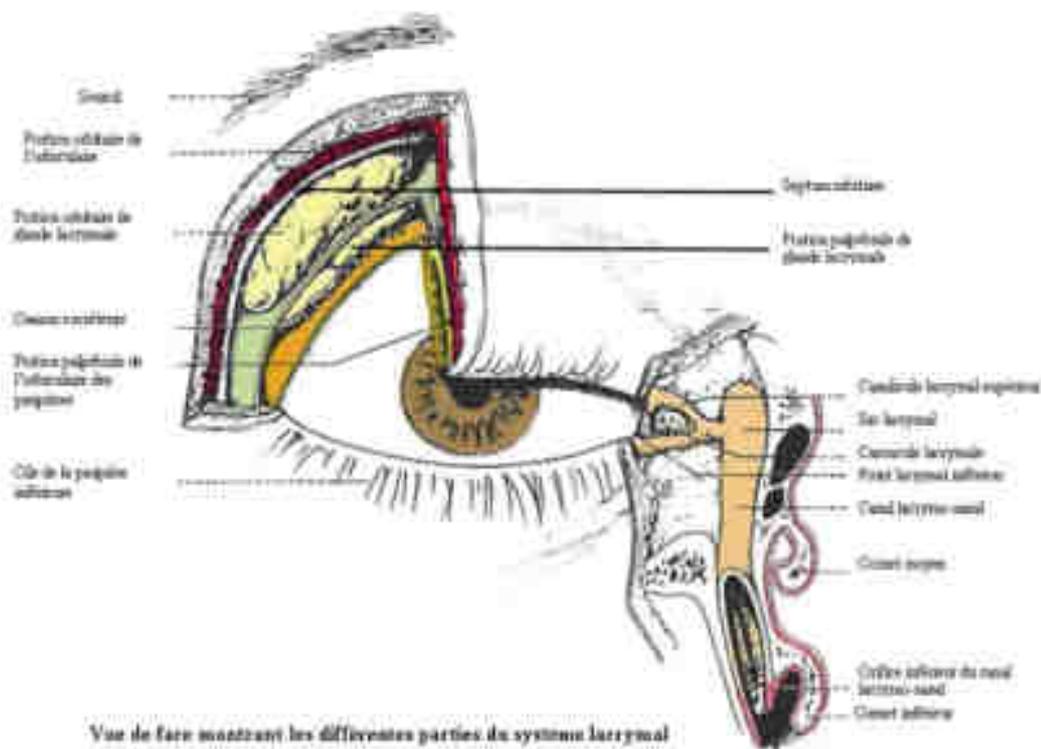


Figure 1 - Les voies lacrymales par Emmanuel ORION

Les **paupières, supérieures et inférieures**, sont des replis cutanés musculo-membraneux mobiles qui recouvrent partiellement ou totalement la partie antérieure du globe oculaire. Elles jouent un rôle physiologique essentiel en assurant la **protection du globe oculaire** contre les agents pathogènes extérieurs et en permettant le **drainage des sécrétions lacrymales** par leurs clignements réflexes. Grâce à leur fermeture, elles protègent les globes oculaires contre les traumatismes et la rétine en cas d'agression lumineuse, en particulier pendant le sommeil. Leur clignement favorise également la **vidange et l'étalement des larmes**.

Elles sont composées de différentes couches qui sont : la peau, le tissu sous-cutané, le muscle volontaire, le septum orbitaire, le tarse et la conjonctive. La peau des paupières est fine et élastique, elle est constituée d'une couche de tissu conjonctif blanc surnommé le **tarse palpébral**. Ce dernier sépare la peau et le muscle volontaire sous-jacent et contribue à la forme et au soutien de la paupière.

La partie antérieure des paupières est constituée d'un pli cutané (parallèle au bord libre), le **sillon orbito-palpébral**, qui divise la paupière en deux parties : une portion convexe dite **tarsale** ou **oculaire** localisée au niveau du bord libre du sillon et une portion déprimée dite **orbitaire** située entre la portion tarsale et le rebord orbitaire. (Bigey & Maïlys, Le rôle du pharmacien d'officine face aux pathologies oculaires)

Le bord libre des paupières correspond à la zone de transition entre la peau et la conjonctive. Il est ainsi planté de cils sur sa partie antérieure et est composé de glandes sébacées et sudoripares sur sa partie postérieure.

On retrouve également **trois types de glandes** sur le bord des paupières :

- les **glandes sébacées de Meibomius** qui participent à l'élaboration du film lacrymal en contribuant à la fabrication de sa couche lipidique
- les glandes de l'appareil cilié : les **glandes sébacées de Zeiss** et les **glandes sudoripares de Moll**.

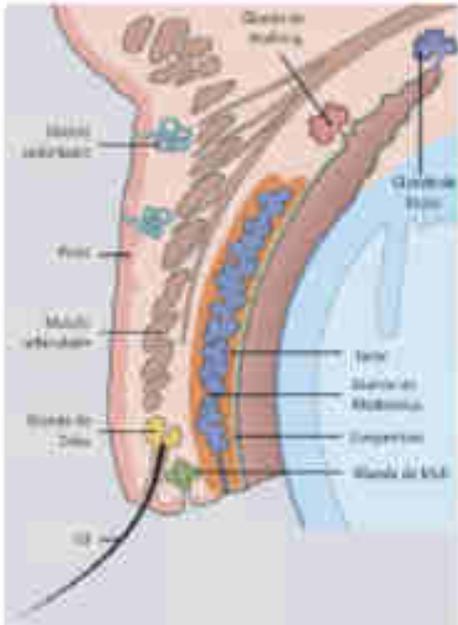


Figure 2 - Les trois glandes des paupières

Dans la partie nasale de chaque paupière on retrouve le **point lacrymal** des canalicules lacrymaux qui permet aux larmes de s'écouler. La face postérieure des paupières est recouverte par la conjonctive tarsale et se situe au contact du globe oculaire.

Les paupières supérieure et inférieure sont séparées l'une de l'autre par un espace que l'on appelle la **fente palpébrale**. Les bords libres mesurent entre 2,5 et 3 cm de longueur et présentent une épaisseur qui se situe entre 2 et 3 mm, ils délimitent la fente palpébrale. (Mellal, 2010)

La paupière supérieure va former avec la paupière inférieure deux angles : un angle interne appelé **canthus interne** et un angle externe, le **canthus externe**.

La paupière supérieure est plus mobile que la paupière inférieure. Elle recouvre totalement la cornée sur 1 à 2 mm lors de sa fermeture, tandis que la paupière inférieure affleure la cornée sans pour autant la recouvrir.

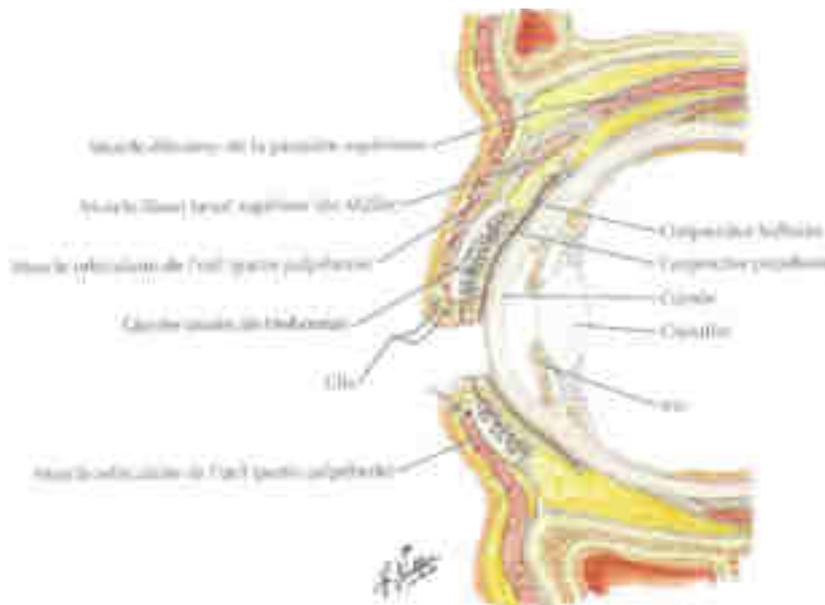


Figure 3 - Vue sagittale de l'oeil : les muscles principaux des paupières

On retrouve différents muscles à l'intérieur des paupières :

- le **muscle releveur** de la paupière supérieure qui assure l'ouverture des paupières et est innervé par le nerf III (nerf oculomoteur commun)
- le **muscle orbiculaire de l'œil**, innervé par le nerf VII (nerf facial) et qui assure la fermeture palpébrale
- le **muscle de Müller** innervé par le système sympathique et contribuant également au mouvement d'élévation de la paupière supérieure.

Les paupières sont animées par des clignements spontanés et rapides, en moyenne de 15 à 20 par minute et qui n'affectent pas la vision. (Mediris) Ce clignement physiologique permet de lubrifier continuellement la surface des yeux et grâce à la répartition homogène du film lacrymal sur la cornée en maintenant cette surface humide.

## B. La surface oculaire

La **surface oculaire** se compose du **film lacrymal**, de la **conjonctive**, du **limbe** et de la **cornée**. Le limbe représente la zone de jonction entre la cornée et la conjonctive. En recouvrant la partie la plus externe de l'œil, la surface oculaire se retrouve directement en contact avec le milieu extérieur. Grâce à la composition du film lacrymal, elle présente une protection **biologique** et **chimique** et constitue ainsi la **deuxième structure de protection** physique du globe oculaire.

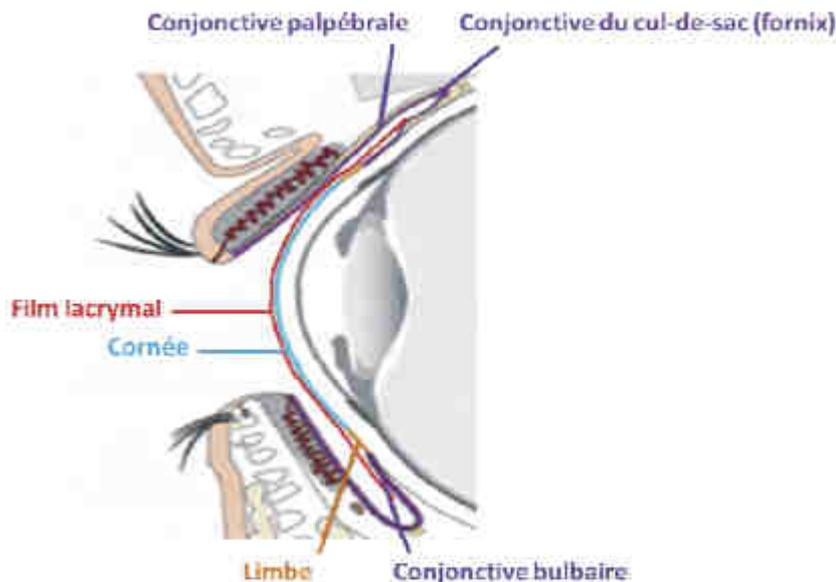


Figure 4 - La surface oculaire

### 1. La conjonctive

La **conjonctive** est une fine membrane muqueuse, très richement vascularisée et pluristratifiée qui tapisse la face interne des paupières et recouvre la surface antérieure du globe ainsi que toute la face postérieure des paupières avant d'atteindre la surface externe du globe oculaire, qui correspond à la **sclère**. Elle est reliée au globe oculaire au niveau de l'adhérence entre la sclère et la cornée.

C'est ainsi que se forme un sac conjonctival lors de la fermeture des paupières. Le rôle essentiel de la conjonctive repose sur la **sécrétion de mucus** afin de garantir la **lubrification** du bulbe de l'œil, la **stabilité** du film lacrymal et la **transparence** de la cornée. Elle possède un rôle de **protection** du bulbe oculaire et des paupières, car elle forme une **barrière physique** avec le milieu extérieur. Elle est également composée de cellules immunocompétentes et de cellules épithéliales impliquées dans les processus biologiques tels que l'inflammation et participe ainsi aux réactions inflammatoires et immunitaires. (Warcoin, 2016)

La conjonctive est un site privilégié pour la réponse aux agressions extérieures car il s'agit d'une région très **vascularisée** et **innervée**.

Elle se divise en trois régions :

- la **conjonctive palpébrale**
- la **conjonctive bulbaire**
- et les **culs-de-sac conjonctivaux**

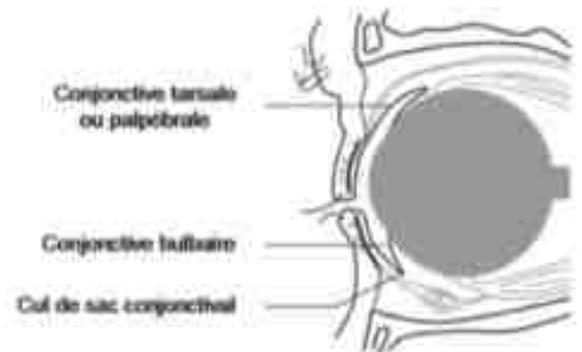


Figure 5 - Les différentes régions de la conjonctive

- La **conjonctive palpébrale** : qui est très vascularisée, recouvre les paupières et assure la continuité avec le revêtement cutané.
- La **conjonctive bulbaire** qui est fine et transparente, présente deux parties :
  - la partie **sclérale** qui va du cul-de-sac conjonctival au limbe
  - la partie **limbique** qui correspond à la jonction entre les épithéliums conjonctivaux et la cornée. Le limbe joue un rôle essentiel dans la **nutrition de la cornée** et dans le **renouvellement de l'épithélium cornéen** via son réservoir de cellules souches. Il contient également des **lymphocytes**, des **cellules de Langerhans** et des **polynucléaires** qui montrent son implication dans la réponse **inflammatoire et immunologique**.
- Les **culs-de-sac conjonctivaux** (ou **fornix**) désignent la zone de transition entre les conjonctives palpébrale et bulbaire.

## 2. La cornée

La **cornée** présente un rôle essentiel pour la vision car grâce à sa transparence, elle assure la **transmission** et la **réflexion de la lumière**. Elle possède une face antérieure recouverte par le film lacrymal et une face postérieure qui baigne dans l'humeur aqueuse de la chambre antérieure.

Elle est composée de **trois couches principales** qui sont (Cassette & Blomme Nicolas, 2012) :

- L'**épithélium cornéen** : qui est pavimenteux, stratifié, non kératinisé et directement au contact du film lacrymal. Il se divise en **trois couches** : une couche **superficielle**, **intermédiaire** et une **basale** appuyée sur la lame basale assurant le **renouvellement** des cellules épithéliales.
- Le **stroma cornéen** : qui représente **90% de l'épaisseur de la cornée** et qui possède un rôle essentiel dans la **stabilité de la cornée**. C'est une couche constituée de **matrice extracellulaire**, de **kératocytes** et de **fibres nerveuses**. Les quelques rares kératocytes présents au sein du stroma cornéen assurent le **maintien de l'intégrité** de la matrice via l'équilibre qui existe entre la synthèse et la dégradation de cette dernière et qui passe par la synthèse de métalloprotéases matricielles (MMPs) et de composants de la matrice.
- L'**endothélium cornéen** : qui est directement en contact avec l'humeur aqueuse de la chambre intérieure de l'œil et formé d'une monocouche de cellules endothéliales connectées entre elles via des jonctions lâches et des jonctions serrées. Il s'agit ainsi d'un tissu **perméable aux électrolytes**, à l'eau et aux **petites molécules** (acides aminés). Il régule ainsi l'**hydratation** du stroma cornéen.

Les cellules de la cornée sont essentiellement nourries par le **limbe** via sa voie vasculaire mais aussi en partie par les **larmes** (partie antérieure) et l'**humeur aqueuse** (partie postérieure).

### 3. Les glandes lacrymales

#### a) Anatomie



Figure 6 - Les voies lacrymales

Il existe **deux types de glandes lacrymales** : les glandes lacrymales **accessoires** et la glande lacrymale **principale**. La glande lacrymale **principale**, située dans la partie supérieure externe de la paupière, assure en grande partie, la **sécrétion des larmes** dites « **réflexes** ».

Elle est constituée de **cellules immunitaires** qui occupent l'espace interstitiel. Parmi elles, on retrouve les **lymphocytes B et T**, des **cellules dendritiques**, des **macrophages**, des **monocytes** et **mastocytes** qui participent à la **réaction inflammatoire** au niveau de la surface oculaire.



Figure 7 - Les glandes lacrymales

Il existe également des glandes lacrymales **accessoires**, qui se retrouvent quant à elles, sur le bord externe de la paupière supérieure. Le **chorion conjonctival** contient des glandes lacrymales accessoires appelées les **glandes de Krause** (40 environ) et **de Wolfring**, qui sont situées respectivement dans le tissu conjonctival profond du fornix supérieur, et le long des bords supérieur (2 à 5 glandes) et inférieur (1 à 3 glandes) des paupières. (Ferté Agathe, 2016)

Ces glandes lacrymales sont responsables de la **sécrétion lacrymale basale**.

Les **canalicules lacrymaux**, supérieur et inférieur, situés dans l'épaisseur du bord libre de la paupière, sont des conduits qui partent du coin interne de l'œil au niveau des points lacrymaux et permettent le **passage des larmes** des yeux vers le nez. Ils présentent chacun **deux portions** (verticale et horizontale) qui se réunissent en un canal d'union de 1 à 2 mm, qui se draine vers le sac lacrymal relié au canal lacrymo-nasal et aboutit dans les fosses nasales. (Dr. Jacomet, 2013)

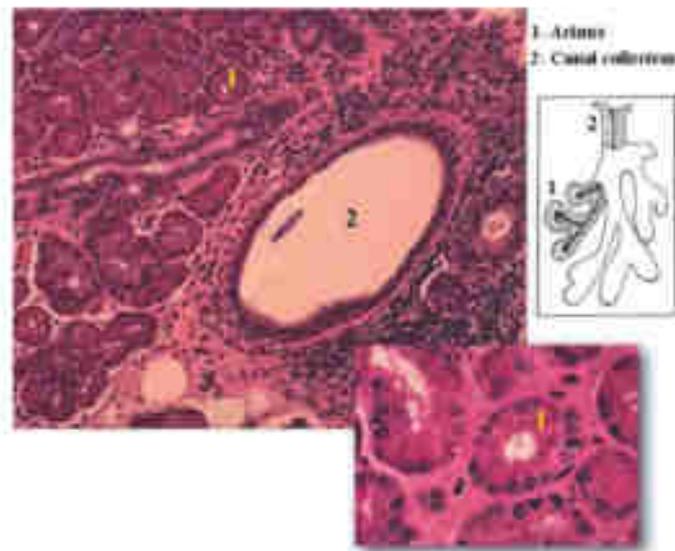
Enfin, **les larmes** sont composées **principalement d'eau à 98%** (COG, 2013) et **d'électrolytes**, mais aussi de glucose et de protéines. Elles permettent l'élaboration d'un film pré-cornéen en se disposant sur la surface cornéenne de l'œil, qu'on appelle le **film** ou le **liquide lacrymal**.

#### b) Histologie

Il existe **deux formes** de glandes lacrymales **accessoires** en fonction de leur type de sécrétion : **séreuse** ou **muqueuse**. (Pisella, Baudouin, & Hoang-Xuan, 2015)

Les **glandes de Meibomius** sont des glandes **sébacées palpébrales** qui participent à la sécrétion de la **couche lipidique superficielle** du film lacrymal. Elles sont responsables de la **sécrétion lipidique**. Les **glandes de Zeiss et de Moll** contribuent, quant à elles, à la composante **aqueuse** du film lacrymal. Les **glandes de Henlé** (aussi appelés cryptes de Henlé) et les **glandes de Manz** font partie des glandes **muqueuses**, constituées de cellules caliciformes qui permettent la sécrétion du **mucus** lacrymal. La glande lacrymale **principale** est une glande **séreuse**, de sécrétion mérocrine et de structure tubulo-acineuse avec des canaux excréteurs, divisée en deux lobes unis par leurs pôles postérieurs. Les lobes

sont eux-mêmes divisés en lobules formés de groupes d'acini. (Nouama, Les tumeurs épithéliales primitives de la glande lacrymale chez l'adulte, 2009). La combinaison de ces trois composantes (**lipidique, aqueuse et muqueuse**) forme le **film lacrymal** qui recouvre la surface oculaire pour le **protéger** et le **lubrifier**.



*Figure 8 - Aspect histologique de la glande lacrymale*

#### c) Innervation

Les glandes lacrymales sont principalement innervées par le **nerf lacrymal**, branche du rameau ophtalmique du nerf trijumeau. La glande lacrymale reçoit une innervation sensitive médiée par le nerf lacrymal provenant du **nerf ophtalmique de Willis (V1)**, mais également une innervation parasymphatique par le **nerf intermédiaire de Wisberg (VIIbis)** responsable de la sécrétion. Le **nerf facial (VII)** est responsable de l'innervation sécrétoire parasymphatique et se fait par le biais du **ganglion ptérygo-palatin**. Le **nerf zygomatique** contient les fibres post-ganglionnaires issues du **ganglion ptérygo-palatin** qu'il distribue au **nerf lacrymal** pour les sécrétions des glandes lacrymales.

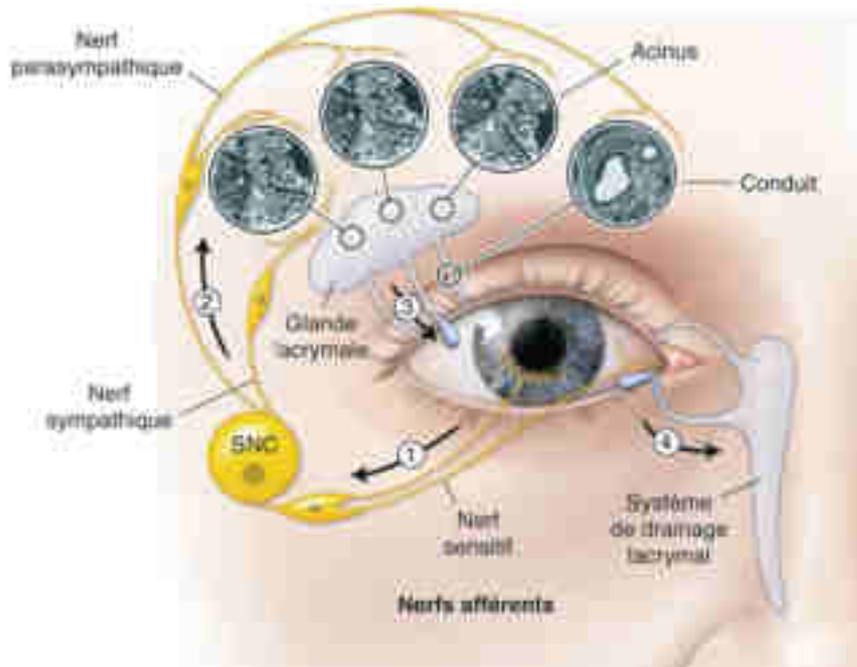


Figure 9 - Arc réflexe des glandes lacrymales

#### 4. Les glandes lacrymales accessoires

##### a) Les glandes sébacées

##### (1) Les glandes de Meibomius

Les **glandes de Meibomius** sont des glandes sébacées qui se situent dans l'épiderme des paupières supérieures (30 à 40 glandes) et inférieures (20 à 25 glandes). (S. Doan, et al.) Elles ont pour rôle de sécréter du **meibum** ou lipides meibomiens, un corps gras composé essentiellement de **triglycérides** formant la couche **superficielle lipidique** du film lacrymal. Une fois libéré, le meibum est ensuite réparti à la surface du film lacrymal. Le meibum est sécrété en grande partie par les glandes de Meibomius, mais aussi par les glandes associées aux follicules pileux des cils : de **Zeiss et de Moll**. Cette couche lipidique est primordiale car elle permet **d'éviter l'évaporation** de la couche **aqueuse**. La sécrétion de ces graisses permet de **lubrifier** la surface oculaire et de la maintenir humide et confortable. (Vulgaris médical, s.d.)

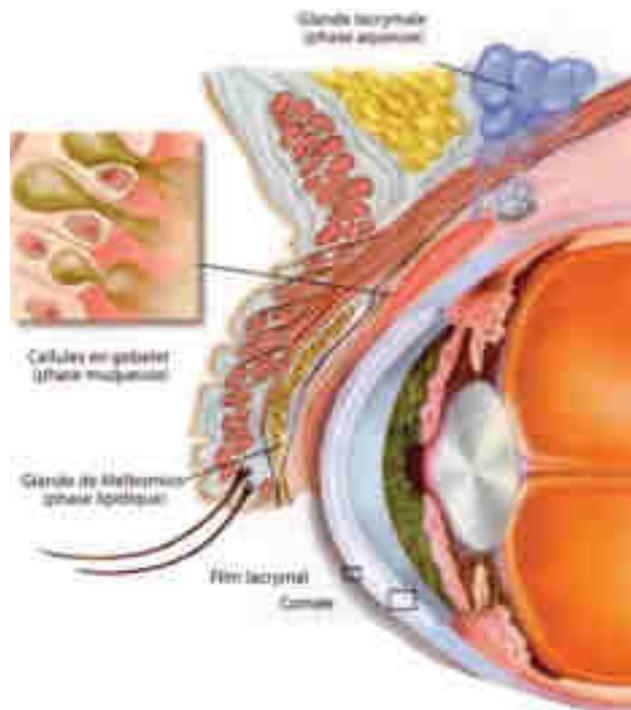


Figure 10 - Anatomie des glandes sébacées de l'oeil

Les **glandes de Meibomius** peuvent être affectées de différentes manières :

- Une **altération de la qualité** du meibum peut entraîner une **obstruction** de ces glandes et être à l'origine d'un **dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM)**, qui représente une cause fréquente de sécheresse oculaire.
- Une **production insuffisante** de meibum peut conduire à une **évaporation excessive** des larmes et une surface oculaire sèche et irritée.
- L'**occlusion** de la glande de Meibomius peut provoquer un **chalazion** ou un **orgelet** en cas d'occlusion infectieuse. (Garrity, Chalazion et orgelet , 2022)

## (2) Les glandes de Zeiss

Les **glandes de Zeiss** sont des glandes sébacées situées à la base des cils au nombre de deux par cil, à proximité des **glandes de Moll**. Elles sécrètent une substance huileuse appelée **sébum** composée essentiellement de **lipides**, avec pour fonction la **lubrification** des cils et la **protection** des follicules pileux. Le **sébum** contribue également au maintien de l'**hydratation** et la **souplesse** de la peau des paupières. (Glands of Zeis , 2018)

Il est produit et sécrété par les **glandes de Zeiss** le long de la base des cils où il se mélange avec le **meibum** produit par les **glandes de Meibomius**. Ces deux substances forment ainsi la couche lipidique du film lacrymal qui permet de maintenir la surface oculaire lubrifiée et prévenir l'hyper-évaporation des larmes. En revanche, une **production excessive** de sébum peut favoriser la **croissance bactérienne** et entraîner une **inflammation** des follicules pileux (blépharite).



## 5. Composition du film lacrymal

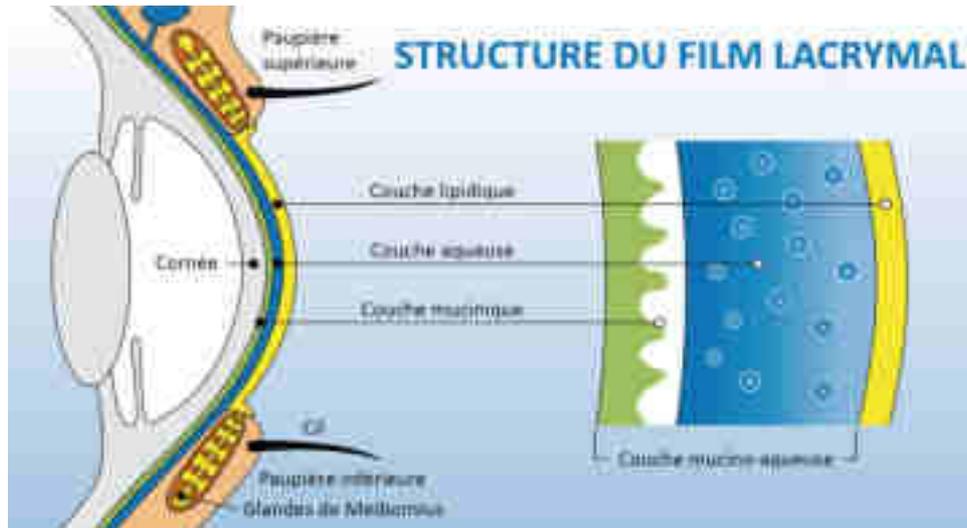


Figure 12 - Structure du film lacrymal

Le **film lacrymal** est composé de **trois couches** successives : une couche **muqueuse**, une couche **aqueuse** et une couche **superficielle lipidique**. Elles participent toutes aux principales fonctions de **défense** et de **protection** du film lacrymal.

### a) La couche muqueuse

La **couche muqueuse** est la couche la plus **interne**, adhérente aux cellules épithéliales, elle est produite par les **cellules à mucus de la conjonctive** et va permettre de **stabiliser la couche aqueuse**. Elle participe également à la formation du **glycocalyx** qui correspond à la couche de **glucides** présente à la **surface des cellules épithéliales** qui tapissent la **conjonctive** et la **cornée**. Cette couche est composée majoritairement de **mucines, glycoprotéines** de haut poids moléculaire (600 kDa), caractérisées par leur riche contenu en résidus d'acides aminés **sérine et thréonine**, liés à des chaînes de glucides. Ce **gel de mucines** rend **hydrophiles** les membranes des cellules cornéennes et conjonctivales naturellement hydrophobes et permet ainsi d'assurer l'**ancrage du film lacrymal** à la surface oculaire. (Bastien Demouveau, et al., 2018)

Ainsi, grâce à leur structure en gel et leurs **propriétés viscoélastiques**, les **mucines** favorisent l'**hydratation**, la **lubrification** de la surface oculaire, mais aussi l'**élimination** des **agents pathogènes** à la surface cornéenne en les **piégeant dans leurs mailles** et en les **éliminant lors du clignement**. Dans le cadre des affections oculaires, les mucines présentent des anomalies.

### b) La couche aqueuse

La **couche aqueuse** est la couche **intermédiaire**, produite en grande partie par les glandes lacrymales **principales et accessoires**. Elle représente la **quasi-totalité** du volume des larmes et est responsable du larmoiement **émotionnel**. Elle est constituée principalement d'**eau**, de **mucines libres**,

d'électrolytes, d'enzymes, de **facteurs de croissance**, d'hormones, de **cytokines** et d'**immunoglobulines**. Parmi les **électrolytes**, on retrouve les **ions sodium, potassium, magnésium, calcium, chlorure, bicarbonate** et **phosphate** qui permettent une **osmolarité normale** (304 mOsm/l) et un **pH constant** compris entre 7,14 et 7,82. Les **protéines** présentes (l'IgA, lysozyme...) assurent le maintien d'une forte **activité anti-microbienne**. (B. Kantelip & E. Frouin, Histologie et anatomie de la surface oculaire, 2015) Des changements au sein de cette couche aqueuse, telles qu'une **augmentation** de la concentration des **électrolytes** ou la présence de **cytokines pro-inflammatoires** peuvent être à l'origine d'une **altération** de la surface de l'œil. (Javier Benitez-del-castillo, Jorge Cantu-Dibildox, & Maria Dolores Pinazo-Duran, 2018)

### c) La couche lipidique

Le film lacrymal est également composé de la **couche lipidique** qui recouvre la couche aqueuse. Cette couche superficielle lipidique est sécrétée par trois types de glandes : les glandes **de Zeiss**, les glandes **de Moll** et les glandes **de Meibomius**. Elle est composée essentiellement de **meibum**, sécrété majoritairement par les glandes **de Meibomius**.

Le **meibum** est un mélange complexe de corps gras, notamment des **triglycérides**, des **phospholipides**, de **cholestérol** et de **cires** produites en grande partie par les glandes de **Meibomius**. Son rôle majeur est de **maintenir la stabilité** du film lacrymal en **réduisant l'évaporation** des larmes et en **lubrifiant** la surface oculaire. Ainsi, toute altération dans la composition ou la stabilité du film lacrymal peut engendrer des **symptômes de sécheresse** de l'œil, d'inconfort et de vision floue.

## C. Mécanismes de régulation du film lacrymal

La **régulation** de la qualité du film lacrymal est un processus **complexe** qui implique des mécanismes de régulation très fins : il est influencé à la fois par des phénomènes complexes de **neurorégulation** et une stimulation **hormonale** continue. (L. Oprea, A. Tiberghien, C. Creuzot-Garcher, & C. Baudouin, Hormonal regulatory influence in tear film, 2004)

### 1. Neuro-régulation

La **régulation neuronale** du film lacrymal se fait sous la forme d'une **boucle lacrymale réflexe** impliquant les **nerfs afférents cornéens** et **conjonctivaux**, ainsi que les **nerfs efférents sympathiques** et **parasympathiques**. Ces nerfs assurent l'**innervation** de la glande lacrymale principale avec ses cellules et les canaux excréteurs, et forment ainsi une **unité fonctionnelle lacrymale**.

Une **réponse neuronale rapide** est essentielle pour induire la **sécrétion de larmes** en réponse à une agression telles que des **variations de température, humidité** ou un **stress mécanique** ou **chimique**. Cette **sécrétion** n'est pas seulement **aqueuse**, elle contient également diverses substances telles que des **facteurs de croissance**, des **électrolytes** ainsi que des **protéines**.

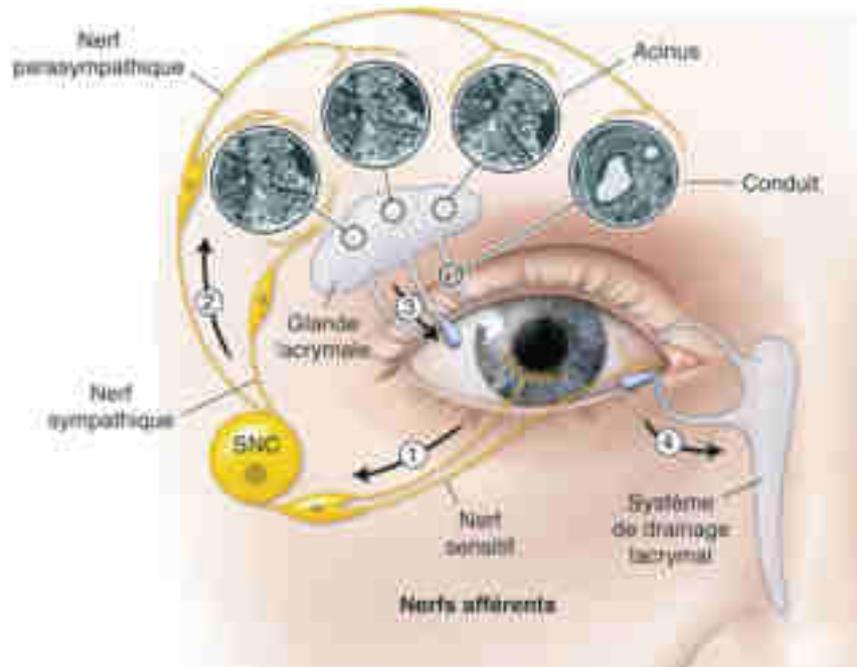


Figure 13 - Arc réflexe des glandes lacrymales

La **boucle lacrymale réflexe** contribue à la production lacrymale **basale** permanente et **réflexe** en réponse à des stimuli tels que l'**humidité**, la **température**, le **stress mécanique ou chimique**. Elle implique la glande lacrymale principale, la cornée, la conjonctive ainsi que le système nerveux central. La **cornée** est un tissu **richement innervé**, ce qui lui permet de réagir rapidement à tout type de stress à sa surface. Un volume de larmes insuffisant peut également induire une **stimulation nerveuse** de la sécrétion lacrymale. (B. Kantelip & E. Frouin, Le concept de surface oculaire, 2017)

Ainsi lorsqu'une stimulation se produit au niveau de la cornée, un signal est envoyé au système nerveux central (SNC) par les **nerfs sensitifs cornéens**, qui transmet à son tour un **signal nerveux sécréto-moteur** à la glande lacrymale principale. Ce mécanisme entraîne une **augmentation** de la production de larmes et la **sécrétion de mucines** par les **cellules à mucus**. Les mucines sont des glycoprotéines qui jouent un rôle essentiel dans la stabilité du film lacrymal en favorisant l'adhérence des larmes à la surface oculaire. Un clignement immédiat se produit simultanément afin de répartir le film lacrymal sur toute la surface oculaire exposée et assurer ainsi sa protection. Il est important de noter que ce déclenchement de larmes n'est pas un processus isolé et qu'il peut être modulé par la stimulation du **noyau lacrymal cérébral** qui intègre une composante **émotionnelle**.

La **stimulation** de la **boucle lacrymale réflexe** est régulée de manière à maintenir en permanence une **sécrétion minimale adaptée** aux besoins de la surface de l'œil. Les **nerfs sensitifs cornéens** montrent une sensibilité aux **variations d'osmolarité et de température** du film lacrymal, ce qui favorise la transmission d'un signal **régulier** du système nerveux central. Cependant, en situation de **stress**, la sécrétion lacrymale est susceptible d'**augmenter** de manière significative ou sur le long terme en cas de nécessité.

Dans le cas contraire, cette réactivité nerveuse peut être altérée si les **nerfs sensitifs** à la surface de la cornée sont **constamment stimulés** par exemple en cas d'**irritation**. (Mark D P Willcox, et al., 2017) Dans ce cas, on observe une **diminution de la réponse de production lacrymale** à la suite d'un stimulus, ce qui peut être considéré comme une **désensibilisation nerveuse** de la boucle lacrymale réflexe.

## 2. Régulation hormonale

Bien que les mécanismes de **régulation hormonale** impliqués dans la **sécrétion lacrymale** ne soient pas encore pleinement compris, il est largement admis que les hormones sexuelles notamment les **androgènes** jouent un rôle capital dans ce processus. (L. Oprea, A. Tiberghien, C. Creuzot-Garcher, & C. Baudouin, Influence des hormones sur le film lacrymal, 2008)

Les **acini lacrymaux** expriment des récepteurs aux hormones sexuelles notamment les **androgènes**, ainsi que la **5 $\alpha$ -réductase**, qui est une **enzyme clé** du métabolisme des androgènes. Le fait d'apporter de l'androgène **favorise la protection** de la glande lacrymale contre la **dégénérescence** et l'**apoptose**. Un modèle murin de maladie auto-immune a mis en évidence que les traitements qui consistent à **injecter de la testostérone** permettraient de **réduire l'infiltration lymphocytaire** dans les glandes lacrymales. L'activité **immunosuppressive** des androgènes dans la glande lacrymale entraîne la production de la **cytokine anti-inflammatoire TGF- $\beta$** . (D A Sullivan & J A Edwards, 1997)

En effet des **récepteurs androgènes, œstrogènes, progestérone** et **prolactine** ont été identifiés dans plusieurs tissus **oculaires** chez le rat, le lapin et l'homme. Ces hormones contribuent à la **régulation du système immunitaire**, la **morphologie** et la **sécrétion** de la **glande lacrymale principale** ainsi qu'au **bon fonctionnement** des **glandes de Meibomius**. Certains auteurs soutiennent que les **traitements hormonaux de substitution** (THS) chez les femmes **ménopausées** améliorent la **qualité** et le **volume** du **film lacrymal** alors que d'autres, estiment au contraire qu'ils **augmentent le risque de sécheresse oculaire**. Toutefois, les données actuelles suggèrent qu'une **quantité optimale d'androgènes** est **essentielle** au **bon fonctionnement** des glandes lacrymales et que la **prolactine** et les **œstrogènes** y participent aussi en formant un environnement hormonal adapté à un **fonctionnement lacrymal normal**. (L. Oprea, A. Tiberghien, C. Creuzot-Garcher, & C. Baudouin, Hormonal regulatory influence in tear film, 2004)

## 3. Facteur environnemental

L'**environnement** fait partie des facteurs pouvant **modifier** la stabilité, la qualité et la quantité du **film lacrymal** et impacter l'**évaporation des larmes** ainsi que leur bon étalement sur la surface de l'œil. Les **conditions environnementales** telles que la température, l'humidité, le vent ou les courants d'air exercent une **influence de façon importante** sur l'**évaporation de la phase aqueuse** du film lacrymal. Le **taille de la surface oculaire exposée** qui varie en fonction de l'ouverture palpébrale

spécifique à chaque individu, peut également être modifiée et affecter le film lacrymal, tel que le **travail sur écran** qui nécessite une concentration intense. De plus, il semblerait qu'il n'existe pas de corrélation forte entre les mesures de l'évaluation de la surface oculaire, telles que le temps de rupture du film lacrymal (BUT) et le clignement des yeux. Cela suggère que le **clignement** n'est pas seulement contrôlé par la **stimulation de l'état cornéen** mais qu'il est aussi influencé par **d'autres facteurs**. Par exemple, un **état de concentration intense** limite le clignement afin de maintenir l'attention même si cela peut entraîner un **raccourcissement** du temps de rupture du film lacrymal.

Ces **mécanismes** permettent donc d'assurer le **maintien** d'une quantité appropriée de larmes à la surface de l'œil et une **hydratation optimale**, une **lubrification** et une **protection** contre les agents pathogènes et les irritants extérieurs. Un **déséquilibre** de ces mécanismes de régulation peut conduire à l'apparition de **symptômes de sécheresse oculaire** ou d'autres affections oculaires liées aux larmes.

### III. LE SYNDROME DE L'OEIL SEC

#### A. Définition

La **sécheresse oculaire**, aussi appelée **syndrome de l'œil sec**, généralement **bilatérale**, est une pathologie **multifactorielle** et complexe, souvent **chronique**, de la surface de l'œil et des larmes. Elle est associée à des symptômes **d'inconfort visuel** (picotements, photosensibilité, flou visuel...) et peut entraîner d'éventuelles complications comme une **irritation de la cornée** ainsi que des **infections oculaires**. (Sécheresse oculaire , 2021)

On parle de **sécheresse oculaire** lorsque la **quantité et/ou la qualité des larmes** produites sont **insuffisantes** ou que leur composition a changé, causant ainsi une perturbation visuelle et une **instabilité du film lacrymal** avec pour conséquence une **évaporation accrue** des larmes. Elle constitue **25%** des motifs de consultation en ophtalmologie et est le plus souvent **bénigne**. (Tahiri Joutei Hassani R., Baudouin C., & Denoyer A., 2015)

En 2007, le sous-comité de définition et classification internationale **Dry Eye WorkShop (DEWS)**, a établi une **nouvelle définition** de la sécheresse oculaire en tenant compte des connaissances nouvelles sur le rôle de **l'hyperosmolarité lacrymale** et **l'inflammation** de la surface de l'œil :

*« La sécheresse oculaire est une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire qui entraîne des symptômes d'inconfort, une perturbation visuelle, et une instabilité du film lacrymal avec des lésions potentielles de la surface oculaire. Elle est accompagnée d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire. »* (Jennifer P. Craig, Kelly K. Nichols, Esen K. Akpek, & Barbara Caffery, 2017)

#### B. Épidémiologie

En effet, le **syndrome de l'œil sec** représenterait **jusqu'à 25%** des motifs de consultation en ophtalmologie. (Surface oculaire, 2021) Le syndrome de l'œil sec est une pathologie très fréquente avec une prévalence croissante chez les **personnes âgées**. Du fait de sa chronicité et de son impact sur la qualité de vie, elle peut avoir une incidence importante sur la qualité de vie **mentale et physique** des personnes qui en souffrent. (Anu Chiarelli & M.A., 2021)

La **prévalence** de la sécheresse oculaire se situe entre **15 et 20%** au sein de la population âgée **de plus de 65 ans**. (O D Schein, B Munoz, J M Tielsch, K Bandeen-Roche, & S West, 1997) Parmi ces cas, les formes **modérées à sévères**, qui impliquent une **kératite** ou une **kérato-conjonctivite sévère (KCS)** constituent environ **25 à 30% de l'ensemble**. (C A McCarty, A K Bansal, P M Livingston, Y L Stanislavsky, & H R Taylor, 1998)

L'ensemble des études réalisées suggère que la **prévalence du syndrome de l'œil sec** est estimée entre **3,9 et 93%**. (R. Tahiri Joutei Hassani, C. Baudouin, & A. Denoyer, 2015) Cependant, les résultats observés sont à interpréter avec prudence car ils dépendent des populations étudiées, de leur âge, leurs origines ethniques, et principalement des critères retenus pour définir la sécheresse oculaire ainsi que des examens effectués pour le diagnostic.

Deux études épidémiologiques réalisées en France ont toutefois permis de mettre en évidence la prévalence de l'œil sec de grade modéré à sévère chez des patients âgés :

- l'**étude ALIENOR** montre une prévalence objectivée par un temps de rupture du film lacrymal < 5 secondes de **44,9% chez des patients âgés de plus de 73 ans**
- et l'**étude MONTRACHET** réalisée chez des patients présentant un âge moyen de 82 ans, a mis en évidence une prévalence de l'œil sec objectivée par la présence d'au moins **deux signes cliniques** de 34,5%, parmi lesquels **33,3%** des patients souffraient d'une **sécheresse de grade modéré** et **1,2% d'une sécheresse de grade sévère**. (Florence Malet, et al., 2013) (Arthur Ferrero, Sedyou Alassane, Christine Binquet, & Lionel Bretillon, 2018)

## C. Les symptômes courants de la sécheresse oculaire

Les **symptômes oculaires** ressentis en cas de syndrome sec sont nombreux et variés :

- **Inconfort**, une **gêne** (sensation de brûlure, de grains de sable dans l'œil), voire des **douleurs** oculaires ;
- **Démangeaisons, picotements** avec un **gonflement** des paupières ;
- Les yeux **fatigués, rouges** et les paupières **irritées**. Il peut y avoir des sécrétions visqueuses sans écoulement purulent et des douleurs le matin au réveil avec les **paupières collées** ;
- Vision **trouble**, souvent les patients ont l'impression que la vision se trouble lors de la lecture, de l'utilisation des écrans ou de la conduite ;
- Les porteurs de **lentilles de contact** rencontrent des difficultés à les supporter ;
- Sensibilité à la lumière ou **photophobie**, le soleil, les lumières artificielles sont désagréables ;
- Sensibilité également à la **fumée de tabac** ou au **vent** ;
- Sécrétion lacrymale **accrue**, les patients ont paradoxalement l'impression d'avoir trop de larmes. Le **larmolement excessif** est un symptôme fréquent, il s'agit en fait d'une **réponse compensatoire** de l'œil à l'évaporation trop rapide des larmes. (Laurence Sergheraert, Le syndrome de l'oeil sec, une pathologie en forte progression, 2022)

Souvent, ces **symptômes ressentis** par le patient sont peu corrélés à la **sévérité** de la maladie. La sensation de yeux secs n'est pas toujours liée à une sécheresse oculaire, elle peut être subjective, cela arrive lorsque les yeux sont surmenés ou exposés à des produits irritants. Cependant si ces signes évoluent depuis **plus de deux ou trois mois** ou s'ils s'intensifient, ils peuvent être le signe de

l'installation d'une **sécheresse oculaire**. Le pharmacien tient donc une place importante dans sa prise en charge, car il est à même de dépister une éventuelle **situation d'urgence** dans laquelle une consultation médicale est nécessaire.

La **sécheresse oculaire** touche aussi bien les adultes que les enfants. Ils présentent les mêmes symptômes mais les causes sont différentes. Chez les enfants, le syndrome de l'œil sec est **secondaire** à une maladie ou déclenchée par une **allergie**. Chez les adultes, il s'agit plutôt de facteurs **extérieurs** tels que les écrans, l'air sec, la pollution, la fumée, la climatisation etc. (Similasan, 2023)

Ces **symptômes** peuvent avoir des répercussions **importantes sur la qualité de vie** des patients au niveau personnel et professionnel (difficultés à conduire, lire, travailler sur écran).

Il y a plusieurs facteurs qui permettent **d'évaluer l'impact** de la sécheresse oculaire sur la **qualité de vie** et la **fonction visuelle** :

- les répercussions sur le plan **psychologique** ;
- l'instillation fréquente de larmes artificielles qui peut impacter les **interactions sociales et professionnelles** (besoin de pause et de confidentialité pour l'application, inconfort visuel temporaire)
- l'intensité et la fréquence des **douleurs** et des **symptômes irritatifs** ;
- le retentissement sur la **performance visuelle** qui entraîne des difficultés à réaliser certaines activités du quotidien.

Plusieurs études ont permis de souligner les **difficultés** que vivent les personnes atteintes d'une sécheresse oculaire au quotidien comme pour travailler, lire, utiliser un ordinateur, regarder la télévision, conduire en journée ou la nuit. Dans certains cas, ce syndrome peut même être responsable de **troubles psychiques** tels que **l'anxiété** ou la **dépression**. (Mirham M van Tilborg, Paul J Murphy, & Katharine S Evans, 2017) ; (Bijana Milijanovic, Reza Dana, David A. Sullivan, & Debra A. Schaumberg, 2007) ; (Polyxane Mertzanis, Linda Abetz, Krithika Rajagopalan, & Derek Espindle et al, 2005)

## D. Approche diagnostique

Il existe de nombreux **outils diagnostiques** pour la sécheresse oculaire, mais aucun d'entre eux ne présente tous les avantages (facilité d'exécution, précision et fiabilité). En effet, le **diagnostic positif** d'un œil sec est parfois **délicat**, surtout dans les formes **légères à modérées**, car il n'existe aujourd'hui **aucun marqueur** diagnostique fiable à 100%.

C'est une maladie qui, d'apparence **bénigne**, peut engendrer de **graves complications** de la structure oculaire. Il faut donc associer l'**interrogatoire** minutieux du patient en évoquant les éventuels **antécédents médicaux**, les **symptômes** et l'**évolution** de la maladie, à l'examen clinique et les examens complémentaires pour poser le diagnostic le plus juste et fiable possible.

## 1. Interrogatoire

L'**interrogatoire** permet de poser un diagnostic positif et étiologique, de recueillir les facteurs **aggravants** ainsi que les traitements médicamenteux et d'évaluer le retentissement sur la qualité de vie du patient. Il comprend :

- Les **antécédents médicaux** du patient qui peuvent évoquer une maladie de système (arthrite, dysthyroïdie, maladie auto-immune connue) ;
- La recherche de **facteurs aggravants** : tabac, travail sur ordinateur, climatisation, pollution, port de lentilles de contact ;
- L'**histoire** de la maladie ;
- La **sévérité des symptômes** ressentis par le patient. Une atteinte de la fonction visuelle est souvent un signe d'instabilité lacrymale ou de kératite. L'écoute du patient est capitale pour mesurer l'impact d'une sécheresse même légère, afin de mettre en place un soutien psychologique ;
- Les **questionnaires** sur les symptômes qui permettent d'explorer de manière plus ou moins approfondie différents aspects de l'œil sec allant du simple diagnostic à l'identification des facteurs aggravants et de son impact sur la qualité de vie. Parmi les questionnaires les plus courants on peut citer l'**Ocular Surface Disease Index (OSDI)** (*Voir Annexe 1*) et le **Dry Eye Questionnaire (DEQ5)** (*Voir Annexe 2*). Ces tests permettent de classer et d'évaluer le **degré de sévérité** de l'œil sec en fonction des symptômes ressentis par le patient.

## 2. Examen clinique

### a) Tests évaluant la quantité de larmes produites

#### (1) Tests de Schirmer

Les **tests de Schirmer I et II**, avec ou sans anesthésie, sont utilisés pour évaluer l'**intensité de fabrication des larmes** et leur **quantité**. Le **test de Schirmer I** se réalise sans anesthésie, et consiste à placer une **bandelette de papier** mesurant 35 mm de long et 5 mm de large dans l'**angle interne de la paupière** pendant 5 minutes tout en évitant le contact avec la cornée, qui déclencherait une sécrétion réflexe et pourrait fausser le résultat. La mesure est effectuée sur la **longueur de la bandelette** humidifiée par les larmes. Une longueur **supérieure à 20 mm** témoigne d'une sécrétion lacrymale **normale**, alors qu'une mesure **inférieure à 5 mm** indique une **hyposécrétion lacrymale**.

Différentes précautions sont à prendre : éviter l'utilisation de collyre ou de larmes artificielles pendant les 24 heures précédant le test, ainsi que le port de lentilles de contact. Ce test présente toutefois des limites, car même s'il permet de diagnostiquer un **syndrome sec** lié à une **déficience aqueuse**, il ne permet pas d'évaluer la **cause**. C'est souvent le cas pour les syndromes **légers à modérés**. De plus, malgré une spécificité de 90%, la **sensibilité** de ce test est **médiocre**.



Figure 14 - Réalisation d'un test de Schirmer

Le **test de Schirmer I** permet d'évaluer l'ensemble de la sécrétion **basale** (glandes lacrymales accessoires) et **réflexe** (glande lacrymale principale) tandis que le **test de Schirmer II** se fait sous anesthésie locale et évalue uniquement la sécrétion **basale** des larmes (l'anesthésie supprimant cette sécrétion réflexe).

b) Tests évaluant la stabilité du film lacrymal

(1) Le temps de rupture du film lacrymal (Break-Up Time ou BUT)

C'est une mesure qui permet d'estimer la rapidité de **rupture du film lacrymal** suivant un **clignement**. Elle se fait en général après instillation d'une solution de **fluorescéine**. Le "**break up time**" correspond à l'intervalle de temps en secondes entre le **dernier clignement** et la **première rupture** du film lacrymal. Un BUT normal est de 15 secondes ou plus, à **moins de 10 secondes** il est considéré comme **pathologique** et indique une **anomalie de stabilité** du film lacrymal. Le break-up time (BUT) permet donc d'évaluer **l'évaporation lacrymale**.

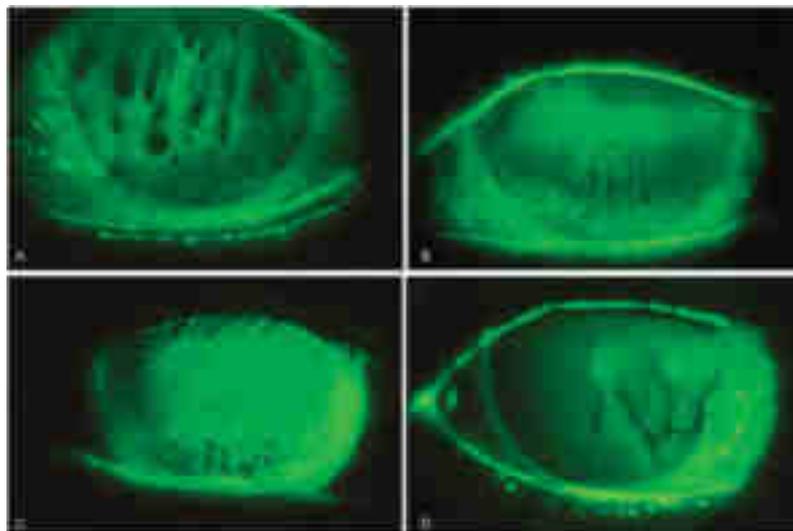


Figure 15 - Observation clinique de la rupture du film lacrymal

Il existe d'autres tests complémentaires comme le dosage lacrymal de lysozyme, de lactoferrine pour diagnostiquer un déficit de la production lacrymale, la mesure de l'osmolarité lacrymale, l'analyse de la production lipidique par les glandes de Meibomius... etc.

c) Tests évaluant l'intégrité de la surface cornéo-conjonctivale

(1) Test à la Fluorescéine

La **coloration** de la **cornée** et de la **conjonctive** par des agents vitaux est un élément essentiel dans l'évaluation du syndrome de l'œil sec et contribue à l'évaluation des éventuelles altérations de la surface oculaire. L'imprégnation des structures oculaires par un colorant rend possible l'observation de la **souffrance épithéliale cornéenne et conjonctivale**. L'intensité de la fixation par les colorants vitaux permet de caractériser le syndrome de sécheresse oculaire et d'évaluer sa sévérité. Les colorants utilisés sont la **fluorescéine**, le **rose bengale** et le **vert de lissamine**.

Le **test à la fluorescéine** consiste à instiller 2 µL de fluorescéine dans le cul-de-sac conjonctival. L'imprégnation par la fluorescéine se produit lorsque les jonctions intercellulaires sont rompues. Il s'agit d'une substance de couleur jaune-verte **très bien toléré**, qui va colorer les zones **endommagées de l'épithélium cornéen** qui vont concentrer ce colorant. La lecture de l'intensité de fixation se fait en éclairant l'œil avec une lumière bleue. La fluorescéine ne marque pas les cellules intactes et apparaît de façon plus intense si l'épithélium cornéen présente des **irrégularités**, car elle se fixe sur le stroma cornéen. On parle alors de **kératite**. L'importance de la kératite reflète la **sévérité de la sécheresse** de l'œil. C'est un test qui manque toutefois de spécificité, car les altérations de la surface oculaire peuvent résulter de causes autres que la sécheresse oculaire. Le test à la fluorescéine détecte ces altérations, mais il ne spécifie pas la cause sous-jacente. Il peut être plus spécifique dans les cas de sécheresse oculaire sévère, mais il est moins discriminant dans les cas plus légers.

(2) Test au rose de Bengale

C'est l'un des tests complémentaires **les plus utilisés** pour identifier un syndrome sec, malgré le manque de spécificité et de sensibilité. Ce colorant a une **affinité pour les cellules mortes ou dévitalisées**. Il est souvent **mal toléré**, c'est pourquoi il est recommandé d'instiller une goutte de collyre anesthésiant avant l'instillation du rose Bengale, car il peut induire une **irritation oculaire** et une **toxicité épithéliale**. La visibilité du test peut être améliorée à l'aide d'une lumière verte. (Maya Salomon-Ben Zeev, Darby Douglas Miller, & Robert Latkany, 2014)

Le **test au rose de Bengale** permet de mettre en évidence des **changements de la surface** associés à une **insuffisance** de production de larmes et de visualiser les **zones sèches** de la conjonctive et de la cornée. Il existe d'autres tests de coloration tels que le **vert de Lissamine** et le **test du fil rouge phénol** qui permettent d'observer les mêmes anomalies.

Il existe toutefois un manque évident de consensus en ce qui concerne les éléments suivants :

- les critères diagnostiques
- la classification des syndromes et leur degré de sévérité
- l'intérêt, l'objectif ainsi que l'interprétation des nombreux tests diagnostiques

Il serait intéressant de standardiser la terminologie de ces syndromes et des tests afin d'améliorer l'utilité et l'interprétation des investigations cliniques et épidémiologiques qui sont peu nombreuses afin d'optimiser le diagnostic final de l'œil sec.

## E. Classifications étiologiques du syndrome de l'œil sec

Bien que les **personnes âgées** soient plus particulièrement touchées par la sécheresse oculaire, de nos jours, ce phénomène de yeux secs affecte un grand nombre de personnes, notamment en raison de la **prise de certains médicaments**. L'étiologie de cette sécheresse oculaire semble ainsi **multifactorielle**. Les symptômes de sécheresse oculaire peuvent avoir des conséquences bien plus graves lorsqu'ils sont associés à une **kératite**, qui peut causer non seulement une douleur et une inflammation, mais également des **troubles visuels**. Malgré cela, la thérapeutique reste souvent décevante et le mécanisme lié à la sécheresse oculaire chronique est encore largement incompris. Comprendre les raisons de l'atteinte chronique du film lacrymal qui évolue en un syndrome d'œil sec avec kératite est primordial pour trouver des solutions efficaces afin de soulager les patients.

La **classification** qui faisait référence jusqu'à récemment a été publiée en **1995 par Lemp** lors d'un atelier réunissant des experts internationaux avec l'intention de classer les différents types de sécheresse oculaire. Cette classification attribuait à cette pathologie un caractère trop bénin et ne prenait pas en compte les **nouvelles découvertes physiopathologiques**, notamment le rôle central de l'**inflammation** de la surface oculaire. Elle a donc été reprise dans le cadre du **Dry Eye WorkShop** en 2007 qui tient compte des connaissances actuelles sur la sécheresse oculaire.

Parmi les causes de sécheresse oculaire, nous distinguons **deux catégories** :

- la sécheresse oculaire due à l'**hyposécrétion lacrymale** comme le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) entraînant une **déficience aqueuse**
- et la sécheresse oculaire liée à une **instabilité lacrymale** entraînant une **évaporation excessive des larmes**.



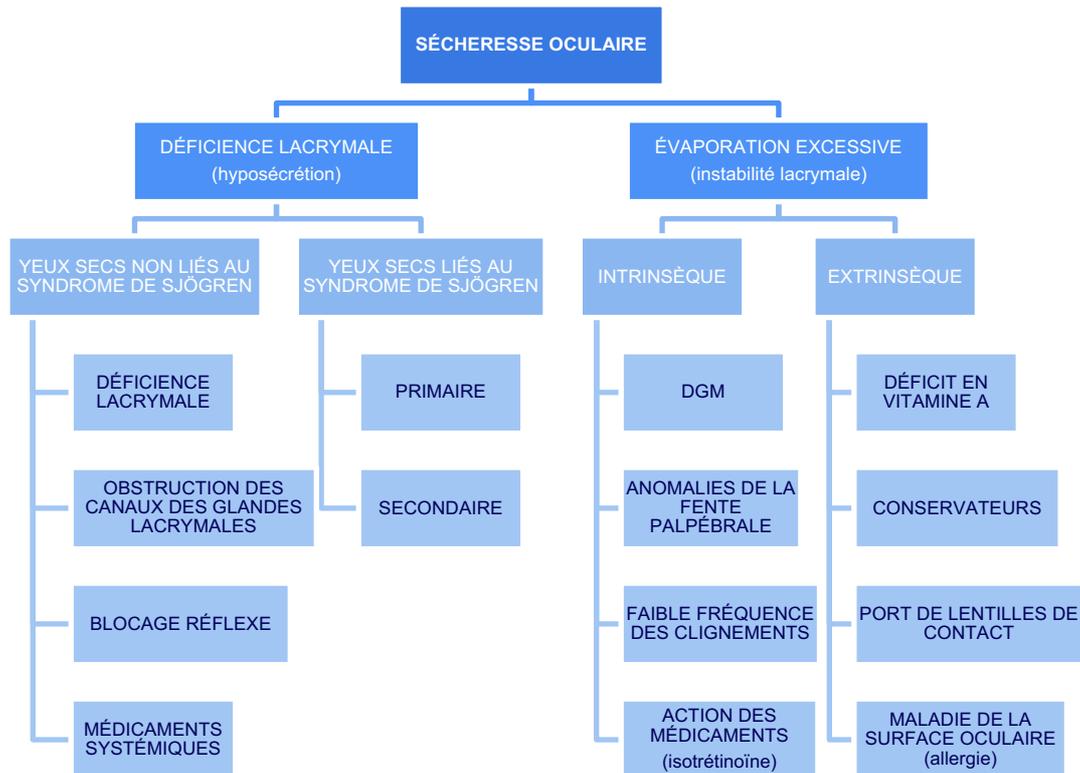


Figure 17 - Classification de la sécheresse oculaire de DEWS

La **classification de DEWS** possède les caractéristiques suivantes :

- L'encadré sur la figure 17 met en évidence l'influence de l'**environnement** sur le risque de développer une sécheresse de l'œil chez un individu. Le terme « environnement » est à prendre au sens large, c'est-à-dire en incluant les **différences physiologiques** propres à chaque individu (leur milieu intérieur), ainsi que les **conditions ambiantes** auxquelles ils sont exposés (leur milieu extérieur).
- Le **milieu intérieur** désigne les **conditions physiologiques** spécifiques à chaque individu qui sont susceptibles d'influencer le risque de sécheresse oculaire. Par exemple, une personne normale peut avoir une fréquence de clignement naturellement basse.
- De même, la hauteur naturelle de la **fente palpébrale** varie d'un individu à l'autre, en fonction de son **groupe ethnique**. La fente palpébrale est plus large lorsque le regard est tourné vers le haut. L'augmentation de la perte par évaporation est par conséquent liée à la largeur de la fente palpébrale et sera plus importante lorsque le regard est tourné vers le haut.
- De nouvelles études ont également permis de mettre en relief le rôle des **hormones sexuelles** dans l'étiologie de la sécheresse oculaire et révèlent qu'un **déficit en androgènes** favorise le développement de l'œil sec.
- La **diminution de la sécrétion lacrymale** peut être attribuée à certains **médicaments systémiques** dont les effets peuvent être considérés comme des perturbations du milieu intérieur.

- Le **milieu extérieur**, quant à lui, représente l'environnement **professionnel** et à l'environnement **extérieur** du sujet qui peuvent être considérés comme des facteurs de risque dans l'apparition de la sécheresse de l'œil. La perte d'eau par évaporation au niveau de l'œil augmente lorsque le taux d'humidité relative est bas : ce phénomène se produit naturellement dans plusieurs régions géographiques ou dans des conditions particulières créées par la climatisation ou le transport aérien.
- **L'évaporation lacrymale** est également plus importante en cas **d'exposition à des vents de vitesse élevée**.
- **L'environnement professionnel** représente un risque de développer une sécheresse oculaire chez les personnes qui travaillent devant des **écrans**, ce qui **diminue les clignements** et **augmente la largeur palpébrale** en tournant le regard vers le haut.

Pour présenter les différentes **étiologies** du **syndrome de l'œil sec**, nous allons donc nous baser sur la classification retenue par le rapport Dry Eye WorkShop (DEWS) de la Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS). (Mark B. Abelson, et al., 2007) Cette classification sépare le syndrome de l'œil sec en deux types : **évaporatif** et **déficient**. La majorité des patients souffrant de sécheresse oculaire présentent un syndrome de type évaporatif.

## 1. La sécheresse oculaire par hyposécrétion lacrymale

La sécheresse oculaire causée par **l'hyposécrétion lacrymale** représente environ **15%** des cas de sécheresse de l'œil. (Laurence Sergheraert, Le syndrome de l'oeil sec, une pathologie en forte progression, 2022) Les syndromes secs par déficience lacrymale se divisent en deux sous-catégories principales : les yeux secs **liés** au syndrome de Gougerot-Sjögren et les yeux secs **non liés** au syndrome de Gougerot-Sjögren.

### a) Yeux secs liés au syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)

Les syndromes de sécheresse oculaire par **hyposécrétion** sont essentiellement dus à une atteinte des glandes lacrymales **principales**. Parmi les pathologies dysimmunitaires, la plus connue est le **SGS**, qui constitue également l'une des **formes sévères** de sécheresse oculaire. Le SGS est une maladie **auto-immune systémique**, caractérisée par une **inflammation des glandes exocrines** qui se manifeste par un **syndrome sec**. Il touche principalement les glandes salivaires et **lacrymales** mais peut aussi atteindre des sites **extra-glandulaires** comme le foie et les poumons, les articulations ou les vaisseaux sanguins. Dans sa forme **primaire**, c'est une **maladie rare** qui touche entre **0,2 à 1 personne sur 2000 en France** et atteint préférentiellement les **femmes**. Il est **secondaire** lorsqu'il est associé à une autre maladie telle que la **polyarthrite rhumatoïde**, le **lupus érythémateux** ou la **sclérodermie**. Le SGS est marqué par **l'infiltration de lymphocytes T** au niveau de certaines glandes exocrines, notamment les glandes

**lacrymales et salivaires**, entraînant une **mort des cellules**, des canaux excréteurs et des acini-séreux ce qui induit une diminution des sécrétions. Cette pathologie est ainsi responsable de **sécheresse** buccale, oculaire, génitale, cutanée ou bronchique. L'atteinte ophtalmique se manifeste par différentes gênes comme une **sensation de corps étranger** et de **sable dans les yeux**, les paupières qui se collent l'une à l'autre le matin, une **sensibilité à la lumière** ou une sensation de **brûlure ophtalmique**.

Le diagnostic repose le plus souvent sur la présence d'un syndrome sec et doit être confirmé par une prise de sang afin de rechercher la présence d'**auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB**. On peut également effectuer une **biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA)** pour mettre en évidence la présence de **nodules lymphocytaires** et différencier un syndrome sec lié à un SGS d'autres syndromes secs.

Toutefois, comme il s'agit d'une maladie auto-immune et systémique, elle peut affecter d'autres glandes, organes et tissus, ce qui peut rendre le diagnostic difficile. Il faut également noter que les médecins ne pensent pas souvent au SGS devant la présence d'un syndrome sec.

## b) Yeux secs non liés au syndrome de Gougerot-Sjögren

### (1) Déficiences fonctionnelles des glandes lacrymales

Un **syndrome sec non lié au SGS** est également retrouvé dans le cas par exemple d'une **déficience fonctionnelle** des glandes lacrymales en excluant les caractéristiques auto-immunes systémiques qui déterminent un syndrome de Gougerot-Sjögren.

La **première cause** du syndrome de l'œil sec reste le **vieillessement**, puisqu'**environ 15%** des personnes touchées par ce syndrome ont **plus de 60 ans**. (Duprez, Traitements innovants dans la sécheresse oculaire, 2017)

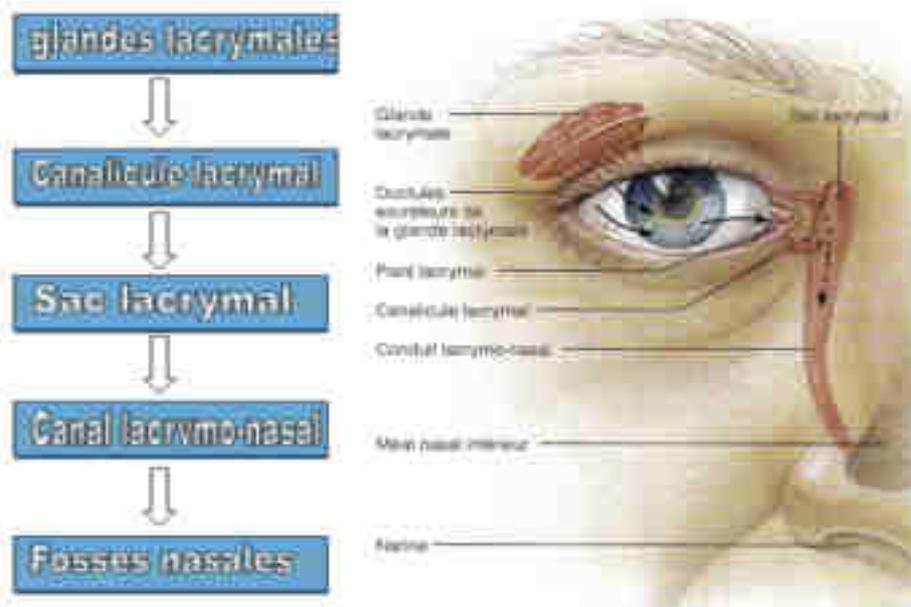


Figure 18 - L'appareil lacrymal

La **production des larmes** est en grande partie assurée par la glande lacrymale **principale**, qui se situe en arrière du bord supérieur de l'orbite à l'angle externe. Elle est responsable de la production de larmes dites "**réflexes**", provoquée par une irritation, une émotion ou une lumière excessive. (Lacrymal , 2023) Les glandes lacrymales **accessoires**, beaucoup plus nombreuses, se trouvent quant à elles, disséminées dans la conjonctive et sur le bord des paupières. Elles participent à la sécrétion du film lacrymal qui hydrate la surface de l'œil en continue.

En effet, avec le **vieillessement**, les glandes lacrymales **principales et accessoires** des yeux produisent moins de larmes, provoquant ainsi certaines **lésions** au niveau des yeux, telles qu'une **conjonctivite** (inflammation de la conjonctive de l'œil), une **blépharite** (inflammation des paupières) et une **kératite** (inflammation de la cornée). La **dégénérescence** et l'**inflammation** des glandes lacrymales entraînent une **diminution de la stabilité** du film lacrymal ainsi qu'une **hyperosmolarité**. Cette déficience des glandes lacrymales est accélérée avec la **ménopause** et l'**andropause**.

## (2) Obstruction des canaux des glandes lacrymales

Une **réduction** de leur sécrétion peut être causée par l'**obstruction des canaux** de la glande palpébrale principale et des glandes lacrymales accessoires, notamment des glandes de **Meibomius**, diminuant ainsi l'épaisseur de la couche lipidique présente à la surface du film lacrymal. Différents facteurs peuvent être à l'origine de l'obstruction des voies lacrymales comme la **formation de kystes** à l'intérieur du canal lacrymal, une **blesure palpébrale** dans la région du système de drainage des canalicules lacrymaux, une **infection chronique** ou une **inflammation**, la présence d'une **tumeur** ou tout simplement des **modifications physiologiques** liées au vieillissement qui peuvent entraîner une **réduction** des points lacrymaux et une **distension** des paupières.

Cette **obstruction** peut également être secondaire à d'autres affections cicatricielles des canaux lacrymaux comme le trachome, la pemphigoïde cicatricielle ou l'érythème polymorphe :

- Le **trachome** est une forme de conjonctivite chronique contagieuse, causée par une **infection bactérienne** à *Chlamydia trachomatis*. C'est l'infection chronique et répétée qui entraîne une inflammation, une cicatrisation et une déformation de la conjonctive. Dans cette maladie, l'**opacité de la cornée** et la **cécité** se produisent en raison de l'association d'une **cicatrisation conjonctivale et tarsale**, d'un **trichiasis** (mauvais alignement des cils qui se frottent contre le globe oculaire (Garrity, Trichiasis, 2022)) et d'une **obstruction des glandes de Meibomius** due à la cicatrisation. La **sécheresse oculaire** est l'un des éléments du tableau clinique global, causée par plusieurs facteurs comme une **obstruction du canal lacrymal**, une **mauvaise apposition** de la paupière et une **insuffisance de la couche lipidique** du film lacrymal. Cette maladie est la principale cause de cécité évitable et représente 1,4% des cécités dans le monde. (Zeba A. Syed, 2023)
- La **pemphigoïde cicatricielle** ou **pemphigoïde muqueuse oculaire** est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'**anticorps anti-membrane basale** qui est responsable

d'une **inflammation conjonctivale**. C'est une maladie chronique qui est associée à la formation de **cicatrices conjonctivales** avec un risque important d'opacification de la cornée. (Syed, 2023)

- **L'érythème polymorphe** est une réaction inflammatoire de la peau et des muqueuses en incluant la conjonctive, causée par une **infection**, une **tumeur maligne** ou une réaction **médicamenteuse**. (Benedetti, 2022) Dans les cas les plus sévères, elle peut entraîner des lésions de la conjonctive qui se transforment en cicatrices. La **sécheresse oculaire** peut résulter de la cicatrisation conjonctivale. (W J Power, M Ghoraishi, J Merayo-Llives, R A Neves, & C S Foster, 1995)
- Les **brûlures thermiques** et **chimiques** peuvent également être responsables de sécheresse oculaire après cicatrisation, car elles peuvent endommager les glandes lacrymales et les structures de la surface oculaire et **altérer la production** et la **qualité des larmes**.

### (3) Blocage réflexe

La **sécrétion lacrymale réflexe** se fait en grande partie par la glande lacrymale **principale**, qui est innervée par des fibres afférentes sensibles mais aussi des fibres efférentes sympathiques et parasympathiques. Cette sécrétion est principalement due à l'**influx sensoriel trigéminal** qui provient des **canaux naso-lacrymaux** et de l'**œil**. Lorsqu'il y a une stimulation de la cornée, les nerfs sensitifs de la surface oculaire transmettent un **signal au système nerveux central (SNC)** qui, à leur tour, active la **sécrétion** de la glande lacrymale **principale** en lui envoyant un **signal sécréto-moteur**. Le **blocage de cet arc réflexe** favorise l'apparition de la **sécheresse oculaire**, car il implique une **diminution** de la sécrétion lacrymale réflexe, une diminution de la **fréquence des clignements** et une **perte importante** par évaporation.

Ce **blocage réflexe** peut apparaître à la suite d'une **lésion des nerfs** ou à une **chirurgie réfractive** (Julie M Albiez, Lee M Lenton, & Suzanne G McLennan, 2004), le port de lentilles de contact (Koh & Shizuka, 2020) ou encore une **anesthésie locale des terminaisons nerveuses** liées à la sécrétion des glandes lacrymales.

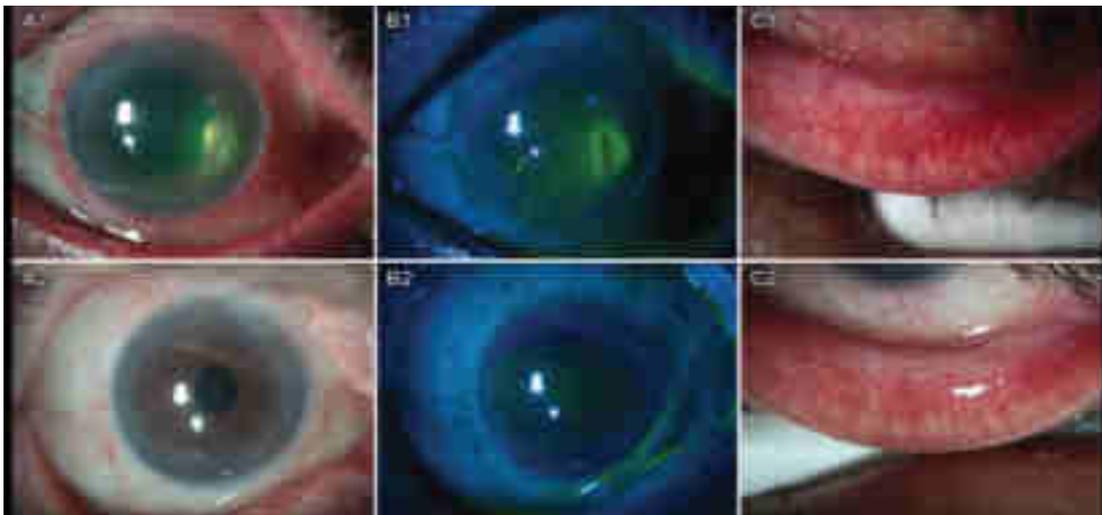
Une **diminution de la sensibilité de la cornée** a été observée chez les porteurs de **lentilles de contact** dans certaines études, qui ont montré une **augmentation de l'osmolarité** chez les porteurs de lentilles de contact, à l'origine d'une **sécheresse oculaire**. (Jason J Nichols & Loraine T Sinnott, 2006) Des études menées sur des modèles murins mettent en évidence que la **dénervation cornéenne** réduit de façon significative le **flux lacrymal jusqu'à 75%** et peut ainsi entraîner une **sécheresse oculaire**. (Giulio Ferrari, Hiroki Ueno, Fabio Bignami, Paola Rama, & Reza Dana, 2012)

### (4) La sécheresse oculaire d'origine iatrogène : les médicaments systémiques mis en cause

La **sécheresse oculaire** à la suite de la **prise de médicaments** par voie systémique est **très fréquente** même si elle reste souvent peu sévère. Plusieurs études ont mis en évidence une relation entre l'exposition à des médicaments systémiques et le syndrome de sécheresse oculaire. Les médicaments

induisant une sécheresse oculaire sont essentiellement les **bêta-bloquants**, les **psychotropes**, les **diurétiques**, les **antihistaminiques**, les traitements **dérivés du rétinol**, les **anticholinergiques**, les **antidépresseurs tricycliques** et les **dérivés atropiniques**. Ils sont associés à une **diminution de la sécrétion lacrymale**. (Scot E Moss, Ronald Klein, & Barbara E K Klein, 2004)

Il semblerait que presque tous les médicaments **anti glaucomeux** (MAG) avec ou sans conservateur soient associés à une **kérato-conjonctivite sèche**. Dans une étude réalisée sur 23 patients atteints de **conjonctivite cicatricielle** induite par les médicaments (DICC : Drug Induced Cicatrizing Conjunctivitis) **associées aux MAG** (bêta-bloquants, agonistes alpha-adrénergiques), près de **83%** ont présenté une **dysfonction des glandes de Meibomius** et **au moins deux** sujets ont souffert d'une **sévère déficience aqueuse**. La prise en charge à long terme du glaucome repose sur l'équilibre complexe entre l'efficacité et la sécurité des médicaments topiques et l'objectif d'atteindre une bonne tolérance médicamenteuse dans l'intérêt du patient. Malgré cela, **49 à 59% des patients** continuent de ressentir un certain **inconfort** au niveau de la surface oculaire, qui peut aller d'une sensation de **brûlure** à une **atteinte plus grave** de la surface de l'œil.



*Figure 19 - Les effets de l'utilisation chronique de collyres anti-glaucomeux*

Sur la figure 19, nous pouvons voir sur la première rangée (A1, C1) la présence d'une **inflammation de la conjonctive** au niveau des régions bulbaire et palpébrale et une **ulcération cornéenne** (B1) suite à l'utilisation **chronique** de collyres à base de **maléate de timolol**. La deuxième rangée montre la **résolution** de l'inflammation conjonctivale (A2, C2) et de l'**ulcération cornéenne** (B2) après l'**arrêt** du traitement et l'utilisation de **lubrifiants sans conservateur**. (Kam Ka Wai, Di Zazzo Antonio, De Gregorio Chiara, Narang Purvasha, & Jhanji Vishal, 2023)

## 2. La sécheresse oculaire par instabilité lacrymale

La **sécheresse oculaire par évaporation** se produit lorsque la surface oculaire perd de manière excessive de l'eau dans des conditions de fonctionnement normal de la sécrétion lacrymale. Nous qualifions de facteurs **intrinsèques** ceux qui proviennent d'une affection liée aux structures ou à la

dynamique de la paupière, tandis que les facteurs **extrinsèques** désignent la maladie due à une exposition extérieure.

a) Facteurs intrinsèques de l'évaporation excessive

(1) Dysfonction des glandes de Meibomius (DGM)

Parmi les facteurs **intrinsèques** de l'évaporation excessive du film lacrymal, nous retrouvons la **dégénérescence des glandes de Meibomius** (Khaitrine, La maladie de l'oeil sec) ou **blépharite postérieure**, qui est la **principale cause** de syndrome de l'œil sec par **hyperévaporation**. Le **dysfonctionnement** des glandes de Meibomius (DGM) est le résultat d'une **obstruction** des **canaux excréteurs** qui cause la **disparition de la couche superficielle lipidique**, conduisant ainsi à une **évaporation excessive** des larmes. Parmi les causes de la DGM, nous retrouvons les **dermatoses** telles que l'acné rosacée, la dermatite séborrhéique et la dermatite atopique. (Eduardo Buzolin Barbosa, et al., 2022) Le traitement de l'acné vulgaire qui implique l'utilisation d'**isotrétinoïne** provoque également une **atrophie réversible** des glandes de Meibomius, une **perte de la densité acineuse**, une **diminution du volume** ainsi qu'une **augmentation de la densité des sécrétions** produites. La DGM présente donc plusieurs causes qu'elles soient primaires ou secondaires. Elle a été décrite à l'origine chez les porteurs de lentilles de contact, mais elle peut aussi survenir chez les patients ayant subi une chirurgie réfractive par LASIK. Les **traitements hormonaux de substitution** (œstrogènes et progestatifs) auraient également un impact sur le développement de la DGM, tandis que les androgènes présentent des effets bénéfiques.

(2) Troubles palpébraux

Il existe différentes anomalies de la **fente palpébrale** qui entraînent un **syndrome de l'œil sec**. La **lagophtalmie** désigne une affection des yeux qui provoque la **fermeture incomplète** des paupières. Lorsque ce trouble oculaire n'est pas traité, il peut conduire à une **sécheresse oculaire** car les larmes **s'évaporent rapidement**. Lorsqu'elle survient seulement la nuit, on parle de **lagophtalmie nocturne**. (Aya Takahashi, Kazuno Negishi, Masahiko Ayaki, Miki Uchino, & Kazuo Tsubota, 2020) Une autre anomalie affectant le bord libre de la paupière peut causer une sécheresse des yeux, il s'agit de **l'ectropion**. (Omar Ozgur & Evan J. Kaufman, 2023) Cette pathologie est généralement liée au **vieillissement** et se caractérise par une éversion du bord libre de la paupière vers l'extérieur. L'augmentation de l'exposition de la surface oculaire à des phénomènes d'évaporation intervient dans des cas tels que la **craniosténose**, l'**exophtalmie** d'origine endocrinienne, la **forte myopie** et d'autres conditions similaires. L'**exophtalmie endocrinienne**, notamment lorsque la fente palpébrale est élargie, est associée à une **sécheresse** de l'œil et à une **hyperosmolarité** lacrymale. L'augmentation de la fente palpébrale est associée à l'**augmentation de l'évaporation** du film lacrymal. Bien que peu d'études se soient penchées sur cette problématique, les problèmes d'assèchement de la surface de l'œil peuvent être

liés à une déformation ou une mauvaise apposition de la paupière, ce qui implique l'exposition ou l'étalement partiel du film lacrymal. De plus, des complications de congruence de la paupière peuvent survenir à la suite d'une chirurgie plastique des paupières, ce qui engendre également des problèmes de sécheresse oculaire. (Songjiao Zhao, Nan Song, & Lan Gong, 2021)

### (3) Faible fréquence des clignements

Parmi les autres facteurs intrinsèques d'une **évaporation excessive** du film lacrymal, on retrouve la **diminution de la fréquence des clignements**, qui entraîne l'augmentation du temps d'exposition de la surface de l'œil à la **perte d'eau** entre les clignements. Cette diminution peut être due à un phénomène physiologique liée à des tâches de concentration spécifiques, telles que le **travail devant un écran** ou un microscope. Elle peut également être signe d'un **trouble extrapyramidal** tel que la **maladie de Parkinson**. Cette baisse de la fréquence des clignements dans la maladie de Parkinson est causée par une **réduction des neurones dopaminergiques** de la substance nigra, en corrélation avec la sévérité de la maladie. Des études ont révélé que la **fréquence des clignements** et le **temps de rupture du film lacrymal diminuent** de manière significative chez les patients atteints de la **maladie de Parkinson** non traités qui sont à un stade **précoce**, ce qui implique une **augmentation importante des symptômes** de sécheresse oculaire. (Cengaver Tamer, Ismet M Melek, Taskin Duman, & Hüseyin Oksüz, 2005)

Selon des chercheurs, il existerait **plusieurs mécanismes** dans la maladie de Parkinson à l'origine d'une sécheresse oculaire :

- Tout d'abord, l'augmentation de la **perte par évaporation** du film lacrymal peut s'expliquer par une diminution de la fréquence des clignements et un **dysfonctionnement** au niveau de la **libération de lipides** par les glandes de Meibomius. Ils évoquent également que la diminution de la fréquence des clignements peut détériorer la clairance des mucines contaminées par des lipides. (P J Driver & M A Lemp, 1996)
- De plus, il a été prouvé que les **androgènes** sont **indispensables au bon fonctionnement** des glandes **lacrymales** et des glandes de **Meibomius**. Des études cliniques ont montré que le **blocage des récepteurs androgéniques** peut favoriser les symptômes de **sécheresse oculaire**. Les taux **d'androgènes circulants** sont souvent faibles chez un large nombre de patients atteints de la maladie de Parkinson, ce qui peut favoriser un **dysfonctionnement** des glandes de Meibomius. (Michael S Okun, Benjamin L Walter, William M McDonald, & Joyce L Tenover, 2002)
- Une **diminution de la sécrétion lacrymale réflexe** dans la maladie de Parkinson peut être liée à un **dysfonctionnement autonome** avec la présence de **corps de Lewis** dans la substance nigra, les ganglions sympathiques et parasymphatiques périphériques. (M Magalhaes, G K Wenning, S E Daniel, & N P Quinn, 1995) Cette **insuffisance autonome** a été démontré chez environ **un tiers des patients** atteints de la maladie de Parkinson. Les causes de la sécheresse oculaire dans la maladie de Parkinson sont donc **multiples**.

#### (4) Action des médicaments à base d'isotrétinoïne

Plusieurs études ont permis d'établir un lien entre **l'utilisation de médicaments** à base d'**isotrétinoïne** et la **sécheresse oculaire**. L'**isotrétinoïne** est une substance active médicamenteuse de la famille rétinolique dérivé de la vitamine A, utilisée dans le traitement de l'acné sévère. Son mécanisme d'action repose essentiellement sur la **suppression de l'activité des glandes sébacées** et à une diminution de leur taille. Il a également été démontré que cette substance présente une action anti-inflammatoire au niveau du derme. (Vidal, 2015)

L'un des effets indésirables de l'isotrétinoïne est la **sécheresse oculaire**. Des chercheurs ont évalué de manière prospective 11 patients avant et après un traitement à l'isotrétinoïne systémique pendant quatre mois. (Mathers William, Shields William, Sachdev Mahipal, Petroll W Matthew, & Jester James V., 1991) Le groupe a observé que les glandes de **Meibomius diminuaient en taille et en nombre**, avec une **réduction de leur volume** et une **augmentation de l'épaisseur du sébum**. Une augmentation significative de **l'osmolarité lacrymale** a également été constatée. Certaines de ces glandes de **Meibomius anormales** ont retrouvé leur apparence normale après **l'arrêt du traitement**, ce qui indique une relation causale potentiellement **réversible**. Cependant, une étude récente a analysé les changements morphologiques observés dans les glandes de Meibomius et du film lacrymal chez les patients sous isotrétinoïne pendant 4 à 8 mois et ont constaté qu'ils pouvaient persister **jusqu'à 6 mois après l'arrêt** du traitement. (Cafer Tanriverdi, Burcu Nurozler Tabakci, & Sumbule Donmez, 2021)

#### b) Facteurs extrinsèques de l'évaporation excessive

Une maladie de la surface oculaire peut entraîner une mauvaise humidification de la surface, une rupture précoce du film lacrymal, une hyperosmolarité lacrymale ainsi qu'une sécheresse oculaire. Parmi les causes possibles, nous retrouvons le **déficit en vitamine A** et les effets indésirables de l'utilisation régulière **d'anesthésiques locaux** et de **conservateurs**.

#### (1) Déficit en vitamine A

Parmi les facteurs **extrinsèques** à l'origine de la **sécheresse oculaire**, il y a la présence d'une **carence en vitamine A**, cette condition est appelée **xérophtalmie**. La vitamine A joue un rôle essentiel dans le bon fonctionnement de la rétine et de la vision et participe à la **bonne irrigation** de l'œil. Elle est indispensable au développement des cellules caliciformes dans les membranes muqueuses et à l'expression des mucines du glycocalyx. (Yuichi Hori, Sandra Spurr-Michaud, Cindy Leigh Russo, Pablo Argüeso, & Ilene K Gipson, 2004) Dans la **xérophtalmie**, ces déficiences peuvent provoquer une **instabilité** du film lacrymal, marquée par une **rupture précoce** du film lacrymal. La carence en vitamine A peut également être à l'origine de **lésions au niveau des glandes lacrymales**. (Sommer & Emran, 1982) C'est pourquoi certains patients atteints de **xérophtalmie** peuvent montrer une déficience à la fois au niveau de la **production aqueuse** des larmes et de la **sécrétion lacrymale**.

## (2) Les conservateurs utilisés dans les collyres

Nous retrouvons dans les collyres des **principes actifs** et des **conservateurs** qui peuvent entraîner un syndrome de **sécheresse oculaire**. Parmi les composants responsables, nous pouvons citer notamment les **ammoniums quaternaires** et le **chlorure de benzalkonium** (BAK).

Les **ammoniums quaternaires** peuvent être particulièrement néfastes en cas de sécheresse oculaire, en raison de leurs effets **cytotoxiques**, **pro-inflammatoires** et **détergents**. L'utilisation chronique de ces conservateurs est à éviter sur des surfaces oculaires pathologiques. Si l'atteinte cornéenne persiste malgré un traitement approprié, il est souvent nécessaire d'arrêter l'usage de produits potentiellement toxiques notamment ceux qui contiennent des conservateurs. L'arrêt permet en général de résoudre des situations délicates.

La réglementation impose l'utilisation d'un conservateur dans les collyres pour empêcher la prolifération de micro-organismes après l'ouverture d'un collyre et éviter une infection. Bien que le risque infectieux reste exceptionnel, il peut être grave d'où l'intérêt de prendre les précautions nécessaires en ajoutant un conservateur pour éviter toute contamination lors de l'utilisation prolongée de collyres. Au fil du temps, la recherche de conservateurs efficaces et bien tolérés a permis d'éliminer les plus irritants et allergisants et a conduit à l'utilisation de la famille des ammoniums quaternaires, en particulier le **chlorure de benzalkonium** (BAK) qui reste un produit idéal. En effet, le BAK présente de nombreux avantages : c'est une petite molécule qui provoque peu de réactions **allergiques**, il ne cause pas de picotements importants lors de l'instillation et présente des propriétés **antibactériennes**, **antivirales** et **antifongiques** intéressantes. Il est couramment employé dans divers domaines comme agent nettoyant, savon antiseptique, désinfectant et même comme spermicide. (Vaede D, Baudouin C, Warnet JM, & Brignole-Baudouin F, 2010)

Bien qu'il soit largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique, ses effets indésirables ne sont pas négligeables : il présente un caractère **irritant**, **détergent**, **cytotoxique** et **inflammatoire** et favoriserait la **dissolution** du film lacrymal. Des études ont montré que **l'osmolarité était augmentée** chez les patients souffrant de **glaucome** en proportion du nombre de collyres contenant des **conservateurs** qu'ils instillaient. La prévalence du **syndrome de l'œil sec** est également plus élevée chez les patients glaucomateux traités avec des **collyres conservés** par rapport à la population générale. De plus, des expériences in vitro et sur des modèles animaux ont exposé les **effets néfastes du BAK**, qui sont amplifiés en cas de **sécheresse oculaire**. Le BAK et la sécheresse oculaire sont donc incompatibles, et induirait même un **cercle vicieux** où l'utilisation fréquente de gouttes oculaires contenant un conservateur dissout davantage le film lacrymal et aggrave la sécheresse oculaire, incitant ainsi à instiller encore plus de gouttes.

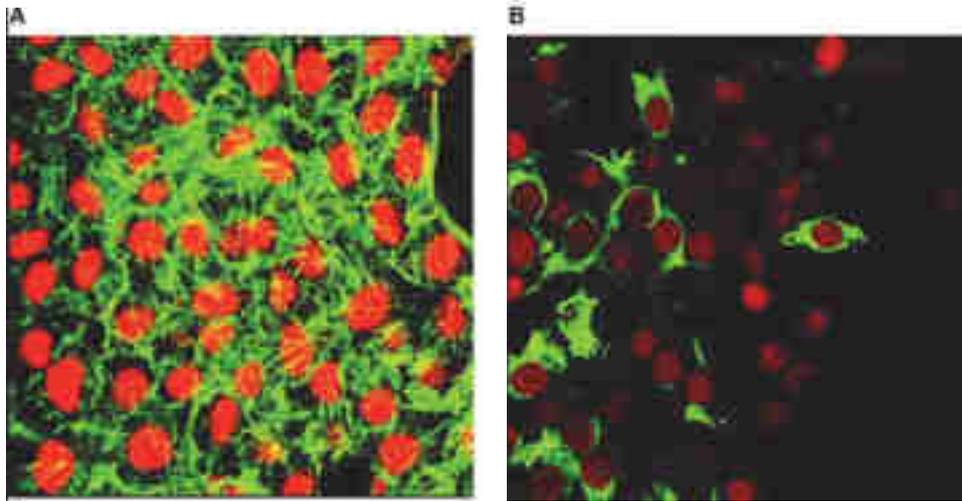


Figure 20 - Cultures cellulaires de conjonctive qui révèlent la cytotoxicité du BAK

Dans l'étude ci-dessus, nous pouvons observer sur la figure 20 à l'aide d'un microscope confocale, l'aspect d'une lignée de cellules dérivées de la conjonctive, avant (A) et après 15 minutes de traitement par du BAK concentré à 0,02% (B). Après le contact avec du BAK, les cellules présentent un **rétrécissement important** du cytoplasme cellulaire ce qui témoigne d'une forte **cytotoxicité**. (Pierre-Jean Pisella, et al., 2004)

Dans les cas où le conservateur est indispensable, il est crucial d'évaluer soigneusement le **rapport bénéfiques/risques**. Toutefois dans les cas de **sécheresse oculaire** où le produit ophtalmique ne sert qu'à lubrifier et humidifier et ne présente pas d'action médicamenteuse, son utilisation reste inappropriée.

### (3) Port de lentilles de contact

La **sécheresse oculaire** représente la première cause d'intolérance aux **lentilles de contact**. Elle est observée chez **50%** des patients **porteurs** de lentilles de contact contre **20% chez les non-porteurs** de lentilles. (Dr. Catherine Albou-Ganem & Raphaël Amar, 2012)

En effet, le port de lentilles de contact provoque des **modifications** de l'aspect et de la composition de la **couche lipidique du film lacrymal** (couche la plus superficielle) ainsi qu'une **diminution de l'épaisseur** de la couche lipidique qui se trouve en avant de la lentille de contact. Ceci conduit à une **augmentation de l'évaporation** des larmes, une augmentation des **marqueurs d'inflammation** oculaire et une **baisse du temps de rupture** du film lacrymal. (P J pisella, et al., 2001) Les mécanismes impliqués dans cette sécheresse oculaire induite par les lentilles de contact ne sont pas complètement élucidés. L'inconfort lié aux lentilles de contact est associé à une couche lipidique en avant de la lentille **plus fine**, une **dégradation accrue** de ces lipides et la **sécrétion de phospholipase A2 (PLA2)**. (Athira Rohit, Mark Willcox, & Fiona Stapleton, 2013)

Le port de lentilles de contact peut également être à l'origine d'une **altération structurelle** des glandes de **Meibomius**, modifiant ainsi la **production de meibum** et entraînant des modifications d'épaisseur et d'**instabilité lacrymale**, une **hyperosmolarité** lacrymale et une **déshydratation** des lentilles. Il existe

des débats et des controverses entre différentes études concernant les effets du port de lentilles de contact sur la surface de l'œil et la tolérance des matériaux utilisés. Certains porteurs de lentilles peuvent ressentir des inconforts liés au port de lentilles, tandis que d'autres les tolèrent sans problème. Différents facteurs comme la composition des lentilles, la durée de port, l'hygiène oculaire et les caractéristiques individuelles des yeux peuvent agir sur la réponse de chaque personne aux lentilles de contact. Il est, par conséquent, essentiel de consulter un spécialiste pour bénéficier d'un suivi approprié et des recommandations personnalisées lors de l'utilisation de lentilles de contact. (Lee Choon Thai, Alan Tomlinson, & Marshall G Doane, 2004)

#### (4) Les autres pathologies de la surface oculaire (PSO)

Des études ont démontré que plusieurs formes de **maladies chroniques de la surface de l'œil** étaient responsables d'une **instabilité** du film lacrymal et contribue à l'émergence de sécheresse oculaire en plus de la maladie de la surface oculaire sous-jacente. Parmi elles, les **allergies perannuelles** ou **conjonctivites allergiques** qui s'expriment tout au long de l'année et affectent la surface oculaire et entraînent une inflammation. **L'allergie oculaire** fait partie des pathologies largement étudiées. (Mark B Abelson, Lisa Smith, & Matthew Chapin, 2003)

La **conjonctivite allergique** affecte environ **15% de la population**, adultes comme enfants et se présente sous différentes formes, comme la conjonctivite allergique **saisonnaire**, la kérato-conjonctivite **vernale** et la kérato-conjonctivite **atopique**. Il s'agit d'une réaction **d'hypersensibilité de type 1**, qui est souvent provoquée par la présence d'**allergènes** dans l'environnement tels que les acariens, la poussière, les poils d'animaux ou les moisissures. L'exposition aux antigènes va entraîner une **dégranulation des mastocytes** en présence d'IgE qui jouent un rôle clé dans ces réactions, car il déclenche la **libération de médiateurs chimiques** tels que l'histamine, la prostaglandine et les leucotriènes, responsables des symptômes caractéristiques des réactions allergiques tels que des rougeurs, un gonflement, des démangeaisons, un prurit important, un larmoiement clair non purulent. La **mort des cellules épithéliales** de la surface oculaire provoque des lésions sur l'épithélium conjonctival et cornéen, en particulier une **kérato-conjonctivite ponctuée**. Ces lésions et la libération de médiateurs inflammatoires entraînent des symptômes **allergiques** et une **stimulation réflexe** de la glande lacrymale.

## F. Mécanismes physiopathologiques

Les **mécanismes physiopathologiques** de la **sécheresse oculaire** sont complexes et impliquent plusieurs facteurs. En effet, le syndrome de l'œil sec résulte d'une **perturbation de l'unité fonctionnelle lacrymale** (UFL), un système incluant la surface oculaire, les paupières, les glandes lacrymales, les canaux lacrymaux, l'épithélium conjonctival et cornéen, ainsi que les nerfs sensitifs et moteurs qui sont impliqués. Les principaux composants du film lacrymal sont sous le contrôle de cette unité fonctionnelle

lacrymale qui permet leur régulation et de les adapter aux conditions environnementales, endocrinologiques et corticales. Son rôle principal est de préserver **l'intégrité du film lacrymal**, la **transparence de la cornée** et la **qualité** de l'image projetée sur la rétine. Cette UFL peut être touchée par de nombreux facteurs comme l'illustre le cercle vicieux de la sécheresse oculaire proposé par le Pr Baudouin (figure 21).

Les mécanismes principaux de la sécheresse oculaire sont essentiellement liés à **l'hyperosmolarité** et **l'instabilité** du film lacrymal. Dans la **sécheresse oculaire**, **l'hyperosmolarité** lacrymale est un mécanisme central qui entraîne une inflammation, des affections et des symptômes de la surface oculaire. Elle survient en raison d'une **évaporation excessive** de l'eau de la surface oculaire exposée (instabilité lacrymale) ou d'une **hyposécrétion**. Elle induit des **lésions de l'épithélium** de surface en activant une cascade d'évènements inflammatoires et la **libération de médiateurs inflammatoires** dans les larmes tels que les interleukines IL-8, IL-6, IL-1, le TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor alpha), l'interféron gamma ainsi que l'activation des MMP (métalloprotéases matricielles). L'atteinte épithéliale implique la mort cellulaire par **apoptose**, une **perte des cellules caliciformes** et de la **sécrétion de mucus**, ce qui conduit à une **instabilité du film lacrymal**. Cette instabilité amplifie **l'hyperosmolarité** de la surface de l'œil, créant ainsi un **cercle vicieux**.

Comme nous pouvons le voir sur le schéma (figure 21), il y a aussi une autre boucle d'**autostimulation** qui se produit en raison d'un film lacrymal **instable**, ce qui peut provoquer un **syndrome de l'œil sec** résultant de **l'inflammation palpébrale** et du **dysfonctionnement des glandes de Meibomius**. En effet, un film lacrymal **instable** peut aussi altérer la **flore microbienne** au niveau de la conjonctive et des paupières, ce qui entraîne la **libération de lipases** et de **toxines bactériennes** provenant de bactéries Gram négatif et positif. Cela peut conduire à une **inflammation des paupières** et des glandes de **Meibomius** et engendrer des modifications de la composition **lipidique** et une **instabilité** lacrymale supplémentaire. L'**instabilité lacrymale** peut également se manifester sans qu'il n'y ait une **hyperosmolarité** lacrymale, par d'autres facteurs comme la **xérophtalmie**, les **allergies oculaires**, l'usage de **conservateurs topiques** et le port de **lentilles de contact**.



DGM : dysfonction des glandes de Meibomius  
MMP : métalloprotéinase matricielle

Figure 21 - Physiopathologie du cercle vicieux de la sécheresse oculaire

Cette représentation physiopathologique (figure 21) souligne la nature cyclique du processus où chaque élément contribue à aggraver les autres, formant ainsi un **cercle vicieux** de sécheresse de l'œil. Les facteurs de risque se situent à l'extérieur du cercle, tandis que les mécanismes pathologiques se retrouvent à l'intérieur.

## G. Facteurs de risque associés à l'œil sec

De nombreuses études ont montré qu'il y avait un lien entre les facteurs **environnementaux**, le **régime alimentaire**, l'**âge** et les phénomènes de **sécheresse oculaire**. En effet, la sécheresse oculaire est une pathologie **multifactorielle**. Certains facteurs de risque peuvent augmenter la probabilité de développer cette affection.

Parmi les **principaux facteurs de risque** associés à l'œil sec, nous pouvons citer :

- **L'âge** : la sécheresse oculaire est plus fréquente chez les **personnes âgées** car nous constatons une **sénescence des glandes lacrymales** qui produisent moins de larmes avec l'âge et leur qualité est altérée. Cette sénescence est aussi caractérisée par une **atrophie** et une **sténose** des canalicules lacrymaux. Le vieillissement est associé à de nombreux changements physiologiques

entraînant une **diminution** des volumes lacrymaux, une **augmentation** de l'osmolarité, une **instabilité** du film lacrymal ainsi que des **altérations** au niveau des glandes de Meibomius.

- Le **sexe** : les **femmes** sont plus sujettes à souffrir de sécheresse oculaire que les hommes en raison des changements des **niveaux d'hormones** liés à la ménopause, la grossesse ou à l'utilisation de contraceptifs oraux.
- Les facteurs **environnementaux** (pollution atmosphérique, l'air climatisé, soleil, fumée) présentent un impact non négligeable. La pollution et un faible taux d'humidité dans l'air ambiant (chauffage ou climatisation), notamment dans les lieux confinés comme dans les avions, sont responsables d'une **instabilité lacrymale** par atteinte des couches lipidiques et muqueuses. L'exposition au vent, au soleil et à la poussière peut également irriter les yeux et provoquer des symptômes de sécheresse de l'œil. Ces symptômes sont augmentés dans les lieux enfumés, notamment par le tabagisme passif ou actif. (Teson M, Gonzalez-Garcia MJ, & et al., 2013)
- Le **mode de vie** : le travail en bureau regroupe plusieurs conditions défavorables pour la surface oculaire comme la pollution intérieure, une température et un taux d'humidité inadéquats, la présence d'**allergènes**, les problèmes de **ventilation**, le manque d'aération et en particulier le travail prolongé sur les **écrans d'ordinateurs**.  
Les utilisateurs d'écrans d'ordinateurs se plaignent régulièrement de problèmes oculaires tels qu'une sensation de brûlures, d'irritation, de fatigue visuelle... L'utilisation prolongée d'écrans entraîne souvent une **diminution de la fréquence** et d'**amplitude des clignements**. Cette tendance est renforcée chez les jeunes ce qui s'explique notamment par l'utilisation quotidienne de smartphones et de consoles de jeux vidéo.
- Les traitements **médicamenteux** : certains médicaments peuvent altérer la production de larmes et entraîner une **sécheresse oculaire** tels que les **bêta-bloquants**, les **antidépresseurs**, les **antihistaminiques**, les **diurétiques** et les **dérivés du rétinol**, les **conservateurs** contenus dans de nombreux collyres.
- Les **maladies auto-immunes (MAI)** : le **syndrome de Gougerot-Sjögren**, la **polyarthrite rhumatoïde** ou le **lupus** peuvent causer une sécheresse oculaire en raison d'une atteinte des glandes lacrymales.
- La **chirurgie réfractive** : le syndrome de **sécheresse oculaire** est la **complication** la plus fréquente que l'on retrouve à la suite d'une chirurgie des yeux au laser. C'est la **cause majeure**

de mécontentement postopératoire malgré un résultat réfractif réussi. Selon une étude, à peu près **20% des patients** ayant subi une chirurgie du cristallin et **près de 50%** des patients opérés par LASIK (*Laser in-situ Keratomileusis ou kératomileusis par laser in situ en français*) montrent des symptômes de sécheresse oculaire à la suite de l'opération. (Baudouin & Santiago, 2016) La chirurgie réfractive est une chirurgie en plein essor et ne cesse d'augmenter d'année en année. La présence d'un syndrome sec préopératoire est un facteur de risque de développer un syndrome sec postopératoire sévère.

En effet, selon une étude, **jusqu'à 70%** des personnes qui envisagent une chirurgie réfractive auraient des signes fonctionnels ou cliniques de sécheresse de l'œil. Une étude de prévalence réalisée par TearLab, menée sur 8 810 sujets, a montré qu'avant l'intervention chirurgicale, **48%** des candidats à la chirurgie réfractive présentaient une **hyperosmolarité lacrymale**. (Ikuko Toda, Naoko Asano-Kato, Yoshiko Hori-Komai, & Kazuo Tsubota, 2002)

La **chirurgie réfractive** de la cornée perturbe ainsi **l'équilibre du film lacrymal** et de la surface oculaire par la création d'un volet LASIK ainsi que l'ablation stromale qui altère la structure de la cornée et entraîne la **section de nombreux nerfs sensitifs afférents** qui se trouvent à la surface de l'œil. Ces nerfs sont responsables de la **sensibilité de l'innervation cornéenne** et leur section peut provoquer une **altération de la sensibilité cornéenne** et une **perturbation de l'homéostasie** du film lacrymal, ce qui contribue à des symptômes tels que la **sécheresse de l'œil** et l'**inconfort** ressentis après l'intervention. Il peut donc y avoir une diminution de la sensibilité cornéenne pendant quelques mois, mais la sécrétion lacrymale et le taux de clignement sont également affectés. Cette diminution de la sensibilité cornéenne provoque une **diminution de la sécrétion** de facteurs neurotrophiques indispensables à la **régulation du métabolisme** et à la **viabilité des cellules de la cornée**. Par conséquent, la section des nerfs sensitifs afférents de la cornée peut engendrer des retards de cicatrisation après l'opération. De plus, cette intervention peut induire indirectement une **augmentation de l'osmolarité** du film lacrymal, ce qui entraîne une concentration plus élevée de **cytokines pro-inflammatoires** et contribue également au développement de **sécheresse oculaire**. (Robert Sambursky & Terrence P O'Brien, 2011) Il est donc essentiel de diagnostiquer la sécheresse oculaire **préopératoire** ainsi que ses facteurs favorisants pour informer correctement le patient et prévenir le retentissement **postopératoire**.

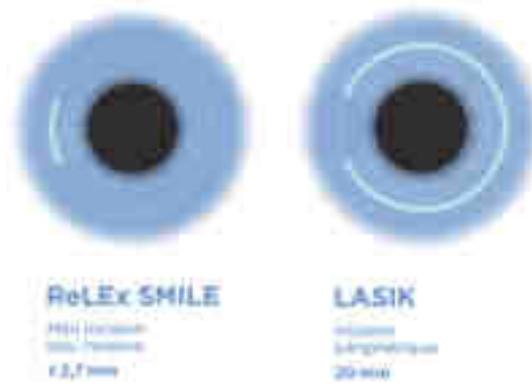


Figure 22 - Les deux techniques de chirurgie réfractive SMILE et LASIK

Une technique innovante de chirurgie réfractive a été développée récemment, connue sous le nom de **SMILE** (Small Incision Lenticule Extraction). Cette technique n'utilise qu'un **laser femtoseconde** qui sculpte une **lenticule stromale** (morceau de tissu en forme de lentille) en profondeur dans l'épaisseur de la cornée, il est ensuite retiré à travers une petite incision cornéenne. Il permet de **préserver l'innervation cornéenne sous-épithéliale**, ce qui **limite significativement** les **agressions** sur la **surface oculaire** et permet d'**éviter** également les **complications** liées au volet. (Alexandre Denoyer, Liem Trinh, Jean-François Faure, & Elise Landman, 2014)

- Les **maladies de la paupière** :
  - la **blépharite** qui est une inflammation chronique de la paupière, peut bloquer les glandes de **Meibomius** et être ainsi responsable d'une sécheresse oculaire par **hyperévaporation** des larmes.
  - La **conjonctivite allergique**, inflammation de la conjonctive peut également conduire à une **altération du film lacrymal** et de la surface oculaire. (Tae Hyung Kim & Nam Ju Moon, 2013)
- Le port de **lentilles de contact** : les lentilles peuvent entraîner une **irritation oculaire** qui peut à son tour causer une **sécheresse** des yeux. En effet, **50 à 75%** des porteurs de lentilles rapportent des symptômes de **sécheresse oculaire**. (Shizuka, 2020) (C G Begley, B Caffery, K K Nichols, & R Chalmers, 2000)
- L'**alimentation** : elle joue en effet un rôle important dans la pathologie du syndrome sec. Les régimes **riches en acides gras oméga-3** ou encore un apport journalier normal en **vitamine A** semblent réduire l'incidence de **sécheresse oculaire**. (Oydanich, Maureen G Maguire, Maxwell Pistilli, Pedram Hamrah, & Jack V Greiner) (Laura E Downie, Sueko M Ng, Kristina B Lindsley, & Esen K Akpek, 2019)

- Le **diabète** : le diabète sucré a été identifié comme un **facteur de risque** de la **sécheresse oculaire** dans plusieurs études. Dans l'étude américaine Beaver Dam Eye Study (BDES), la prévalence de la **sécheresse oculaire** chez les personnes **diabétiques** était de **18,1 %** comparée à **14,1 %** chez les **non-diabétiques**. (S E Moss, R Klein, & B E Klein, 2000) Des résultats similaires ont été observés dans une autre étude qui s'appuie sur la fréquence d'utilisation de **lubrifiants oculaires** (20,6 % chez les diabétiques contre 13,8% chez les non-diabétiques). Ces études ont mis en évidence une corrélation entre un **mauvais contrôle glycémique** mesuré par le taux plasmatique d'HbA1c et la **fréquence d'utilisation de gouttes**. Des observations (M Goebbels, 2000) ont été effectuées sur une baisse de la **sécrétion lacrymale réflexe** grâce au test de Schirmer chez les diabétiques insulino-dépendants, suggérant que cette association pouvait provenir d'une **neuropathie sensorielle** ou **autonome** d'origine diabétique. (Igor Kaiserman, Nadia Kaiserman, Sasson Nakar, & Shlomo Vinker, 2005)

## IV. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La **prise en charge du syndrome de l'œil** est **complexe** et varie en fonction du **niveau de sévérité** et de son **étiologie**. Il faut dans un premier temps éliminer tous les facteurs **favorisant l'œil sec** (climatisation, port de lentilles de contact, utilisation prolongée d'écrans) et déterminer les éventuels **médicaments responsables** pour envisager leur arrêt.

Il existe deux types de traitement : les traitements **substitutifs** et les traitements **complémentaires**. (Vidal, Quels sont les traitements des yeux secs ?, 2020)

### A. Les traitements substitutifs

Comme nous l'avons vu précédemment, les affections de la surface oculaire font partie des pathologies ophtalmiques les plus fréquentes et les plus banales. Elle concerne **15% des sujets de 65 ans** et plus, dont 10% prennent régulièrement des traitements substitutifs. Les **traitements substitutifs** se basent sur un apport quotidien de **substituts lacrymaux** afin de compenser le manque de larmes, de soulager l'irritation oculaire, d'assurer la production d'un film fonctionnel et de préserver l'acuité visuelle. Leur efficacité est souvent partielle lorsqu'il n'y a pas de traitement de fond traitant la cause. La prescription de collyres mal adaptés, inefficaces voire toxiques peut aggraver la symptomatologie (en cas d'allergie à un conservateur par exemple).

Le **traitement substitutif** repose sur l'utilisation de **substituts lacrymaux** et présente l'avantage de compenser mécaniquement le **manque de larmes** mais aussi de réduire les **agents inflammatoires** libérés lors des **sécheresses chroniques**.

Le traitement substitutif présente trois objectifs :

- **Remplacer les larmes** : par l'administration de "**larmes artificielles**" qui sont souvent prescrites en **première intention** pour soulager les symptômes. Ce sont des solutions disponibles avec ou sans conservateurs (recommandés pour les patients présentant une allergie ou pour ceux qui nécessitent une utilisation fréquente et pluri-journalière). En effet l'accumulation des prises entraîne une **forte dose de conservateurs** (en particulier les ammoniums quaternaires), ce qui représente un risque de **toxicité cellulaire** et donc d'**aggravation** des symptômes. L'inconvénient majeur des collyres en solution est leur **durée d'action limitée** (5 à 6 minutes environ), qui conduit à de **fréquentes instillations** afin de prolonger le temps d'action de leurs principes actifs.
- **Accroître les larmes naturelles** : ce sont des solutions plus techniques qui présentent l'avantage d'augmenter le temps de rémanence des collyres. Ces formulations vont jouer sur la **viscosité** afin d'**augmenter le temps de contact** du produit avec la surface oculaire et permettre par

conséquent une **meilleure lubrification** conduisant à une protection plus efficace. L'augmentation de la viscosité est souvent obtenue grâce à l'emploi de **polymères hydrophiles** constitués de macromolécules gonflants au contact de l'eau. Ils sont utilisés seuls ou en association et forment le principe actif même de certains collyres ou gels ophtalmiques les contenant.

- **Retenir les larmes naturelles** : afin de limiter la perte de liquide, il peut être nécessaire de **boucher les canaux lacrymaux** de façon ponctuelle ou définitive, soit par **l'insertion de bouchons lacrymaux** soit par une **technique chirurgicale** ou laser, obturant définitivement ce canal de drainage. Il s'agit d'une procédure indolore. (Clinic, s.d.)

Nous distinguons deux classes de substituts lacrymaux : les **larmes artificielles simples** (sérum physiologique amélioré, povidone, acide polyvinylique) et les **polymères** (dérivés cellulosiques, carbomères, polymères d'acide hyaluronique et gélatines) (G. Kaswin M. L., 2012)

Plus la viscosité de ces substituts augmente, plus ils sont stables. Il faut noter que les plus visqueux, notamment les **gels lacrymaux**, peuvent **brouiller un peu la vue** et laisser des **dépôts désagréables** au niveau des cils, ce qui pousse l'ophtalmologiste à les prescrire le soir. Il s'agit d'un traitement à la carte : c'est-à-dire que c'est au patient de choisir les produits qui sont les plus adaptés et les plus efficaces en fonction de ses symptômes avec des heures d'instillations variables.

Différents paramètres permettent de définir le substitut lacrymal idéal comme une **mouillabilité épithéliale optimale** (c'est-à-dire un bon étalement sur la surface oculaire), un **pH compris entre 7 et 8**, un caractère **isotonique** ou légèrement **hypo osmolaire**, une **composition en ions** proche de celles des larmes, une **bonne tolérance** qui ne présente aucune toxicité pour la surface oculaire. Ils peuvent cependant présenter quelques contre-indications comme une allergie à l'un des constituants (conservateurs par exemple), le port de lentilles souples pour les produits contenant des conservateurs ou l'association à des produits iodés (pour les collyres ayant des conservateurs mercuriels).

## 1. Les différentes classes thérapeutiques

### a) Les dérivés du sérum physiologique

Le **sérum physiologique** est une solution saline stérile de chlorure de sodium (NaCl), utilisée pour nettoyer et rincer les yeux en cas d'irritation, d'infection ou d'allergie mais aussi dans le but de les hydrater. Les spécialités indiquées dans le traitement de l'œil sec sont constituées uniquement de **chlorure de sodium** à des concentrations variant de **0,9 à 1,4%**, et de conservateurs pour la spécialité

Larmes artificielles® (benzalkonium ou BAK). Ce sont des collyres qui présentent une **bonne tolérance** mais une **faible viscosité**, il s'agit des plus simples en termes de composition. Ils sont indiqués dans les **formes légères** de sécheresse oculaire. Leur principal inconvénient est leur **faible durée d'action** qui nécessite une **administration très fréquente** (jusqu'à 8 fois par jour). Toutefois, la HAS a attribué un SMR important avec un rapport bénéfices/risques élevé. Ces solutions de suppléance lacrymale sont en effet dépourvues ou presque d'effets indésirables et n'engendrent aucune gêne après instillation, mais présentent une **faible rémanence**.

Tableau 1 - Spécialités pharmaceutiques à base de chlorure de sodium

Nom	Statut	Présentation	Principe actif	Conservateur	Posologie	Effets indésirables
<b>Larmes artificielles martinet®</b>	M	Flacon 10 ml	Chlorure de sodium 1,4%	Benzalkonium*	1 goutte 3 à 8 fois par jour	Légères irritations oculaires
<b>Larmes artificielles martinet®</b>	M	Boîte 20 UD	Chlorure de sodium 1,4%	X	1 goutte 3 à 8 fois par jour	Légères irritations oculaires
<b>Larmabak®</b> 3,49€ 65%	M	Flacon 10 ml	Chlorure de sodium 0,9%	X	1 goutte 3 à 8 fois par jour	Légères irritations oculaires
<b>Phylarm®</b> NR	DM	Boîtes de 16 et de 28 UD de 2 ml, boîte de 16 UD de 10 ml	Chlorure de sodium 0,9% ; borate de sodium 0,02% ; acide borique 0,27%	X	1 goutte 2 à 4 fois par jour en irrigation	

M = Médicament ; DM = Dispositif Médical

\*Le chlorure de benzalkonium (BAK) peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur.

Retirer les lentilles avant application et attendre 15 minutes avant de les remettre.

## b) Les dérivés polyvinyliques

Les **polymères de vinyle** sont constitués d'une longue chaîne synthétique et forment des collyres qui présentent une **meilleure rémanence** que les dérivés du sérum physiologique et une **durée d'action plus longue**. Ce sont des solutions de **faible viscosité** avec l'avantage **d'augmenter la stabilité** du film lacrymal grâce à leur comportement « **muicine-like** », ils permettent de diminuer la tension de surface de l'eau et de l'interface eau-huile. Ils lubrifient et protègent plus longtemps la surface cornéenne entre les clignements. Les substances les plus utilisées sont **l'alcool polyvinylique (PVA)** et la **polyvinylpyrrolidone (PVP)**, aussi appelée povidone ou polyvidone.

Le PVA utilisé à la concentration de 1,4% montre une faible viscosité mais présente une **bonne rémanence** grâce à sa capacité d'adsorption à la surface oculaire. Le PVP en revanche, doit être utilisé à une concentration plus importante (entre 3 et 5%) pour accroître la viscosité des solutions. L'association de ces deux composés, offre l'avantage de réduire une trop forte viscosité tout en préservant un **pouvoir muco-adhésif** important. Ce sont des produits largement utilisés dans la

formulation de collyres ou comme agent actif grâce à leur facilité à être stérilisés, leur excellente compatibilité avec de nombreux agents actifs ophtalmiques et leur absence de toxicité épithéliale.

Ils sont indiqués en **première intention** dans le syndrome de **l'œil sec modérés à sévères**. Ils peuvent également être utilisés en association avec des substituts lacrymaux de plus haute viscosité pour les cas les plus sévères. La HAS reconnaît un SMR important avec un rapport bénéfices/risques élevé malgré quelques plaintes d'**irritation** et de **brûlures** lors de l'instillation. La **rémanence** des polymères de vinyles reste **faible** comparée aux substituts plus visqueux comme les gels, mais ils présentent une **excellente biocompatibilité** et leur impact sur la vision est négligeable. (l'ACOS, 2021)

Nom	Statut	Présentation	Principe actif	Conservateur	Posologie	Effets indésirables
<b>Dulcilarmes®</b> 4,52€ 65%	M	Flacon 10 ml	Povidone	Cétrimide	1 goutte 4 à 6 fois par jour	Occasionnel : sensation transitoire de brûlure, d'œil collé Rarement : réactions d'irritation ou d'hypersensibilité
<b>Dulcilarmes®</b> 5,50€ 65%	M	Boîte de 60 UD	Povidone	X	1 goutte 4 à 6 fois par jour	Occasionnel : sensation transitoire de brûlure, d'œil collé Rarement : réactions d'irritation ou d'hypersensibilité
<b>Fluidabak®</b> 3,49€ 65%	M	Flacon 10 ml	Povidone	X	1 goutte 4 à 6 fois par jour	Occasionnel : sensation transitoire de brûlure, d'œil collé Rarement : réactions d'irritation ou d'hypersensibilité
<b>Nutrivisc®</b> 2,36€ 65%	M	Flacon 10 ml	Povidone	Benzalkonium chlorure	1 goutte 4 fois par jour	Vision trouble, douleur oculaire, démangeaisons, irritation, sensation anormale au niveau de l'œil, hyperémie oculaire, brûlure ou œil collé, irritation, hypersensibilité
<b>Refresh®</b> 2,92€ (30 UD) et 7,82€ (90 UD) 65%	M	Boîtes de 30 et 90 UD	Povidone ; Alcool polyvinylique	X	1 goutte 3 à 4 fois par jour	Irritation, douleur, rougeur de la conjonctive, démangeaison, vision trouble, œil collé, sensation de corps étranger, larmoiements, rougeur, hypersensibilité

Tableau 2 - Spécialités pharmaceutiques à base de dérivés polyvinyliques

### c) Les dérivés cellulosiques

Les **polymères de méthylcellulose**, polysaccharide **viscoélastique**, sont employés depuis de nombreuses années dans les larmes artificielles grâce à leur **forte viscosité** et leur **pouvoir de rétention hydrique**. Actuellement, les plus utilisés sont l'**HydroxyPropylMéthylCellulose** (HPMC ou hypromellose) et la **carboxyméthylcellulose** (CMC ou carmellose). Ces derniers possèdent une **viscosité inférieure** mais d'un **pouvoir émoullient supérieur**. En effet, les produits de plus forte viscosité possèdent un temps de rémanence allongé, mais sont pourvus de **fou visuel** et de **dépôts désagréables** au niveau des cils et des paupières. Certains praticiens utilisent la CMC comme substitut privilégié pour les patients présentant des symptômes de sécheresse oculaire après une chirurgie réfractive. L'évolution

est en général favorable dans cette situation. Hormis les quelques effets indésirables, la HAS reconnaît un SMR important avec un rapport bénéfices/risques élevé, ce qui explique leur remboursement.

Nom	Statut	Présentation	Principe actif	Conservateur	Posologie	Effets indésirables
<b>Artelac®</b> 5,50€ 65%	M	Boîte 60 UD	Hypromellose	X	1 goutte 4 à 6 fois par jour	Légers picotements à l'instillation
<b>Celluvisc®</b> 2,92€ 7,82€ 65%	M	Boîtes 30 et de 90 UD	Carmellose sodique	X	1 goutte 2 à 8 fois par jour	Hypersécrétion lacrymale ; sensation de corps étranger dans l'œil ; prurit oculaire ; irritation ; vision floue ; rougeur ; picotement
<b>Optive®</b> LPPR 7,69€	DM	Flacon 10 ml	Carboxyméthylcellulose sodique 0,5%	Purite® 0,01% (complexe oxychloré)	1 ou 2 gouttes dans chaque œil affecté au besoin	Rougeur conjonctivale ; œil sec ; douleur oculaire ; prurit oculaire ; érythème de la paupière ; vision trouble ; écoulement oculaire ; irritation ; larmoiements ; hypersensibilité
<b>Optive Fusion®</b> LPPR 7,69€	DM	Flacon 10 ml	Carboxyméthylcellulose sodique 0,5% ; glycérine 0,9% ; hyaluronate de sodium (0,1%)	Purite®	1 ou 2 gouttes dans chaque œil affecté au besoin	Douleur oculaire ; écoulement oculaire ; irritation ; œdème des paupières ; sensation de corps étranger dans l'œil ; larmoiements ; gonflement des yeux ; hypersensibilité
<b>Optive Fusion®</b> LPPR 4,15€	DM	Boîte 30 UD	Carboxyméthylcellulose sodique 0,5% ; glycérine 0,9% ; hyaluronate de sodium (0,1%)	X	1 ou 2 gouttes dans chaque œil affecté au besoin	Irritation des yeux ; hyperémie conjonctivale ; rougeur des yeux ; sensation de corps étranger dans l'œil ; érythème de la paupière ; blépharite ; douleur oculaire ; vision trouble ; prurit oculaire ; kératite ponctuée ; kératite lamellaire diffuse

Tableau 3 - Spécialités pharmaceutiques à base de dérivés cellulosiques

Optive Fusion® est une nouvelle solution oculaire commercialisée en 2017 et conçue pour soulager les symptômes liés à la sécheresse oculaire. Ce dispositif médical vient compléter la gamme de solutions oculaires Optive qui est sur le marché depuis de nombreuses années. Il se distingue par sa formulation à base de **hyaluronate de sodium** en plus de la **carboxyméthylcellulose**, « *la CMC et le hyaluronate de sodium forment une matrice serrée afin d'agir de façon synergique* ». (Paitraud, Sécheresse oculaire : OPTIVE FUSION, nouvelle solution lubrifiante et osmoprotectrice, 2017) Il est important de noter qu'il y a plusieurs conditions à respecter afin d'obtenir une prise en charge à 60% par la sécurité sociale (Journal officiel, 2017) :

- La prescription par un **ophtalmologiste** après avoir diagnostiqué une **kératite** ou une **kérato-conjonctivite sèche**, notamment à l'aide d'un test colorimétrique réalisé à l'aide d'une lampe à fente.
- Il est recommandé en **troisième intention** lorsque les substituts lacrymaux de faible viscosité et les gels se sont avérés inefficaces.

- La prescription initiale ne doit pas dépasser **6 mois de traitement**. À l'issue de cette période, il est recommandé d'effectuer une **réévaluation** par un ophtalmologiste, afin de déterminer la nécessité d'un éventuel renouvellement de prescription. (Journal Officiel, 2022)
- Le renouvellement est ainsi autorisé après une consultation ophtalmologique. (Abbvie, 2023) (HAS, Optive Fusion, renouvellement et modification des conditions d'inscription, 2021)

#### d) Les gels de carbomères

Les **gels de carbomères**, polymères synthétiques, présentent d'autres dénominations : acides polyacryliques, polymères carboxyvinyles ou carboxy polyéthylènes. Ils sont obtenus par réticulation de l'acide acrylique par des éthers. Cette polymérisation s'effectue dans un solvant organique (benzène, acétate d'éthyle ou un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane). Ce sont des macromolécules hydrophiles de masse moléculaire importante (700 000 à 4 000 000 Da) qui se déroulent pour former un réseau tridimensionnel capable d'emmagasiner plus de **1 000 fois leur volume en eau** permettant ainsi de former un **gel aqueux**, stable et non collant. Les carbomères apportent un **temps de contact prolongé** avec l'œil grâce à leurs **propriétés bioadhésives** 2 à 7 fois plus importantes que les substituts lacrymaux.

On peut les classer en fonction du solvant utilisé lors de leur synthèse :

- Les **carbomères de 1ère génération** : synthétisés à partir du benzène (carbomères 934P et 940)
- Les **carbomères de 2ème génération** : obtenus à partir d'autres solvants (carbomères 974P et 980)

Les carbomères ont un **temps de contact supérieur** avec la surface oculaire par rapport aux dérivés celluloses, aux polymères de vinyle et aux larmes artificielles. Malgré leurs qualités, ils entraînent souvent un **flou visuel** à l'instillation et des **dépôts sur les cils** lors de la dessiccation du gel.

En effet, l'administration en tube implique souvent une administration trop importante de produit due à la pression digitale excessive exercée par le patient. Pour corriger cet inconvénient, les gels fluides de carbomères 974P ont été développés et conditionnés en flacon afin de ne délivrer qu'une seule goutte par instillation, tout en conservant la même efficacité que les carbomères classiques. Actuellement, ils sont recommandés en **seconde intention** dans le traitement des sécheresses oculaires de gravité **moyenne à sévère**, en complément ou après échec des substituts lacrymaux en solution. Ils présentent ainsi une **bonne stabilité**, un **pouvoir de rétention hydrique** intéressant et une **viscosité élevée** qui permet de diminuer la fréquence d'administration.

Nom	Statut	Présentation	Principe actif	Conservateur	Posologie	Effets indésirables
<b>Aquarest®</b> 5,50€ 65%	M	Gel ophtalmique 60 UD	Carbomère 980	X	1 goutte 3 à 5 fois par jour	Trouble visuel bref après instillation du produit ; démangeaisons ou sensation de brûlure oculaires
<b>Gel-Larmes®</b> 3,37€ 65%	M	Gel ophtalmique 30 UD	Carbomère 974 P	X	1 goutte 2 à 4 fois par jour	Trouble visuel bref après instillation du produit
<b>Gel-Larmes®</b> 2,99€	M	Gel ophtalmique tube de 10g	Carbomère 974 P	Chlorure de benzalkonium	1 goutte 2 à 4 fois par jour	Trouble visuel bref après instillation du produit
<b>Lacrifluid®</b> 5,50€ 65%	M	Boîte 60 UD	Carbomère 980	X	1 goutte 1 à 3 fois par jour	Trouble visuel ; sensation de brûlure ou picotements après instillation ; sensation de paupières collées ; réactions d'irritation ou d'hypersensibilité
<b>Lacrigel®</b> 2,99€ 65%	M	Gel ophtalmique tube de 10g	Carbomère 980 NF	Cétrimide	1 goutte 3 à 4 fois par jour	Trouble visuel après instillation ; irritation ; sclérite ; œdème palpébral
<b>Lacrinorm®</b> 2,71€ 65%	M	Gel ophtalmique tube 10g	Carbomère 980	Chlorure de benzalkonium	1 goutte 3 à 4 fois par jour	Vision trouble ; sensation de brûlure ; sensation de paupières collées ; irritation ou hypersensibilité ; eczéma de contact, d'irritation et de bronchospasme (benzalkonium)
<b>Lacryvisc®</b> 4,09€ 65%	M	Gel ophtalmique tube 15g	Carbomère 974 P	Chlorure de benzalkonium	1 goutte 2 à 4 fois par jour	Troubles de la vision ; gêne oculaire ; irritation ; œdème palpébral ; dermatite de contact ; larmoiement ; hyperhémie oculaire ; douleur ; prurit oculaire
<b>Liposic®</b> 2,37€ 65%	M	Gel ophtalmique tube de 10g	Carbomère	Cétrimide	1 goutte 3 à 5 fois par jour 30 min avant le coucher	Sensation de brûlure oculaire ; rougeur oculaire ; eczéma des paupières ; prurit ; sensation d'yeux collés ; kératite ponctuée superficielle ; larmoiements ; vision trouble
<b>Siccafluid®</b> 2,71€ 65%	M	Gel ophtalmique flacon 10g	Carbomère 974 P	Chlorure de benzalkonium	1 goutte 1 à 4 fois par jour	Picotements ou sensation de brûlures légers et passagers après l'instillation ; trouble visuel passager après instillation

Tableau 4 - Spécialités pharmaceutiques à base de carbomères

### e) Les collyres au hyaluronate de sodium

Le **hyaluronate de sodium (HS)** ou **acide hyaluronique** est un polysaccharide de masse moléculaire élevée, naturellement présent dans l'œil humain qui assure une fonction importante dans le tissu conjonctif, la peau, les articulations etc. (médical, s.d.) Il est également contenu dans le liquide lacrymal. Le HS est capable de retenir de **grandes quantités d'eau** et d'augmenter ainsi le **volume des larmes** pour hydrater et lubrifier la surface oculaire. Environ la moitié de l'acide hyaluronique formé dans la couche externe de la cornée est constamment décomposée et remplacée par de l'acide hyaluronique nouvellement formé. La cornée n'étant pas vascularisée, il joue un rôle essentiel dans

l'alimentation de la cornée en nutriments et l'élimination des produits métaboliques ainsi que le renouvellement cellulaire.

Les solutions à base d'hyaluronate de sodium confèrent une **bonne hydratation** de l'œil, un soulagement de **longue durée** et une **réduction du temps de cicatrisation** de la surface oculaire. Les collyres contenant de l'hyaluronate de sodium sont des fluides non newtoniens dont la viscosité varie sous la contrainte : par exemple, durant les clignements, elle diminue et permet de **stabiliser le film lacrymal** et **d'accroître le temps d'évaporation** et la **rémanence** du collyre sur la cornée. La viscosité augmente en fonction de la concentration en principe actif. Il est à noter que le film lacrymal renferme une **viscosité élevée** lorsque l'œil est **ouvert** et une **viscosité faible** lorsque l'œil **se ferme**. Ces solutions offrent donc une **bonne lubrification** de l'œil, ainsi qu'une **meilleure stabilité** du film lacrymal et facilite aussi la **cicatrisation épithéliale**.

Les produits à base de **hyaluronate de sodium** et d'autres substances lubrifiantes sont réservés au traitement de la sécheresse oculaire avec **kératite** ou **kérato-conjonctivite sèche** et sont utilisés en **troisième intention** après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité ou des gels. Ils présentent le statut de dispositif médical et non de médicament et ne sont remboursés par la sécurité sociale que sur **prescription d'un ophtalmologiste** après diagnostic de kératite ou kérato-conjonctivite sèche confirmé par un test colorimétrique à la lampe à fente. Cette prescription initiale ne peut excéder six mois et le renouvellement n'est assuré qu'après examen ophtalmologique.

Nom	Statut	Présentation	Principe actif	Conservateur	Posologie	Effets indésirables
<b>Hylo confort®</b> LPPR 7,87€	DM	Flacon 10 ml	Hyaluronate de sodium 0,1%	X	1 goutte 3 fois par jour	Hypersensibilité ; sensation de brûlure ou larmoiement excessif ; douleur ; sensation de corps étranger ; irritations locales ; vision floue temporaire ; maux de tête
<b>Hylo confort Plus®</b> LPPR 7,87€	DM	Flacon 10 ml	Hyaluronate de sodium 0,2%	X	1 goutte 3 fois par jour	Vision floue temporaire ; hypersensibilité ; sensation de brûlure ou larmoiement excessif ; douleur ; sensation de corps étranger ; irritations locales ; maux de tête
<b>Hylovis Gel Multi®</b> LPPR 10,22€	DM	Flacon 15 ml	Hyaluronate de sodium 0,3%	X	1 à 2 gouttes au besoin	Rares : irritation de la conjonctive ; sensation de corps étranger ; rougeur ou sensation de brûlure de l'œil ; vision trouble temporaire
<b>Hylovis Multi®</b> LPPR 3,06€	DM	Boîte 20 UD	Hyaluronate de sodium 0,18%	X	1 à 2 gouttes au besoin	Rares : légère irritation de la conjonctive ; sensation de corps étranger ; rougeur ou sensation de brûlure de l'œil ; vision trouble temporaire
<b>Hylovis Lipo®</b> LPPR 4,15€ <b>Hylovis Lipo Multi®</b> LPPR 10,22€	DM	Boîte 30 UD Émulsion stérile Flacon 15 ml	Hyaluronate de sodium 0,18% ; triglycérides et phospholipides 0,165%	X	1 à 2 gouttes au besoin	Rares : légère irritation de la conjonctive ; sensation de corps étranger ; rougeur ou sensation de brûlure de l'œil ; vision trouble temporaire

<b>Neovis total®</b> LPPR 4,15€	DM	Boîte 30 UD	Hyaluronate de sodium 0,18% ; triglycérides et phospholipides ;	X	1 à 2 gouttes au besoin	Rares : légère irritation de la conjonctive ; sensation de corps étranger ; rougeur ou sensation de brûlure de l'œil ; vision trouble temporaire
<b>Neovis total Multi®</b> LPPR 10,22€		Flacon 15 ml Émulsion stérile	acide lipoïque (antioxydant) ; HPMC			
<b>Optive Fusion®</b> LPPR 4,15€	DM	Boîte 30 UD	CMC 0,5% ; glycérine 1% ; hyaluronate de sodium 0,1% ; lévocarnitine, érythritol (osmoprotecteurs)	X	1 à 2 gouttes au besoin	Irritation des yeux, hyperémie conjonctivale, rougeur, sensation de corps étranger, érythème palpébral, blépharite, sensation anormale dans l'œil, douleur oculaire, vision trouble, kératite ponctuée, kératite lamellaire diffuse, prurit oculaire, blessure superficielle de l'œil
<b>Optive Fusion®</b> LPPR 7,69€	DM	Flacon 10 ml	CMC 0,5% ; glycérine 0,9% ; hyaluronate de sodium 0,1% ; acide borique 0,7%	Purite® 0,01%	1 à 2 gouttes au besoin	Douleur oculaire, écoulements oculaire, irritation yeux, œdème des paupières, sensation de corps étranger, larmoiements, gonflement des yeux, hypersensibilité
<b>Vismed Gel Multi®</b> LPPR 10,22€	DM	Flacon 15 ml Solution hydrogel	Hyaluronate de sodium 0,3%	X	1 à 2 gouttes au besoin	Rares : irritation de la conjonctive, sensation de corps étranger, rougeur ou sensation de brûlure, vision trouble momentanée
<b>Vismed Multi®</b> LPPR 3,06€ LPPR 8,73€ LPPR 10,22€	DM	Boîte 20 UD Flacon 10 ml Flacon 15 ml	Hyaluronate de sodium 0,18%	X	1 à 2 gouttes au besoin	
<b>Vitadrop®</b> LPPR : 7,69€	Dm	Flacon 10 ml	Hyaluronate de sodium 0,15% ; vitamine B12	Oxyd® : conservateur doux qui se transforme en composants naturels des larmes au contact de l'œil (eau, sels et oxygène)	1 goutte 3 à 5 fois par jour	
<b>Elixya®</b> LPPR : 7,69€	DM	Flacon 10 ml	Hyaluronate de sodium 0,15% ; PEG 800 0,5% ; électrolytes ; vitamine B12	Oxyd®	1 goutte 3 à 5 fois par jour	Rares : réactions d'hypersensibilité

Tableau 5 - Spécialités pharmaceutiques à base de hyaluronate de sodium

La spécialité Hylo Confort Plus® est recommandée pour l'**hydratation intensive** et thérapeutique de la surface oculaire dans les cas de sensation de sécheresse oculaire **sévère et chronique**, ou à la suite d'une intervention chirurgicale ophtalmique.

La gamme Vismed® est préconisée pour soulager les symptômes **modérés à sévères** de la sécheresse oculaire. La présentation sous forme de solution hydrogel dénommée Vismed gel multi® propose une concentration **plus riche en acide hyaluronique** que les autres produits de la gamme (0,3% versus 0,18%). Ce produit peut être appliqué dans l'œil en utilisant 1 à 2 gouttes, à la demande tout au long de la journée. Une fois ouvert, le flacon ne doit pas être conservé au-delà de trois mois afin de permettre l'efficacité et la sécurité du produit. (Paitraud, Sécheresse oculaire : Vismed Gel Multi, nouvelle présentation sous forme de solution hydrogel, 2020)

Les conseils d'utilisation sont les suivants :

- Incliner la tête vers l'arrière.
- Placer l'embout du flacon au-dessus de l'œil à traiter. Ne pas toucher l'embout avec les doigts ni avec l'œil.
- Utiliser l'index d'une main pour tirer doucement la paupière inférieure vers le bas.
- Utiliser l'autre main afin de presser légèrement sur le corps du flacon et permettre l'écoulement d'une goutte du produit.

Ces différentes étapes permettent d'assurer une application correcte du gel tout en évitant tout contact direct entre l'embout du flacon et les doigts ou l'œil.

Les gammes Hylovis multi® et Vismed® présentent une composition chimique quantitative et qualitative strictement équivalente. (HAS, Avis de la CNEDiMTS, 2015)

Les présentations Hylovis Lipo® et Hylovis Lipo Multi® sont une **émulsion hypo-osmolaire** stérile contenant **0,18% de hyaluronate de sodium**, composant naturellement présent dans l'œil et qui joue un rôle essentiel dans la **protection** et l'**hydratation** de la surface oculaire. Grâce aux caractéristiques physiques de l'**hyaluronate de sodium**, ces produits favorisent la **rétenction d'eau** et possèdent des **propriétés viscoélastiques**. Cela leur permet ainsi de créer un **film lubrifiant homogène** et **protecteur** de la surface oculaire. Ce film agit sur la couche aqueuse pour hydrater et préserver la surface oculaire. Ces collyres ont une formulation **hypo-osmolaire** pour compenser les effets négatifs tels que l'inflammation résultant de l'hyperosmolarité des larmes lors de la sécheresse oculaire. De plus, le hyaluronate de sodium grâce à ses **propriétés mucomimétiques**, favorise l'**adhérence du film lacrymal**. Ils sont recommandés dans les symptômes **modérés à sévères** de sécheresse oculaire. (Vidal, Hylovis lipo émulsion oculaire, 2023)

Le collyre Vitadrop® combine deux agents actifs, à savoir **l'hyaluronate de sodium** et la **vitamine B12**. Cette association vise à apporter une hydratation **plus intense** et thérapeutique, spécialement pour les cas de sécheresse oculaire **plus sévère** et persistante. La couleur rosée de la solution s'explique par la présence de la vitamine B12 qui favorise la **cicatrisation de la cornée** et protège les cellules de la surface de l'œil des dommages causés par les radicaux libres oxydés. Cette solution hypotonique est formulée avec la technologie Oxyd®, un conservateur doux, qui au contact de l'œil se transforme en oxygène et en sels et permet ainsi de maintenir la solution stérile deux mois après ouverture. (Vidal, Fiche produit Vitadrop , 2023)

Elixya® est une solution ophtalmique hypotonique destinée à soulager les symptômes de sécheresse oculaire, en **troisième intention** après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité. Il est formulé avec de **l'acide hyaluronique** capable d'absorber une quantité importante d'eau et de la maintenir disponible pour la couche cornéenne. Il contient en plus de la **vitamine B12** qui donne à Elixya® sa couleur rose et qui est reconnue pour sa capacité à **protéger l'œil** contre les dommages résultant de la sécheresse oculaire. Le PEG 8000 est un **agent humidifiant** additionnel qui étend la durée de l'hydratation. Elixya® est donc conçu pour persister sur la surface oculaire et apporter un soulagement durable des symptômes de la sécheresse oculaire.



Figure 23 - Les différents substituts lacrymaux en fonction de leur viscosité

#### f) Les collyres à base d'hydroxypropyl-guar (HP-Guar®)

Le **guar** est un galactomannane (polysaccharide composé d'une chaîne de mannose sur laquelle sont branchées des unités de galactose) d'origine végétale, neutre et hydrosoluble avec une tendance à se gélifier en phase aqueuse. C'est pour cela qu'il est associé à des **groupements HP-guar** qui apportent une **meilleure solubilité**. Les conditions de pH et de température du film lacrymal permettent la fixation des ions borate à la surface de l'HP-guar, polysaccharide non ionique qui se transforme en polyélectrolyte anionique (Chen Lu, Leopold Kostanski, Howard Ketelson, David Meadows, & Robert Pelton, 2005). C'est en particulier grâce à ces charges négatives que l'HP-guar agit comme un **muco mimétique** et permet ainsi une **meilleure rémanence** des agents émollients à la surface oculaire. L'HP-Guar est caractérisé par une **bonne adhésion** à la **couche muqueuse** des larmes et une **forte rémanence** locale (posologie 2 fois par jour). Il présente toutefois l'inconvénient de provoquer un **flou visuel transitoire**.

C'est un **gel lubrifiant naturel**, qui agit comme un catalyseur et forme un gel **bioadhésif** qui vient recouvrir les zones hydrophobes de la cornée. Il présente plusieurs avantages tels qu'une **meilleure rétention des liquides**, une **protection de longue durée** et une **meilleure lubrification** que l'acide hyaluronique seul. (Rekha Rangarajan, Brian Kraybill, Abayomi Ogundele, & Howard A Ketelson, 2015) Les collyres à base **d'HP-Guar** forment ainsi une **couche sur la cornée** et garantissent une **bonne hydratation** des yeux. Des études expérimentales sur des lapins traités par ce type de collyre, ont montré que la **couche muqueuse** était significativement **plus épaisse** que sur ceux traités par un collyre contenant de l'HS (hyaluronate de sodium) à 0,1% ou de la CMC à 0,5% même avec une exposition de courte durée. (Sang-Woong Moon, Je-Hyung Hwang, So-Hyang Chung, & Kee-Hyun Nam, 2010) (A. Rousseau, M. M'Garrech, E. Barreau, L. Bonin, & M. Labetoulle, Chapitre 14 : Substituts lacrymaux, 2017). Ce type de collyre présente donc des **propriétés mucomimétiques** et **cytoprotectrices** et permet ainsi une **rémanence élevée**.

Nom	Statut	Présentation	Principe actif	Conservateur	Posologie	Effets indésirables
<b>Systane Drops®</b>	DM	Flacon 10 ml	Polyéthylène glycol 400 ; propylène glycol ; HP-Guar ; acide borique	Polyquad®	1 ou 2 gouttes dans les yeux affectés	En cas de gêne oculaire persistante, larmoiement excessif, des modifications de la vision ou une rougeur oculaire, arrêter l'utilisation et consulter un ophtalmologiste.
<b>Systane Ultra®</b> (nouvelle version)	DM	Flacon 10 ml (LPPR 10,93€)	PEG 400 ; PG ; HP-Guar ; acide borique	X	1 ou 2 gouttes dans les yeux affectés	
<b>Systane Ultra®</b>	DM	Boîte 30 UD (LPPR 4,69€)	PEG 400 ; PG ; HP-Guar ; acide borique	X	1 ou 2 gouttes dans les yeux affectés	

Tableau 6 - Spécialités pharmaceutiques à base de HP-Guar

Systane Gel drops® est une formule à action durable la plus concentrée en HP-Guar®, destinée à lubrifier et restaurer la surface de l'œil tout en offrant une protection contre d'éventuels dommages cellulaires futurs. (Stephen Cohen, Anna Martin, & Kenneth Sall, 2014) (Springs, Novel ocular lubricant containing an intelligent delivery system : details of its mechanism of action, 2010) Elle est spécialement élaborée pour soulager la sécheresse oculaire due à une **déficience aqueuse**, en particulier chez les sujets atteints de **symptômes sévères chroniques**. (Umberto Benelli, 2011) La **technologie HP-Guar®** crée une **matrice élastique** qui retient les ingrédients actifs (PEG/PG) à la surface de l'œil, procurant ainsi un soulagement rapide. De plus, le flacon Drop-Trainer® facilite le dosage. (MyAlconProfessionals, 2022)

La présentation Systane Ultra® est quant à elle, indiquée dans le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire, en **troisième intention** après échec des substituts lacrymaux de **faible viscosité** et des gels, au même titre que Cationorm®, Optive®, Vismed®, Vismed Multi®, Hylovis® et Hylovis Multi®. Dans les cas **sévères de sécheresse**, ces substituts lacrymaux peuvent s’accompagner par **l’utilisation d’inserts** ou par la procédure **d’obstruction des points lacrymaux** à l’aide de clous méatiques. Ce produit est commercialisé en tant que dispositif médical (DM) tout comme les autres substituts lacrymaux cités au-dessus, car son action est principalement mécanique (et non pharmacologique, immunologique ou métabolique) : elle agit en complément du film lacrymal naturel, sans affecter les processus oculaire et corporel sous-jacents. Une nouvelle formulation sans conservateur est mise à disposition depuis 2021. Elle est dotée d’une **technologie PureFlow®** brevetée, équipée d’une **valve anti-retour** qui empêche toute contamination bactérienne ainsi que d’un système d’évacuation des contaminants. Cela permet ainsi d’empêcher tout liquide contaminé de rentrer dans le flacon et réduit la durée d’utilisation à 3 mois au lieu de 6 mois pour la version avec conservateur. (Paitraud, Systane Ultra flacon multidose : nouvelle formulation sans conservateur, 2021)

#### g) Les émulsions lipidiques

La **majeure partie** des sécheresses oculaires sont de nature **qualitative** (liée à l’hyperévaporation), causée par une **instabilité** ou une **déficience de la couche lipidique** qui est souvent **secondaire** à une dysfonction des glandes de Meibomius (DGM). Il est donc judicieux d’utiliser des substituts lacrymaux à base **lipidique**. Les **émulsions lipidiques** sont principalement prescrites dans le traitement des **insuffisances meibomiennes** avec anomalie de la couche lipidique lacrymale. Elles sont indiquées afin d’améliorer la **stabilité lacrymale** en diminuant l’**évaporation**. Les produits qui sont actuellement sur le marché sont composés de **triglycérides** associés à un **carbomère**, des **phospholipides** ou des **émulsions cationiques**. De plus, l’intérêt des émulsions lipidiques est de **solubiliser les principes actifs** liposolubles comme la cyclosporine A dans les collyres. Elles se distinguent par le type d’huile utilisé, la technique d’émulsion ainsi que le surfactant employé pour leur solubilisation. Ces émulsions lipidiques ont montré de bons résultats pour **augmenter l’épaisseur** de la couche **lipidique**. (G. Kaswin & M. Labetoulle, 2012)

Nom	Statut	Présentation	Principe actif	Conservateur	Posologie	Effets indésirables
<b>Cationorm®</b>	DM	Boîte 30 UD (LPPR 4,15€)  Flacon 10 ml (LPPR 8,73€)	Émulsion d’huiles minérales	Chlorure de benzalkonium (flacon)	1 à 4 gouttes dans chaque œil	Rares : irritation oculaire, douleur oculaire, sensation de corps étranger, rougeur, démangeaisons, larmoiement, sensation de brûlure oculaire, vision trouble transitoire, inflammation des paupières, œdème des paupières

<b>Aquarest® 0,2%</b>	M	Boîte 60 UD (LPPR 5,50€) Gel ophtalmique	Carbomère 980 ; triglycérides à chaîne moyenne	X	1 goutte 3 à 5 fois par jour	Trouble visuel bref après instillation ; démangeaisons ou sensation de brûlure oculaire
<b>Liposic®</b>	M	Tube de 10 g (LPPR 2,37€)	Carbomère 980 ; triglycérides à chaîne moyenne	Cétrimide	1 goutte 3 à 5 fois par jour	Très rares : sensation de brûlure oculaire ; rougeur ; eczéma palpébral ; sensation de corps étranger dans l'œil ; yeux larmoyants ; vision trouble ; yeux collés ; prurit ; conjonctivite ; kératite ponctuée superficielle
<b>Hylovis lipo®</b>	DM	Boîte 30 UD (LPPR 4,15€)	Hyaluronate de sodium 0,18% ; triglycérides et phospholipides	X	1 à 2 gouttes aussi souvent que nécessaire	Très rares : légère irritation de la conjonctive ; sensation de corps étranger ; rougeur ; sensation de brulure oculaire ; vision trouble après instillation
<b>Hylovis Lipo Multi®</b>	DM	Flacon 15 ml (LPPR 10,22€)		X	1 à 2 gouttes aussi souvent que nécessaire	
<b>Néovis Total®</b>	DM	Boîte 30 UD (LPPR 4,15€)	Hyaluronate de sodium 0,18% ; triglycérides et phospholipides	X	1 à 2 gouttes aussi souvent que nécessaire	Très rares : légère irritation de la conjonctive ; sensation de corps étranger ; rougeur ; sensation de brûlure oculaire ; vision trouble transitoire après instillation
<b>Neovis Total Multi®</b>		Flacon 15 ml (LPPR 10,22€)		X	1 à 2 gouttes aussi souvent que nécessaire	
<b>Systane Balance®</b>	DM	Flacon 10 ml (LPPR 10,04€) Émulsion	PG ; HP-Guar ; acide borique ; système LIPITECH	Polyquad®	1 ou 2 gouttes dans les yeux affectés	Vision floue transitoire après l'instillation. En cas de gêne oculaire persistante, larmoiement excessif, des modifications de la vision ou une rougeur oculaire, arrêter l'utilisation et consulter un ophtalmologiste.

Tableau 7 - Spécialités pharmaceutiques à base d'émulsion lipidique

Cationorm® est une **émulsion cationique** qui se caractérise par sa charge positive et permet d'établir une attraction électrostatique avec les cellules chargées négativement présentes à la surface de l'œil. Elle agit sur les **trois couches** du film lacrymal, ce qui la différencie des autres émulsions lipidiques anioniques qui ne ciblent que la couche lipidique superficielle.

Elle présente plusieurs avantages tels que :

- La **réduction de la tension superficielle** grâce à sa charge positive, elle permet d'obtenir une tension superficielle quasi-identique à celle des larmes naturelles
- L'amélioration de la **rémanence**, elle ne retient pas excessivement d'eau contrairement aux larmes artificielles qui entraîne donc un flou visuel. Ceci allonge le temps de résidence sur la surface oculaire grâce à l'attraction électrostatique avec les cellules présentes
- De lutter contre l'**hyperosmolarité** lacrymale, susceptible de provoquer la mort cellulaire. Ainsi l'utilisation de substituts lacrymaux hypo-osmolaires tels que Cationorm® permet de combattre l'hyperosmolarité lacrymale grâce à l'**osmocorrection**. (Les cahiers d'ophtalmologie, 2014)

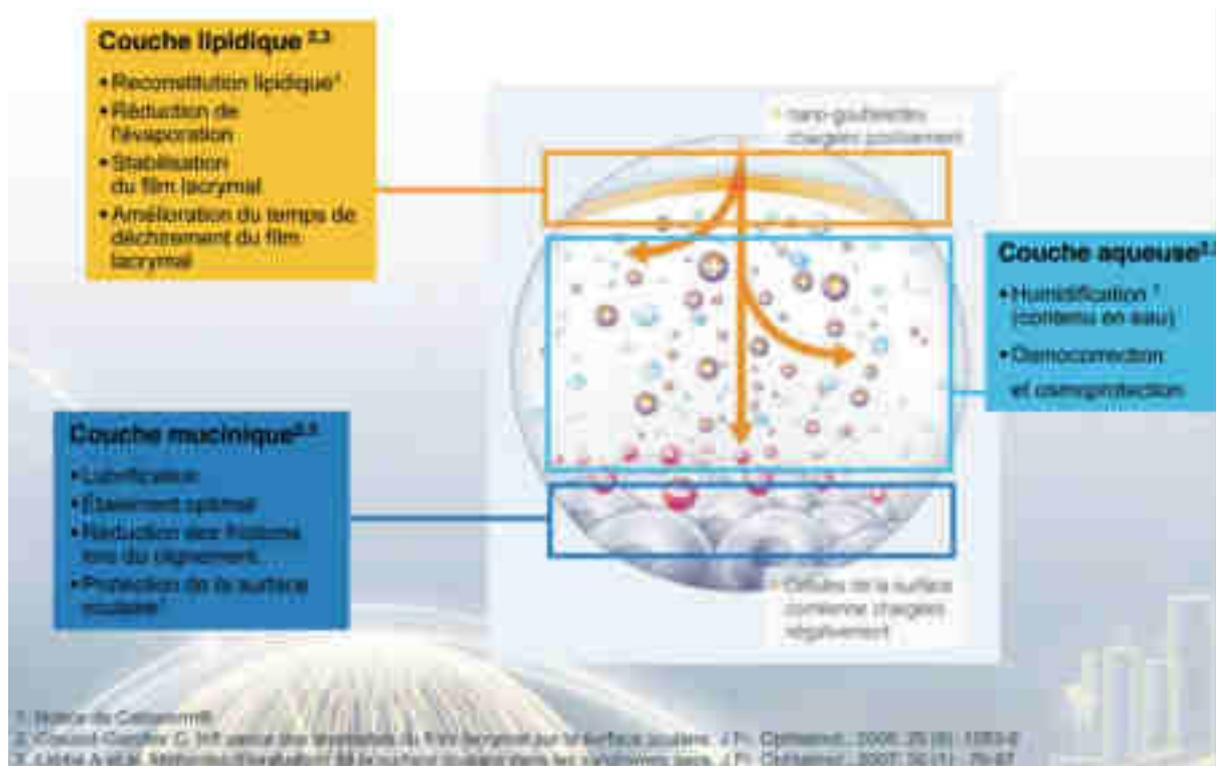


Figure 24 - L'émulsion cationique et son action sur les trois couches du film lacrymal

Aquarest® et Liposic® sont des collyres à base de **polymères combinés avec des lipides** (triglycérides à chaîne moyenne plus précisément) qui forment une **émulsion lipidique** et permet de compléter la **phase lipidique** du film lacrymal. Ce gel ophtalmique forme un film transparent, **lubrifiant** et **hydratant** à la surface de l'œil qui agit sur une éventuelle **insuffisance de sécrétion** naturelle de larmes. L'intérêt de la **composante lipidique** de ce type de collyre est de renforcer la **phase lipidique** du film lacrymal qui est souvent **défaillante** en cas de sécheresse oculaire. Ces émulsions lipidiques permettent de **diminuer l'évaporation** du film lacrymal et **d'améliorer la stabilité** des larmes.

Systance Balance® est formulée avec une émulsion lipidique brevetée, dénommée « *système Lipitech* », qui se compose de micelles associant **huile minérale** et **phospholipides anioniques**. L'HP-Guar et l'acide borique s'associent pour former une **matrice viscoélastique** qui contient du propylène glycol, agissant comme émoullient. Cette solution est remboursable dans le traitement symptomatique de

la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement meibomien, en complément de l'hygiène palpébrale, à condition qu'elle soit prescrite par un ophtalmologue. Elle permet le soulagement durable de la sécheresse oculaire due à un défaut de la **couche lipidique**. La durée de la prescription initiale ne doit pas dépasser 6 mois de traitement et le renouvellement peut être envisagé après un examen ophtalmologique. (David Paitraud, 2017)

#### h) Les osmoprotecteurs

L'autre approche qui permet de lutter contre l'hyperosmolarité est l'**osmoprotection**, qui implique des substances telles que la **L-carnitine**, le **glycérol**, l'**érythritol** et le **tréhalose**.

L'œil sec s'accompagne souvent d'une **augmentation** de l'**osmolarité** du film lacrymal causée par un stress osmotique qui altère les fonctions des cellules épithéliales de la surface oculaire. Les conséquences de ce stress osmotique sont nombreuses : l'accumulation des **cytokines pro-inflammatoires** dans le film lacrymal, la **perte des microvillosités**, la **destruction des membranes cellulaires** et de **jonctions intercellulaires** et enfin l'**apoptose** des cellules épithéliales. Les micro-organismes soumis à des variations importantes de l'osmolarité du milieu extérieur vont développer des mécanismes d'**osmorégulation** afin d'équilibrer le gradient osmotique de part et d'autre de leur membrane pour maintenir un **bon niveau d'hydratation**. (A. Rousseau, M. M'Garrech, E. Barreau, L. Bonin, & M. Labetoulle, Chapitre 14 - Substituts lacrymaux, 2017)

Ces processus se basent sur l'**accumulation intracytoplasmique** de "**solutés compatibles**" avec une concentration optimale et adaptée à l'osmolarité du milieu extérieur qui n'affectent pas les fonctions physiologiques. Les substituts lacrymaux actuels qui possèdent des propriétés **osmorégulatrices** vont s'inspirer de ce mécanisme adaptatif. Les composés osmorégulateurs sont donc des solutés, qui vont agir comme des **électrolytes** pour rééquilibrer les pressions osmotiques au niveau de la membrane cellulaire sans pour autant intervenir avec le métabolisme cellulaire. Ces produits vont permettre d'améliorer la **survie des cellules épithéliales** soumises à un stress osmotique. Les différents osmorégulateurs utilisés dans la sécheresse oculaire sont la **lévocarnitine** (L-carnitine), l'**érythritol**, le **tréhalose** (Optive® et Théalose®), le **glycérol** et la **taurine**.

Plusieurs études mettent en évidence l'intérêt de ces composés osmorégulateurs dans le syndrome de l'œil sec. Une étude réalisée sur un groupe de 30 patients traités par la **L-carnitine** et l'**érythrol** pendant deux mois, a montré une **réduction de l'osmolarité** du film lacrymal, une **meilleure stabilité** du film, une **diminution significative** des **symptômes d'inconfort** et des **lésions de la surface épithéliale** de l'œil. (Giannaccare et al., 2016)

Parmi les **collyres osmoprotecteurs**, nous pouvons citer :

- l'Optive® qui est composé de deux osmoprotecteurs : l'**érythritol** et la **L-carnitine**, de la glycérine et de la carmellose. Il présente une **viscosité** et une **rémanence élevées** ce qui permet de réduire la dose quotidienne à instiller. Cette association CMC-L-carnitine-érythritol est indiquée dans le traitement de la **kérato-conjonctivite sèche** en **troisième intention** après échec des solutés de faible viscosité et des gels.
- La Théalose® qui est une solution aqueuse contenant du **tréhalose à 3%** et de l'**hyaluronate de sodium à 0,15%**. Le tréhalose, un disaccharide et le hyaluronate de sodium un polysaccharide, présentent tous les deux une fonction de **lubrifiant** et **d'agent hydratant**. (HAS, Avis de la CNEDiMTS , 2021)

Nom	Statut	Présentation	Principe actif	Conservateur	Posologie	Effets indésirables
<b>Optive®</b>	DM	Flacon 10 ml (LPPR : 7,69€)	CMC ; glycérine ; L-carnitine ; érythritol	Purite®	1 ou 2 gouttes dans chaque œil au besoin	Rougeur conjonctivale ; œil sec ; douleur oculaire ; prurit oculaire ; vision trouble : écoulement oculaire ; irritation ; sensation de corps étranger dans l'œil ; augmentation des larmoiements ; gonflement des yeux ; hypersensibilité
<b>Théalose®</b>	DM	Flacon 15 ml (LPPR 10,22€)  Boîte 30 UD (LPPR : 4,15€)	Tréhalose 3% ; hyaluronate de sodium 0,15%	X	1 goutte dans chaque œil 4 à 6 fois par jour	Rares : légères irritations oculaires ; rougeur ; sensation de brûlure ; picotement ; corps étranger dans l'œil ; vision floue transitoire

Tableau 8 - Les collyres osmorégulateurs

### i) Le perfluorohexyloctane (EyeSol®)

Le laboratoire allemand Ursapharma s'associe à Novaliq, une société biopharmaceutique privée spécialisée dans les traitements oculaires reposant sur une technologie sans eau EyeSol® pour commercialiser le collyre Hylo Lipid® (connu aussi sous le nom EvoTears®), composé d'au moins **99% de perfluorohexyloctane**. Il s'agit du premier collyre **stérile lipophile sans eau et sans agent conservateur** pour le traitement de la sécheresse oculaire. Grâce à sa composition, Hylo Lipid® se répartit rapidement et forme une **enveloppe protectrice** sur les larmes. L'évaporation excessive est ainsi évitée, ce qui permet de soulager efficacement les symptômes de sécheresse oculaire. De plus du fait de sa formulation anhydre, aucun additif comme un agent conservateur n'est nécessaire. (URSAPHARM, 2023)

Concernant **EyeSol®**, il s'agit de la première technologie qui permet d'obtenir des produits ophtalmiques non aqueux et rend possible la formulation de médicaments traditionnellement insolubles dans l'eau. Cette innovation repose sur l'emploi d'alcane semi-fluorés (SFAs) spécifiques qui

renferment des propriétés optiques similaires à celles de l'eau et ont la capacité de former des liquides transparents, inertes, non toxiques et amphiphiles. Cette caractéristique permet de formuler des **molécules lipophiles** et de **grande taille**. Les alcanes semi-fluorés ont une faible tension superficielle et une faible viscosité, ce qui favorise la formation de gouttes de petit volume qui n'entraîne ni le clignement des yeux ni le larmolement réflexe. Les produits basés sur cette technologie sont donc **non aqueux** et évitent les **réactions d'oxydations** susceptibles de dégrader les substances actives. Ceci permet d'améliorer la stabilité du produit. De plus, cette technologie prévient la **prolifération microbienne** et permet ainsi la formulation sans conservateur dans des récipients multi-doses. (Antipolis)

Hylo Lipid® est préconisé dans le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire associée à un **dysfonctionnement meibomien** en complément de l'hygiène palpébrale. Les modalités de prescription sont similaires à celles de la spécialité Systane Balance®. Étant donné qu'il n'existe pas assez de données sur la tolérance chez les porteurs de lentilles de contact, il est préférable d'éviter d'utiliser ce produit chez ces patients-là. (Legifrance, 2021) Il est important de prendre des précautions lors de l'utilisation concomitante d'Hylo Lipid® avec d'autres produits ophtalmiques. En cas de traitement complémentaire avec un autre collyre, il faut respecter un intervalle **d'au moins 30 minutes** entre les deux produits en appliquant toujours Hylo Lipid® en dernier. Il faut également éviter de l'associer à des pommades ophtalmiques. (Vidal, Fiche produit - Hylo Lipid collyre, 2023)

Nom	Statut	Présentation	Principe actif	Conservateur	Posologie	Effets indésirables
Hylo Lipid®	DM	Flacon 3 ml (LPPR : 8,54€)	Perfluorohexyloctane	X	1 goutte 4 fois par jour	Rares : irritations oculaires temporaires ; brûlures oculaires ; rougeurs ; démangeaisons : cela peut indiquer une réaction allergique. Arrêter d'utiliser le collyre si les irritations durent un certain moment et consulter un médecin.

Tableau 9 - Fiche produit de Hylo lipid

Pour résumer, les **substituts lacrymaux** présentent différentes caractéristiques, vues précédemment, en fonction des composants : **allongement** de la **rémanence**, **adhésion sur la couche muqueuse**, **rétenion d'eau**, amélioration de la **couche lipidique**, **flou visuel**, diminution de la **viscosité** avec le clignement. En général, le succès d'un substitut lacrymal repose sur une administration **pluri-quotidienne au long terme**, ainsi qu'une **bonne éducation des patients** sur leur pathologie et notamment leur traitement. Il est parfois important d'ajouter un traitement par voie orale en complément des substituts lacrymaux.

En cas d'échec des substituts lacrymaux, il reste d'autres options thérapeutiques qui sont utilisées en fonction du niveau de sévérité de la sécheresse oculaire, de son étiologie et des caractéristiques des patients. L'International Dry Eye Workshop (DEWS) en 2017 proposent différentes recommandations selon le degré de sévérité de la maladie, classé de 1 à 4 :

- **Niveau 1 - si les symptômes sont légers à modérés :**
  - Éducation et modification des habitudes alimentaires et environnementales (augmenter les acides gras oméga-3)
  - Élimination des potentiels traitements systémiques ou topiques mis en cause
  - Utilisation de substituts lacrymaux de différents types (collyres, gels, émulsions)
  - Amélioration de l'hygiène des paupières
  
- **Niveau 2 - si les traitements du Niveau 1 sont insuffisants, ajouter :**
  - Traitement anti-inflammatoires dont la ciclosporine topique et les corticoïdes par voie locale à courte durée
  - Tétracyclines et ses dérivés par voie orale (meibomite, rosacée)
  - Bouchons méatiques
  - Sécrétagogue topiques (ex : rébamipide 2% et diquafosol (Diquas®); non disponibles en Europe, commercialisés en Asie)
  - Lunettes à chambre humide
  
- **Niveau 3 - si les traitements du Niveau 2 sont insuffisants, ajouter :**
  - Sécrétagogues oraux (ex : pilocarpine)
  - Sérum autologue (PRP : plasma riche en plaquettes ; PRGF : plasma riche en facteurs de croissance)
  - Occlusion ponctuelle des canaux lacrymaux via des bouchons lacrymaux
  - Lentilles de contact ou verres scléaux
  
- **Niveau 4 - si les traitements du Niveau 3 sont insuffisants, ajouter :**
  - Traitement anti-inflammatoire par voie systémique
  - Chirurgie (dont chirurgie de la paupière, tarsorrhaphie, chirurgie de la membrane muqueuse ou glande salivaire, greffe de membrane amniotique)

Les praticiens peuvent évidemment adapter ces recommandations en fonction de leur expérience clinique personnelle et du profil de chaque patient.

## B. Les traitements par voie systémique

### 1. Les sécrétagogues

Les **agents sécrétagogues** sont par définition, des médicaments qui vont **stimuler la production de liquide lacrymal**. Les agents les plus utilisés sont la **pilocarpine** et la **céviméline**, qui sont des agonistes cholinergiques, administrés par voie orale dans le traitement des sécheresses oculaires **sévères liées au syndrome de Gougerot-Sjögren**. Ils sont malheureusement responsables d'effets secondaires qui peuvent parfois être sévères. (Jean-Paul Adenis et al., 2012)

Deux autres molécules, qui ne sont pas encore commercialisées en France, ouvrent de nouvelles perspectives :

- **La rébamipide 2% une suspension ophtalmique**, commercialisée au Japon en 2012, est initialement utilisée pour ses propriétés anti-ulcéreuse gastrique car elle augmente la production de mucine. De ce fait, son utilisation oculaire locale pourrait améliorer la **production aqueuse** des larmes et la sécrétion de mucus. Elle présente également une action **anti-inflammatoire** locale. Il s'agit d'une molécule de choix dans le traitement de la sécheresse oculaire au Japon, car elle agit sur la **stabilité du film lacrymal**, la **qualité de vision** et les **symptômes**. (Kaori Ueda, Wataru Matsumiya, Keiko Otsuka, & Yoshifumi Maeda, 2015) (Akihito Igarashi, Kazutaka Kamiya, Hidenaga Kobashi, & Kimiya Shimizu, 2015)
- **Diquafosol 3% aussi une suspension ophtalmique**, commercialisée au Japon 2010 : c'est une molécule qui agit sur les récepteurs P2Y2. Elle favorise la **production aqueuse** et **mucinique** et stimule la **sécrétion de la phase lipidique**, et atténuerait par conséquent les signes et les symptômes de l'œil sec. C'est un traitement plus récent qui agit comme un **sécrétagogue topique**. (Gillian M Keating, 2015)

### 2. Les antibiotiques par voie générale

Certains antibiotiques administrés par voie orale utilisés à faible dose, sont reconnus pour leur activité **anti-inflammatoire** bénéfique à la fonction **meibomienne**. C'est le cas notamment de la **doxycycline** (20 ou 40 mg) et l'**azithromycine** qui sont les plus largement utilisés. L'azithromycine peut aussi être administrée localement en collyre à raison d'une instillation par jour. (Gary N Foulks, Douglas Borchman, Marta Yappert, & Sung-Hye Kim, 2010)

### 3. Alimentation et hygiène de vie

- L'augmentation de l'**hydratation** par voie orale a prouvé son efficacité selon une étude publiée en 2016. (News, 2016)
- Le rôle important des **oméga 3** (DHA, EPA, ALA) à des doses comprises entre 1 000 et 3 000 mg a été mis en évidence dans une étude. (Eric J. Kuklinski, Milton M. Hom, Gui-Shuang Ying, Robert S. Chapkin, & Richard Jones, 2021)
- La **lactoferrine** administrée par voie orale a montré une diminution de l'inflammation de la glande lacrymale en agissant sur l'effet oxydatif et entraînant une stabilisation du film lacrymal. (Murat Dogru, Yukihiro Matsumoto, Yusuke Yamamoto, Eiki Goto, & Megumi Saiki, 2007)
- L'utilisation de compléments **antioxydants** a montré de bons résultats dans la réduction du stress oxydatif (Akihiro Higuchi, Kazuhiko Takahashi, Masaki Hirashima, Tetsuya Kawakita, & Kazuo Tsubota, 2010)
- Il se trouve que les **régimes hypocaloriques** sont aussi une stratégie intéressante dans le maintien de la fonction lacrymale (Motoko Kawashima, et al., 2010)

## C. Les traitements physiques

### 1. Occlusion des points lacrymaux

Les **bouchons lacrymaux** sont des petits dispositifs que l'on va placer dans les canaux lacrymaux afin de **bloquer l'écoulement** des larmes vers les fosses nasales et conserver la surface oculaire **humide** et diminuer l'utilisation de traitements substitutifs. Il s'agit d'un traitement symptomatique qui ne va pas traiter le dysfonctionnement des glandes meibomiennes mais apporter un meilleur **confort** chez les patients concernés. Ils sont utilisés chez les sujets souffrant de sécheresse oculaire par **hyposécrétion**. Il existe deux types de bouchons lacrymaux : résorbables et semi-permanents.

Les bouchons **résorbables** sont les plus utilisés et permettent de réaliser des **occlusions canaliculaires résorbables** en quelques mois (environ 6 mois). Ils sont faits à partir d'un matériau qui se dégrade au fil du temps et ne sont pas visibles après la mise en place. La pose est indolore et est effectuée en consultation.

Les bouchons **semi-permanents** quant à eux, sont fabriqués à partir de matériaux en plastique (silicone ou acrylique) et peuvent être retirés par l'ophtalmologiste en cas de besoin. Ils sont transparents mais restent visibles à la suite de la pose, au niveau du point lacrymal.

Il est important de traiter l'inflammation de la surface oculaire avant l'éventuelle pose de bouchons lacrymaux. Pour améliorer la qualité de la vision, il peut être intéressant de réaliser l'occlusion du méat inférieur et supérieur à la fois. Il faut également savoir que la ciclosporine n'est pas efficace en cas de bouchons lacrymaux.

Bien que les chercheurs aient conclu que les **bouchons méatiques** sont un moyen efficace de traiter les symptômes de la sécheresse oculaire, leur utilisation est couramment associée à un **écoulement excessif** de larmes et moins fréquemment à des conditions **inflammatoires** comme la **dacryocystite**. (Ann-Margret Ervin, Andrew Law, & Andrew D Pucker, 2017)

Cette procédure est cependant **contre-indiquée en cas d'allergie** à l'un des composants, de trouble de la **statique lacrymo-palpébrale**, d'une **infection** des canalicules lacrymaux ou du sac lacrymal, d'**obstruction** du canal lacrymo-nasal, d'une **blépharite** ou d'une **conjonctivite**. Dans ces deux derniers cas, il faut d'abord **traiter l'inflammation** avant de procéder à la pose du bouchon. (Jean-Paul Adenis, Vincent Borderie, & Tristan Bourcier, 2012)

## 2. Neurostimulateur lacrymal intranasal (Oculeve intranasal tear neurostimulator)

Un **neurostimulateur lacrymal intranasal** (ITN) développé par le laboratoire Allergan présenterait une action **sécrétagogue** et permettrait d'augmenter la **production naturelle des larmes** en activant la voie **naso-lacrymale** impliquée dans la **sécrétion lacrymale basale**.

Deux études prospectives randomisées multicentriques prouvent l'efficacité de cet appareil portable qui est bien toléré et efficace dans la production de larmes lors de son utilisation à court et à long terme chez des patients atteints de sécheresse oculaire. (De novo classification request for intranasal tear neurostimulator, 2016) (John D. Sheppard, et al., 2019)

Ce dispositif a été approuvé par la FDA en 2017 et a été largement utilisé dans des études expérimentales ainsi que dans le traitement de la sécheresse oculaire en clinique. Des essais cliniques randomisés et contrôlés ont montré l'efficacité de l'ITN dans différents résultats, notamment le test de Schirmer à court et à long terme, l'indice de gravité de la sécheresse oculaire (OSDI) ainsi que les changements dans les paramètres meibomiens et d'autres résultats. Ils ont constaté une amélioration importante de l'état de sécheresse oculaire ainsi qu'un soulagement des symptômes cliniques. Cependant, en raison des limitations liées au dispositif, seuls quelques patients peuvent en bénéficier et le coût élevé de production représente un fardeau tant pour les patients que pour le laboratoire Allergan. (Zihan Li, Winglin Wang, & Xuemin Li, 2023)

## 3. Les lunettes à chambre humide

En cas d'atteinte de sécheresse oculaire **sévère**, le port éventuel de **lunettes à chambre humide** peut être proposé. C'est un outil complémentaire aux autres traitements, qui est peu répandu et permet de soulager les patients de façon mécanique en **limitant l'évaporation** des larmes et en **augmentant l'humidité environnementale**. Elles permettent également de protéger les yeux de l'environnement extérieur notamment en cas de sensibilité au vent, au pollen, aux émanations, à la poussière, à la fumée

ou aux allergènes (graminées, poils de chat). Les modèles les plus utilisés sur le marché sont les lunettes avec une jupe en silicone et celles présentant une coque rigide sur mesure.



Figure 25 - Lunettes avec coques rigides surmesure et avec jupes en silicone de la marque Ziena

Cet outil épouse parfaitement les contours du visage et empêche ainsi l'évaporation des larmes et permet de maintenir une humidité ambiante autour des yeux. Il est, de plus, tout à fait possible d'adapter les verres à la vue du patient.

#### 4. Hygiène et réchauffement des paupières

Il est important d'avoir une **bonne hygiène palpébrale** notamment dans la sécheresse oculaire associée à un **dysfonctionnement meibomien**. L'application de **chaleur** comme des compresses chaudes et un **massage quotidien** des paupières participent également à enrayer le mécanisme causal de la sécheresse oculaire. En effet, des études ont souligné l'intérêt des produits d'hygiène des paupières dans la sécheresse oculaire associée à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius. Les traitements étudiés sont ici l'application de compresses chaudes sur les paupières et le nettoyage avec des solutions ou lingettes spéciales.

Les patients atteints de DGM ont été répartis de manière aléatoire en deux groupes : l'un traité par **réchauffement des paupières** et l'autre par **hygiène des paupières**. Après avoir été suivis pendant huit semaines, les résultats montrent que les deux traitements sont efficaces dans l'amélioration des symptômes de sécheresse oculaire et la fonction des glandes de Meibomius. Néanmoins, l'hygiène des paupières présente une amélioration plus significative de la **qualité de vie** liée à la vision et l'**inflammation** oculaire comparé au réchauffement des paupières. Cette étude suggère donc que l'hygiène des paupières est plus efficace que le réchauffement dans le traitement de la dysfonction meibomienne et des symptômes de sécheresse oculaire. (Arita R, et al., 2013) (Varintorn Chuckpaiwong, et al., 2022)

- **Le traitement LipiFlow®**

Il s'agit d'un nouveau traitement révolutionnaire dans la sécheresse oculaire. LipiFlow® est un dispositif médical indiqué dans le traitement de la DGM qui est l'une des principales causes de sécheresse oculaire. Les **glandes de Meibomius** jouent un rôle essentiel en produisant la **couche lipidique** du film lacrymal et assurant ainsi sa **stabilité**. Ainsi, lorsqu'elles sont obstruées ou ne fonctionnent pas correctement, cela peut conduire à une **diminution de la production de meibum**, entraînant ainsi des symptômes de **sécheresse oculaire**. Le LipiFlow® a été conçu pour vidanger et restimuler ces glandes en utilisant une **technique de chaleur** et de **massage**. Pendant la procédure, l'appareil libère une chaleur contrôlée pour chauffer les paupières et aider à liquéfier les obstructions tout en appliquant une pression pulsée douce sur les paupières afin d'éliminer les blocages. La procédure complète dure seulement 12 minutes, elle est indolore et réalisée sous anesthésie locale grâce à l'utilisation de gouttes oculaires. Il est recommandé de faire une cure tous les 1 à 2 ans. Il est important de noter que ce traitement n'est recommandé qu'à certains patients atteints de sécheresse oculaire qu'après une évaluation clinique approfondie.



*Figure 26 - LipiFlow Le nouveau traitement à pulsation thermique*

Une étude, publiée en 2016 dans le journal *Clinical Ophthalmology*, a évalué l'efficacité du traitement LipiFlow® sur la fonction des glandes de Meibomius et les symptômes de sécheresse oculaire chez des sujets atteints de DGM. Les résultats ont montré que ce traitement a permis d'améliorer la production de larmes et de soulager les symptômes de sécheresse oculaire, dès les premières semaines de traitement et ont été maintenues pendant les 12 mois de suivi. (Caroline A Blackie, Christy A Coleman, & Edward J Holland, 2016)

## D. La prise en charge à l'officine

Les troubles oculaires sont fréquemment abordés en pharmacie, avec de nombreuses sollicitations des patients. Les **pharmaciens** sont souvent la **première ressource** consultée lorsque les patients inquiets se présentent avec des symptômes tels qu'une **irritation oculaire**, une **gêne** ou un **larmolement excessif**.

## 1. Conseils associés face à une demande spontanée

Lorsqu'un patient se présente au comptoir en se plaignant de symptômes de **sécheresse oculaire**, il convient avant tout d'écarter toute **urgence ophtalmologique** et de le prendre en charge seulement si la symptomatologie semble **bénigne**. Après **évaluation des symptômes** et un **interrogatoire ciblé** du patient, il est important de savoir orienter le patient vers une consultation médicale en cas de nécessité. Le pharmacien est également habilité à vendre des produits à visée ophtalmologique, tels que des collyres antiseptiques, des solutions de lavage oculaire etc.

### a) Les questions-clés à poser au patient

Lorsqu'un patient se présente au comptoir avec des symptômes de sécheresse oculaire, il convient de déterminer la **gravité de la situation** et d'évaluer le **degré de sévérité** des symptômes ressentis.

Pour se faire, il est important de poser plusieurs questions au patient afin de comprendre la nature de ses symptômes :

- S'il y a une rougeur oculaire : depuis quand ? Est-elle apparue soudainement ou progressivement ? Est-ce liée à un traumatisme ou un choc émotionnel ?
- Présentez-vous des antécédents d'allergie ? Votre œil vous démange-t-il ?
- Avez-vous une sensation de grains de sable dans l'œil ?
- Portez-vous des lentilles de contact ?
- En cas d'écoulement associé : est-il clair ou purulent ?
- Avez-vous d'autres symptômes associés ? (Douleur oculaire, altération de la vision...)
- Prenez-vous des traitements à la maison ?

Il est essentiel de connaître les pathologies associées afin de mettre en évidence un ou plusieurs médicaments susceptibles d'induire ce syndrome d'œil sec.

Il convient dans un second temps, de proposer un traitement symptomatique, en commençant par un lavage oculaire quotidien auquel nous pouvons ajouter l'utilisation de collyres (rémanence d'action 5 à 10 minutes) ou de gel (30 à 40 minutes) afin de compléter la production lacrymale. De nombreux collyres et gels sont disponibles sans ordonnance : Optive®, Hylovis®, Systane®, Théalose®, Neovis®...

Le choix entre une spécialité ou une autre dépendra de l'intensité de la gêne ressentie par le patient ainsi que de sa préférence pour une forme ou une autre (collyre en flacon, unidoses, spray, gel...). Les gels présentent une durée d'action plus longue que les collyres, mais ils peuvent engendrer un flou visuel. Il est conseillé d'instiller le produit avant le coucher pour limiter toute sensation de douleur nocturne ou le matin au réveil.

Il est recommandé de privilégier les produits **sans conservateurs**, car en cas d'administration chronique, ces produits peuvent entraîner des **effets indésirables inflammatoires conjonctivaux** et une **toxicité** de la surface oculaire et **aggraver l'irritation** et la **sécheresse oculaire**. Certaines spécialités intègrent des systèmes filtrant le conservateur ou évitant sa présence, comme les systèmes ABAK®, COMOD®... Les unidoses représentent aussi une alternative pour éviter les conservateurs, tout comme les flacons monodoses ou les flacons ABAK®, COMOD® ou MULTI®. En cas d'effet indésirable persistant ou non décrit dans la notice, arrêter l'utilisation du produit et consulter un médecin.

En ce qui concerne la posologie, le patient gère les instillations en fonction de ses besoins. Le choix entre un collyre et un gel ophtalmique se fera selon le ressenti du patient : les gels ont une rémanence plus longue que les collyres, mais peuvent entraîner un flou visuel. Une instillation au coucher est préférable pour limiter toute douleur nocturne ou le matin au réveil.

En l'absence d'un traitement adapté, cette **sécheresse oculaire** peut évoluer vers une érosion, puis une **ulcération de la cornée** (kératite de l'œil sec). Le pharmacien devra donc recommander au patient de consulter un ophtalmologue en **l'absence d'amélioration après 48 heures** malgré la supplémentation lacrymale. Il est également important de rappeler à tous les porteurs de lentilles de contact que ces dernières s'altèrent rapidement dans une atmosphère sèche et que tant que les symptômes et l'inconfort persistent, il est préférable de s'abstenir de les porter.

#### b) Évaluation de la gravité

**L'insuffisance de la sécrétion lacrymale** est la première cause de **conjonctivite**. Elle se manifeste généralement par une **rougeur oculaire** légère à modérée, associée à une **sensation de grains de sable** ou de **douleurs oculaires superficielles**. Les **formes sévères** de sécheresse oculaire peuvent entraîner une **baisse de l'acuité visuelle**, soit en affectant la surface cornéenne centrale, soit en perturbant le dioptre cornéen en raison d'une rupture prolongée du film lacrymal. (COUF, 2021)

- En cas de symptômes **légers de sécheresse oculaire**, sans signe de complications graves, le pharmacien peut conseiller des produits ophtalmiques en vente libre comme des **larmes artificielles sans conservateurs** en expliquant leur utilisation et leur fréquence d'application. En cas de persistance des symptômes malgré le traitement en vente libre, il faut l'orienter vers un ophtalmologue ou le médecin traitant.
- Si les symptômes sont **graves** ou qu'ils persistent malgré l'utilisation de larmes artificielles, ou s'ils sont accompagnés d'autres troubles oculaires préoccupants, il est préférable d'orienter le patient vers un **ophtalmologue** ou leur médecin traitant. Les signes de sécheresse oculaire peuvent également être le signe d'une maladie sous-jacente qui nécessite une évaluation professionnelle.

En résumé, la prise en charge du patient qui se présente de façon spontanée à l'officine avec des signes de sécheresse oculaire dépend de la sévérité des symptômes. Si les symptômes sont légers à modérés, le pharmacien peut fournir des conseils et des produits en vente libre. Cependant, si la symptomatologie n'est pas soulagée par l'instillation de substituts lacrymaux ou si elle persiste et devient chronique, une consultation médicale est nécessaire.

## 2. Conseils associés à l'ordonnance

Le pharmacien joue un rôle crucial dans la prise en charge du syndrome de l'œil sec : il explique les traitements prescrits, les délivre et prodigue les conseils adéquats afin de garantir la bonne observance thérapeutique et optimiser la prise en charge globale du patient. Il est essentiel d'instruire le patient sur la manière de réaliser correctement les instillations. Il faut également les sensibiliser aux règles d'hygiène et de sécurité, et insister sur l'importance du respect des instructions concernant la durée et les conditions de conservation des collyres. De plus, il est crucial de les renseigner sur les éventuels effets indésirables qui peuvent apparaître, tels qu'une vision momentanément floue.

### a) Le lavage oculaire

Le **lavage oculaire** est le premier geste à effectuer avant l'administration d'un collyre ou pommades/gels prescrits sur l'ordonnance. Son action est principalement mécanique, visant à **éliminer les impuretés** de la surface de l'œil. Il est utilisé en cas d'irritation conjonctivale, sans présenter de contre-indications particulières. La seule mesure de précaution à prendre est d'attendre 15 minutes en cas d'administration concomitante d'un autre collyre. Les unidoses sont à usage unique et donc à jeter après utilisation. (Robert, 2006)

### b) Les précautions d'emploi

Un collyre doit ainsi être administré de préférence après un lavage oculaire. Il est nécessaire de savoir correctement instiller les substituts lacrymaux pour diminuer les possibles effets indésirables et augmenter l'efficacité locale du médicament. (OMéDIT, 2016)

De ce fait, il convient de respecter les règles suivantes :

- **Avant l'instillation :**

- Tout d'abord bien se laver les mains avant d'utiliser le produit
- Vérifiez qu'il s'agit du bon flacon et vérifiez la date d'expiration du flacon
- Identifiez le flacon avec le nom du patient et notez la date d'ouverture sur le flacon après ouverture
- Le collyre est à utiliser pour une seule personne, ne jamais le prêter à quelqu'un pour éviter la contamination

- Assurez-vous de l'absence de lentilles de contact (les retirer avant application et attendre 15 minutes avant de les remettre). Certains substituts lacrymaux contiennent du chlorure de benzalkonium, qui peut provoquer une irritation des yeux et peut aussi décolorer les lentilles de contact souples.
- Agitez le flacon pour les collyres en suspension avant emploi
- En cas de réutilisation (si le collyre est dans un flacon), éliminez la première goutte
- Lors de l'ouverture, placez le bouchon sur une compresse stérile (si utilisation d'un collyre en flacon)



Figure 27 - Les étapes à suivre pour l'instillation d'un collyre

- **L'instillation :**

- Inclinez la tête vers l'arrière et tenez le flacon à l'envers au-dessus de votre œil
- Instillez une goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur en tirant légèrement sur la paupière inférieure et en regardant vers le haut
- L'application d'un gel ophtalmique correspond en général à l'application d'une quantité égale à un « grain de blé » dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil
- Évitez de mettre l'embout du collyre en contact avec l'œil et les paupières
- Les unidoses sont à usage unique car ils ne contiennent pas de conservateurs, il convient de les utiliser immédiatement après ouverture et les jeter après usage (risque de contamination)
- Le contenu d'une unidose est généralement suffisant pour traiter les deux yeux

- **Après l'instillation :**

- Fermez doucement les yeux pour bien répartir le produit
- Pratiquez une occlusion naso-lacrurale en appuyant sur le coin intérieur de l'œil avec le doigt pendant 1 à 2 minutes et fermez les paupières pendant deux minutes afin de garder le collyre le plus longtemps possible au contact de l'œil et éviter qu'il ne s'écoule vers la narine
- Répétez ces étapes pour l'autre œil
- Remettez le bouchon et fermez soigneusement le flacon

- En cas d'utilisation d'un autre collyre, espacez de 15 minutes les instillations
- En cas d'administration concomitante d'un collyre et d'une pommade, administrez d'abord le collyre puis la pommade
- Respectez la durée de conservation du flacon après ouverture
- La température de conservation ne doit pas dépasser 25°C

En ce qui concerne les substituts lacrymaux, le patient a le contrôle sur la fréquence des instillations en fonction de son inconfort et de sa gêne oculaire. Ils sont conçus pour humidifier la cornée mais ils ne traitent pas la **cause sous-jacente** de la sécheresse oculaire qui doit toujours être recherchée. Il est donc déconseillé d'utiliser ces collyres de **manière prolongée** sans consulter un professionnel de santé.

En raison de leur viscosité, certains produits ophtalmiques notamment les gels de carbomères peuvent provoquer une vision trouble après instillation. Il est important de noter que ce phénomène est d'origine physique et non pharmacologique, cette vision floue est **passagère et sans danger**. Les patients doivent en être informés par le pharmacien lors de la délivrance. Il est recommandé d'appliquer ces collyres à distance de la conduite de véhicules, de préférence le soir, environ **30 minutes avant le coucher** afin d'éviter de se réveiller avec les paupières collées.

### c) Mesures hygiéno-diététiques

Le pharmacien peut également prodiguer des **conseils hygiéno-diététiques** afin de limiter les complications et de soulager efficacement les signes de sécheresse oculaire.

Voici une liste non exhaustive de conseils à prodiguer au patient :

- Vivre et travailler dans une **atmosphère saine** : qui soit correctement humidifiée, sans fumée et sans courant d'air, s'hydrater correctement, cligner souvent des yeux si l'on travaille devant un écran et ne pas se frotter les yeux
- **Humidifier l'air ambiant** et se tenir éloigné des systèmes de climatisation ou d'un courant d'air
- Il est important de porter des **lunettes de soleil** pour se protéger du vent et du soleil
- Faire des **pauses régulières** de 10 à 20 secondes en fermant les yeux lors d'un travail sur écran
- **Limiter la consommation de diurétiques** naturels tels que l'alcool, le café et le thé qui peuvent aggraver la sécheresse oculaire surtout si le patient prend des médicaments qui assèchent l'œil
- **Boire 1,5L d'eau** au minimum par jour (un apport hydrique suffisant est indispensable à une bonne sécrétion lacrymale)

## V. CONCLUSION

Pour conclure, la **prise en charge du syndrome de l'œil sec** à l'officine fait **partie intégrante** de la pharmacie moderne, qui joue un rôle **essentiel** dans l'amélioration de la qualité de vie des patients. Au cours des dernières années, nous avons progressé dans notre compréhension de cette pathologie oculaire et dans notre capacité à fournir des traitements efficaces pour **atténuer les symptômes** désagréables qui l'accompagnent.

Nous avons pu, au cours de cette thèse, explorer les différentes facettes de la sécheresse oculaire, en citant les différentes étiologies et facteurs de risque, et en soulignant **l'importance de l'évaluation précise** des symptômes, du choix des **traitements adaptés** et de l'accompagnement et de l'éducation du patient. Les traitements classiques tels que les **larmes artificielles** et les **gels ophtalmiques** restent des **outils indispensables** dans notre arsenal thérapeutique.

De plus, notre compréhension croissante de la physiopathologie de la sécheresse oculaire nous a également amené vers de nouvelles perspectives de traitement. Les progrès dans la recherche médicale nous ont apporté des **thérapies innovantes** qui promettent d'améliorer et d'optimiser encore davantage la prise en charge de cette affection. Des médicaments ciblant spécifiquement les mécanismes sous-jacents de l'inflammation et de l'insuffisance lacrymale sont en cours de développement, tels que l'utilisation de cellules souches pour **régénérer les tissus oculaires** endommagés ou dysfonctionnels (Yuting Jiang, Shu lin, & Yingying Gao, 2022), la thérapie génique (Antonio J. Villatoro, et al., 2017) ou les médicaments à base de peptides qui permettent de **réguler la fonction des glandes lacrymales** et des nerfs oculaires. (Youssof Eshac, Rachel L. Radfern, & Vinay Kumar Aakalu, 2021) Toutes ces innovations ouvrent de nouvelles voies pour le traitement de la sécheresse oculaire.

La présence du pharmacien est essentielle dans le parcours de soins du patient, en tant que conseiller de **première intention et de confiance** pour les patients souffrant du syndrome de l'œil sec. En restant informé des dernières avancées en matière de thérapeutique, en poursuivant l'éducation du patient sur la gestion proactive de leur maladie et en collaborant étroitement avec les ophtalmologistes. Les **pharmaciens** contribuent significativement à **l'amélioration de la qualité de vie** des personnes affectés par ce trouble oculaire.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

- (s.d.). Dans Bigey, & Maïlys, *Le rôle du pharmacien d'officine face aux pathologies oculaires* (p. 130).
- (2015). Dans *Histologie spéciale humaine - les paupières*. Université de Namur.
- (2015). Dans *L'oeil et ses sécrétions*.
- A. Rousseau, M. M'Garrech, E. Barreau, L. Bonin, & M. Labetoulle. (2017). *Chapitre 14 - Substituts lacrymaux*. Société Française d'Ophtalmologie. Elsevier Masson.
- A.M.F. Gachon. (1997, Octobre). *Protéines de défense de l'épithélium cornéo-conjonctival*. Récupéré sur [https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/proteines\\_de\\_defense\\_de\\_lepithelium\\_corneo\\_conjonctival\\_50233/article.phtml](https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/proteines_de_defense_de_lepithelium_corneo_conjonctival_50233/article.phtml)
- Abbvie. (2023, Février). *Optive Fusion Abbvie*. Récupéré sur <https://www.abbviepro.com/fr/fr/ophtalmologie/Ophtalmologie/produits/optive-fusion.html>
- Akihiro Higuchi, Kazuhiko Takahashi, Masaki Hirashima, Tetsuya Kawakita, & Kazuo Tsubota. (2010). *Selenoprotein P Controls oxidative stress in cornea*.
- Akihito Igarashi, Kazutaka Kamiya, Hidenaga Kobashi, & Kimiya Shimizu. (2015). *Effect of Rebamipide Ophthalmic Suspension on Intraocular light scattering for dry eye after corneal refractive surgery*. Randomized controlled trial.
- Alexandre Denoyer, Liem Trinh, Jean-François Faure, & Elise Landman. (2014). *Dry eye disease after refractive surgery : comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK*. Ophtalmology.
- Ameli. (2021, Novembre 8). *Yeux secs : symptômes et causes*. Consulté le Janvier 2022, sur <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/secheresse-oculaire/definition-symptomes-causes>
- Ann-Margret Ervin, Andrew Law, & Andrew D Pucker. (2017). *Punctal occlusion for dry eye syndrome*. Review.
- ANSM. (2021, Mars). Renforcement de l'information des patients et des professionnels de santé sur les risques associés à l'isotrétinoïne.
- Antipolis, S. (s.d.). *Collaboration avec Novaliq pour accéder à une technologie de formulation pour ces nouveaux composés*. Récupéré sur <https://www.nicox.com/fr/2018/12/>
- Antonio J. Villatoro, Viviana Fernandez, Silvia Claros, Cristina Alcoholado, Manuel Cifuentes, Jesus Merayo-Llodes, . . . Jose Becerra. (2017). *Regenerative therapies in dry eye disease : from growth factors to cell therapy*. Department of Cell Biology, Malaga, Spain.
- Anu Chiarelli, & M.A. (2021). L'incidence de la sécheresse oculaire sur la santé mentale. *I-MED Pharma*.
- Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, & Amano S. (2013). *Clinical impression of the efficacy of eyelid warming or lid hygiene as treatment for meibomian gland dysfunction*.
- Arthur Ferrero, Sedyou Alassane, Christine Binquet, & Lionel Bretillon. (2018). *Dry eye disease in the elderly in a French population-based study*. Elsevier.
- Association SOS Syndrome de l'oeil sec. (2023). *Les lunettes à chambre humide*. Récupéré sur <https://sos-syndrome-oeil-sec.org/lunettes-a-chambres-humides/>
- Athira Rohit, Mark Willcox, & Fiona Stapleton. (2013). *Tear lipid layer and contact lens comfort : a review*.
- Aya Takahashi, Kazuno Negishi, Masahiko Ayaki, Miki Uchino, & Kazuo Tsubota. (2020). *Nocturnal lagophthalmos and sleep quality in patients with dry eye disease*.
- B. Kantelip, & E. Frouin. (2015). *Histologie et anatomie de la surface oculaire*.
- B. Kantelip, & E. Frouin. (2017). *Le concept de surface oculaire*. Revue scientifique.
- Base de données publiques des médicaments. (2023, Septembre 4). *Notice - Dorzolamide*. Récupéré sur <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=65013910>
- Bastien Demouveau, Valérie Gouyer, Mylène Magnien, Ségolène Plet, Frédéric Gottrand, Tetsuharu Narita, & Jean-Luc Desseyn. (2018). *La structure des mucines conditionne les propriétés viscoélastiques des gels de mucus*. Revue, Université de Lille, CHU Lille, Lille.
- Baudouin, C., & Santiago, P.-Y. (2016). *Réflexions ophtalmologiques*. Paris: JBH Santé.

- Bellevue, C. d. (2023). *LipiFlow : traitement à pulsation thermique pour la sécheresse oculaire*. Récupéré sur <https://cliniquebellevue.com/traitements-de-la-secheresse-oculaire/le-traitement-lipiflow/>
- Benedetti, J. (2022, Avril). *Érythème polymorphe*. Récupéré sur Le manuel merck: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/hypersensibilite-et-troubles-cutane-et-troubles-actifs/erytheme-polymorphe>
- Bigey, & Mailys. (s.d.). *Le rôle du pharmacien d'officine face aux pathologies oculaires*.
- Bijana Milijanovic, Reza Dana, David A. Sullivan, & Debra A. Schaumberg. (2007). *Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life*. *Ophthalmologie*.
- C A McCarty, A K Bansal, P M Livingston, Y L Stanislavsky, & H R Taylor. (1998). *The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia*. *Ophthalmology*.
- C G Begley, B Caffery, K K Nichols, & R Chalmers. (2000). *Responses of contact lens wearers to a dry eye survey*. Comparative study.
- C. Baudouin, A. Rousseau, R. Tahiri Joutei Hassani, & M. Labetoulle. (2007). *Stratégies thérapeutiques dans la sécheresse oculaire*.
- Cafer Tanriverdi, Burcu Nurozler Tabakci, & Sumbule Donmez. (2021). *Longitudinal assessment of meibomian glands and tear film layer in systemic isotretinoin treatment*.
- Caroline A Blackie, Christy A Coleman, & Edward J Holland. (2016). *The sustained effect (12 months) of a single-dose vectored thermal pulsation procedure for meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye*.
- Cassette, & Blomme Nicolas. (2012, Décembre 27). *La cornée - Docteur Damien Gatinel*. Récupéré sur <https://www.gatinel.com/recherche-formation/la-cornee/>
- Cengaver Tamer, Ismet M Melek, Taskin Duman, & Hüseyin Oksüz. (2005). *Tear film tests in Parkinson's disease patients*.
- Chen Lu, Leopold Kostanski, Howard Ketelson, David Meadows, & Robert Pelton. (2005). *Hydroxypropyl guar-borate interactions with tear film mucin and lysozyme*.
- Clinic, F. E. (s.d.). *Sécheresse oculaire traitements*. Récupéré sur <https://www.focus-eye-clinic.com/fr/tous-les-traitements-oculaires/troubles-oculaires/yeux-secs>
- COG. (2013). *Quelle est la composition chimique des larmes ?* Lausanne: EPFL.
- COUF. (2021). *Ophthalmologie*. Elsevier Masson.
- D A Sullivan, & J A Edwards. (1997). *Androgen stimulation of lacrimal gland function in mouse models of Sjögren's syndrome*. Elsevier.
- D Stevenson, J Tauber, & B L Reis. (2000). *Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease : a dose-ranging, randomized trial*. Clinical trial, *Ophthalmology*.
- David Paitraud. (2017, Juin 07). *Sécheresse oculaire : Systane Balance désormais remboursable*. Récupéré sur Vidal: <https://www.vidal.fr/actualites/21411-secheresse-oculaire-systane-balance-desormais-remboursable.html>
- (2016). *De novo classification request for intranasal tear neurostimulator*.
- Dr Gonzalez. (s.d.). *Ophthalmologie provence*. Consulté le Janvier 2022, sur <https://ophtalmologie-provence.fr/activite/anatomie-des-annexes-paupieres-voies-lacrymales-muscles-oculomoteurs/>
- Dr. Catherine Albou-Ganem, & Raphaël Amar. (2012). *Nouvelle approche diagnostique et thérapeutique de l'oeil sec* (Vol. 6).
- Dr. Claude Ledoux. (2019, Avril 15). *Les substituts lacrymaux : synthèse*. Récupéré sur Ordoscopie: <https://ordoscopie.fr/les-substituts-lacrymaux-synthese/>
- Dr. Jacomet, P.-V. (2013). *Larmoiements de l'adulte : prise en charge par sonde à ballonnet* (Vol. 7).
- Duprez, J. (2017). *Traitements innovants dans la sécheresse oculaire : de la littérature et des études en cours*. Thèse D Pharmacie, Picardie.
- Eduardo Buzolin Barbosa, Carla Melo Tavares, Dimitri Felipe Luz da Silva, Lorraine Souza Santos, Andrea Fernandes Eloy da Costa França, & Monica Alves. (2022). *Characterization of meibomian gland dysfunction in patients with rosacea*.
- Eric J. Kuklinski, Milton M. Hom, Gui-Shuang Ying, Robert S. Chapkin, & Richard Jones. (2021). Article.

- Fauquier, S. (s.d.). *Pathologies de la surface oculaire*. Récupéré sur [https://www.dr-fauquier-ophtalmologiste.fr/fr/Pathologies\\_de\\_la\\_surface\\_oculaire/index.php](https://www.dr-fauquier-ophtalmologiste.fr/fr/Pathologies_de_la_surface_oculaire/index.php)
- Ferté Agathe. (2016). *Évaluation de l'état lacrymal après chirurgie de ptôsis par voie antérieure et postérieure*. Thèse D Médecine - Ophtalmologie, Université de Lorraine.
- Florence Malet, Mélanie Le Goff, Joseph Colin, Cédric Schweitzer, Marie-Noëlle Delyfer, Jean-François Korobelnik, . . . Jean-François Dartigues. (2013). *Dry eye disease in French elderly subjects : the Alienor Study*.
- G. Kaswin, M. L. (2012). *Traitements de la sécheresse oculaire : des cas les plus courants aux plus difficiles*. Réalités ophtalmologiques, CHU de Bicêtre.
- gare, C. -C. (2013). Quelle est la composition chimique des larmes ?
- Garrity, J. (2022, Mai). *Chalazion et orgelet* . Récupéré sur Le manuel MSD: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-oculaires/troubles-palp%C3%A9braux-et-lacrymaux/chalazion-et-orgelet>
- Garrity, J. (2022, Mai). *Trichiasis*. Récupéré sur Le manuel merck: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-oculaires/troubles-palp%C3%A9braux-et-lacrymaux/trichiasis>
- Gary N Foulks, Douglas Borchman, Marta Yappert, & Sung-Hye Kim. (2010). *Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction : clinical response and lipid alterations*. Clinical Trial.
- Giannaccare et al. (2016). *International Journal of Ophthalmology and Clinical Research*. Research Article .
- Gillian M Keating. (2015). *Diquafosol ophthalmic solution 3% : a review of its use in dry eye*. Review.
- Giulio Ferrari, Hiroki Ueno, Fabio Bignami, Paola Rama, & Reza Dana. (2012). *Trigeminal stereotactic electrolysis induces dry eye in mice*.
- Glandes de Meibomius*. (s.d.). Récupéré sur Vulgaris médical: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/glandes-de-meibomius/>
- Glands of Zeis* . (2018, Janvier). Récupéré sur GP Notebook: <https://gpnotebook.com/simplepage.cfm?ID=-221249488>
- H., N. F. (2004). Tête et cou, orbite et son contenu. Dans *In Atlas d'anatomie humaine 3ème édition* (Vol. Planche 77). Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson SAS.
- HAS. (2015). *Avis de la CNEDiMTS*.
- HAS. (2021, Avril 21). *Avis de la CNEDiMTS* . Récupéré sur [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6550\\_THEALOSE\\_13\\_avril\\_2021\\_\(6550\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6550_THEALOSE_13_avril_2021_(6550)_avis.pdf)
- HAS. (2021). *Optive Fusion, renouvellement et modification des conditions d'inscription*. Avis sur les dispositifs médicaux.
- Igor Kaiserman, Nadia Kaiserman, Sasson Nakar, & Shlomo Vinker. (2005). *Dry eye in diabetic patients*.
- Ikuko Toda, Naoko Asano-Kato, Yoshiko Hori-Komai, & Kazuo Tsubota. (2002). *Laser-assisted in situ keratomileusis for patients with dry eye*.
- Institut de la vision*. (2017). Récupéré sur Test de Schirmer: [https://institutodelavision.cl/portfolio\\_page/test-de-schirmer/](https://institutodelavision.cl/portfolio_page/test-de-schirmer/)
- Invisia, C. (2023). Récupéré sur Myopie & astigmatisme: <https://www.cliniqueinvisia.com/services-correction-vue-laser/myopie-astigmatisme/>
- Jason J Nichols, & Loraine T Sinnott. (2006). *Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye*.
- Javier Benitez-del-castillo, Jorge Cantu-Dibildox, & Maria Dolores Pinazo-Duran. (2018). *Cytokine expression in tears of patients with glaucoma or dry eye disease*.
- Jean-Paul Adenis et al. (2012, Octobre). *Les Cahiers d'Ophtalmologie* . Récupéré sur <https://www.cahiers-ophtalmologie.fr/media/1f443a638af7fd89fcf958e288cbf04b.pdf>
- Jean-Paul Adenis, Vincent Borderie, & Tristan Bourcier. (2012). *Les cahiers d'Ophtalmologie*.
- Jennifer P. Craig, Kelly K. Nichols, Esen K. Akpek, & Barbara Caffery. (2017). *TFOS DEWS II - Definition and classification report*. Elsevier.

- John D. Sheppard, Gall L. Torkildsen, Joel A. Geffin, Jung Dao, David G. Evans, & George W. Ousler. (2019). *Characterization of tear production in subjects with dry eye disease during intranasal tear neurostimulation : results from two pivotal clinical trials*. Elsevier Masson.
- Journal officiel. (2017, Février 1er). *Arrêté du 30 janvier 2017 portant inscription de la solution pour traitement de la sécheresse oculaire*. Récupéré sur Legifrance: [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000033963562](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000033963562)
- Journal Officiel. (2022, Février 15). *Arrêté du 8 février 2022 portant renouvellement d'inscription des solutions*. Récupéré sur <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045167843>
- Julie M Albietz, Lee M Lenton, & Suzanne G McLennan. (2004). *Chronic dry eye and regression after laser keratomileusis for myopia*.
- Justine, D. (2017). Traitements innovants dans la sécheresse oculaire : de la littérature et des études en cours. Dans *Thèse D Pharmacie*. Picardie.
- Kam Ka Wai, Di Zazzo Antonio, De Gregorio Chiara, Narang Purvasha, & Jhanji Vishal. (2023). *A review on drug-induced dry eye disease*.
- Kaori Ueda, Wataru Matsumiya, Keiko Otsuka, & Yoshifumi Maeda. (2015). *Effectiveness and relevant factors of 2% rebamipide ophthalmic suspension treatment in dry eye*. BMC Ophthalmology.
- Keating, G. M. (s.d.).
- Khaitrine, D. L. (s.d.).
- Khaitrine, D. L. (s.d.). La maladie de l'oeil sec.
- Koh, & Shizuka. (2020). *Contact lens wear and dry eye*. Osaka University.
- Kuklinski, E. J., Milton M. Hom, Gui-Shuang Ying, & Robert S. Chapkin. (2021). *Association between systemic omega-3 fatty acid levels with moderate-to-severe dry eye disease signs and symptoms at baseline in the dry eye assessment and management study*. Article.
- L. Oprea, A. Tiberghien, C. Creuzot-Garcher, & C. Baudouin. (2004). *Hormonal regulatory influence in tear film* (Vol. 27). Elsevier.
- L. Oprea, A. Tiberghien, C. Creuzot-Garcher, & C. Baudouin. (2004). *Hormonal regulatory influence in tear film*. Elsevier.
- L. Oprea, A. Tiberghien, C. Creuzot-Garcher, & C. Baudouin. (2008). *Influence des hormones sur le film lacrymal*. Journal Français D'Ophtalmologie. Elsevier Masson.
- l'ACOS, R. d. (2021). *Association des centres de l'oeil sec*. Revue annuelle .
- Lacrymal . (2023). Consulté le Janvier 2022, sur Vulgaris médical: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/lacrymal-appareil>
- Laura E Downie, Sueko M Ng, Kristina B Lindsley, & Esen K Akpek. (2019). *Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye disease*. Meta-Analysis.
- Laurence Sergheraert. (2022). *Le syndrome de l'oeil sec, une pathologie en forte progression*.
- Laurence Sergheraert. (2022). *Le syndrome de l'oeil sec, une pathologie en forte progression*. Elsevier.
- Le film lacrymal. (2023). Récupéré sur Similasan: <https://www.similasan.swiss/fr/guide-pratique/problemes-oculaires/le-film-lacrymal>
- Lee Choon Thai, Alan Tomlinson, & Marshall G Doane. (2004). *Effect of contact lens materials on tear physiology*. Clinical Trial.
- Legifrance. (2021, Février 19). Récupéré sur <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043156116>
- (2014). *Les cahiers d'ophtalmologie*.
- Les larmes. (2017). Récupéré sur <https://tpelarmesetmelancolie.wordpress.com/2017/02/02/1-les-larmes-une-manifestation-physique-de-la-melancolie/>
- Les paupières. (s.d.). Récupéré sur Histology: <https://www.histology.be/atlas/HSH/general/right/HS-Yeu-Paup.htm>
- Les paupières - bord libre. (s.d.). Récupéré sur Histology: <https://www.histology.be/atlas/HSH/general/right/HS-Yeu-Paup.htm>
- Les paupières - Pôle Vision Val d'Ouest. (s.d.). Consulté le Janvier 2022, sur [https://www.polevision.fr/Anatomie\\_oeil\\_normal\\_les\\_paupieres\\_ophtalmologie\\_Centre\\_Pole\\_Vision\\_Lyon.php](https://www.polevision.fr/Anatomie_oeil_normal_les_paupieres_ophtalmologie_Centre_Pole_Vision_Lyon.php)

- Les paupières - Pôle Vision Val d'Ouest* . (s.d.). Consulté le Janvier 2022, sur [https://www.polevision.fr/Anatomie\\_oeil\\_normal\\_les\\_paupieres\\_ophtalmologie\\_Centre\\_Pole\\_Vision\\_Lyon.php](https://www.polevision.fr/Anatomie_oeil_normal_les_paupieres_ophtalmologie_Centre_Pole_Vision_Lyon.php)
- L'oeil et ses sécrétions*. (2015, Avril 27). Récupéré sur [http://gillot55.free.fr/Articles/2015-04-27\\_1\\_Oeil\\_et\\_ses\\_secretions.pdf](http://gillot55.free.fr/Articles/2015-04-27_1_Oeil_et_ses_secretions.pdf)
- Louis Tong , Li Lim, Wee Jin Heng, & Cordelia Chan et al. . (2021). *Assessment and management of dry eye disease and meibomian gland dysfunction*. Asia Pac J ophtalmol (Phila).
- M A Lemp. (1995). *Epidemiology and classification of dry eye*.
- M A Lemp. (1995). *Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes*.
- M Goebbels. (2000). *Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics*.
- M Magalhaes, G K Wenning, S E Daniel, & N P Quinn. (1995). *Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease*.
- Mark B Abelson, Lisa Smith, & Matthew Chapin. (2003). *Ocular allergic disease : mechanisms, disease subtypes, treatment*.
- Mark B. Abelson, Penny A. Asbell, Christophe Baudouin, Roger W. Beuerman, Stefano Bonini, & Anthony Bron. (2007). *International Dry Eye WorkShop (DEWS)*.
- Mark D P Willcox, Pablo Argüeso, Georgi A Georgiev, Juha M Holopainen, Gordon W Laurie, & Tom J Millar. (2017). *TFOS DEWS II Tear Film Report*. Elsevier.
- Mathers William, Shields William, Sachdev Mahipal, Petroll W Matthew, & Jester James V. (1991). *Meibomian gland morphology and tear osmolarity changes with Accutane therapy*.
- Mathers, William , Shields William, Sachdev Mahipal, Petroll W Matthew, & Jester James V. (s.d.).
- Maya Salomon-Ben Zeev, Darby Douglas Miller, & Robert Latkany. (2014). *Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies*.
- Mechthild Stoeckelhuber, Beate M Steockelhuber, & Ulrich Welsch. (2003). *Human glands of Moll* . Article PubMed.
- médical, i. (s.d.). *Que sont les collyres hyaluroniques ?* Récupéré sur <https://www.icom-medical.de/fr/produits/que-sont-les-collyres-hyaluroniques/>
- Mediris*. (s.d.). Consulté le Novembre 2021, sur <http://www.mediris.com/loeil-et-ses-experts/loeil-et-sa-fonction/lanatomie-de-loeil/les-paupieres/>
- Mellal, D. A. (2010). *Application pratique de l'anatomie humaine : appareils de relation* (Vol. 2). Publibook.
- Michael S Okun, Benjamin L Walter, William M McDonald, & Joyce L Tenover. (2002). *Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease*.
- Mirham M van Tilborg, Paul J Murphy, & Katharine S Evans. (2017). *Impact of dry eye symptoms and daily activities in a modern office*.
- Motoko Kawashima, Tetsuya Kawakita, Naoko Okada, Yoko Ogawa, Shigeru Nakamura, & Hideo Nakashima. (2010). *Calorie restriction : a new therapeutic intervention for age-related dry eye disease in rats*.
- Murat Dogru, Yukihiko Mastumoto, Yusuke Yamamoto, Eiki Goto, & Megumi Saiki. (2007). *Lactoferrin in Sjögren's syndrome*. Randomized Controlled Trial.
- MyAlconProfessionals. (2022). *Systane Gel Drops*. Récupéré sur <https://www.myalcon.com/be/fr-FR/professional/ocular-health/dry-eye/systane/gel-drops/>
- News, O. (2016, Juillet 8). Increased hydration may improve dry eye symptoms. Récupéré sur <https://www.healio.com/news/optometry/20160708/increased-hydration-may-improve-dry-eye-symptoms>
- Nouama, S. (2009). *Les tumeurs épithéliales primitives de la glande lacrymale chez l'adulte*. Thèse D Médecine, Université Mohammed V.
- O D Schein, B Munoz, J M Tielsch, K Bandeen-Roche, & S West. (1997). *Prevalence of dry eye among the elderly*. Comparative study.
- Omar Ozgur, & Evan J. Kaufman. (2023). *Ectropion*.
- OMÉDIT. (2016). *Liste préférentielle de collyres et gels ophtalmiques*. Commission gériatrie, Centre-Val de Loire.

- ORION, E. (s.d.). Consulté le Janvier 2022, sur <https://www.i-alr.com/alr-pour-chirurgie-des-voies-lacrymales/destruhaut-img02/>
- Oydanich, M., Maureen G Maguire, Maxwell Pistilli, Pedram Hamrah, & Jack V Greiner. (s.d.). *Effects of omega-3 supplementation on exploratory outcomes in the dry eye assessment and management study*. Elsevier.
- P J Driver, & M A Lemp. (1996). *Meibomian gland dysfunction*.
- P J pisella, F Malet, S Lejeune, F Brignole, C Debbasch, J Bara, . . . C Baudouin. (2001). *Ocular surface changes induced by contact lens wear*. Comparative study.
- Paitraud, D. (2017, Avril 10). Sécheresse oculaire : OPTIVE FUSION, nouvelle solution lubrifiante et osmoprotectrice. *Vidal*.
- Paitraud, D. (2020, Octobre 12). *Sécheresse oculaire : Vismed Gel Multi, nouvelle présentation sous forme de solution hydrogel*. Récupéré sur Vidal: <https://www.vidal.fr/actualites/25647-secheresse-oculaire-vismed-gel-multi-nouvelle-presentation-sous-forme-de-solution-hydrogel.html#:~:text=VISMED%20GEL%20MULTI%20est%20un,remboursement%20%C3%A0%2010%2C22%20euros>.
- Paitraud, D. (2021, Mai 11). *Systane Ultra flacon multidose : nouvelle formulation sans conservateur*. Récupéré sur <https://www.vidal.fr/actualites/27074-systane-ultra-flacon-multidose-nouvelle-formulation-sans-conservateur.html>
- Pierre-Jean Pisella, Caroline Debbasch, Pascale Hamard, Catherine Creuzot-Garcher, Patrice Rat, Françoise Brignole, & Christophe Baudouin. (2004). *Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol : an ex vivo and in vitro study*. *Ophthalmology & Visual science*.
- Pisella, P.-J., Baudouin, C., & Hoang-Xuan, T. (2015). *Surface oculaire*. Elsevier Masson.
- Polyxane Mertzanis, Linda Abetz, Krithika Rajagopalan, & Derek Espindle et al. (2005). *The relative burden of dry eye in patients' lives : comparisons to a U.S. normative sample*. Comparative study, Invest Ophthalmol Vis Science.
- R. Tahiri Joutei Hassani, C. Baudouin, & A. Denoyer. (2015). *L'oeil sec*. Elsevier Masson.
- Rapoport, D. (s.d.). *Les bouchons lacrymaux*. Récupéré sur <https://www.oeilsec.info/bouchons-lacrymaux>
- Rekha Rangarajan, Brian Kraybill, Abayomi Ogundele, & Howard A Ketelson. (2015). *Effects of a Hyaluronic Acid/Hydroxypropyl Guar Artificial Tear Solution on Protection, Recovery, and Lubricity in Models of Corneal Epithelium*.
- Robert Sambursky, & Terrence P O'Brien. (2011). *MMP-9 and the perioperative management of LASIK surgery*.
- Robert, D. P.-Y. (2006). *Tyndall : Bulletin d'informations et d'échanges : Inflam'oeil*.
- S E Moss, R Klein, & B E Klein. (2000). *Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome*.
- S. Doan, D. Brémond-Gignac, M. Castelain, B. Cochener, C. Albou-Ganem, B. Mortemousque, & T. Hoang-Xuan. (s.d.). *Dysfonctionnements meibomiens et blépharites*. Elsevier Masson.
- Sang-Woong Moon, Je-Hyung Hwang, So-Hyang Chung, & Kee-Hyun Nam. (2010). *The impact of artificial tears containing hydroxypropyl guar on mucous layer*.
- Scot E Moss, Ronald Klein, & Barbara E K Klein. (2004). *Incidence of dry eye in an older population*.
- Sécheresse oculaire* . (2021, Novembre 8). Récupéré sur Améli: [https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/secheresse-oculaire/definition-symptomes-causes#text\\_8113](https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/secheresse-oculaire/definition-symptomes-causes#text_8113)
- Sécheresse oculaire : définition, symptômes et causes*. (2021, Novembre 8). Récupéré sur Améli: [https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/secheresse-oculaire/definition-symptomes-causes#text\\_8113](https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/secheresse-oculaire/definition-symptomes-causes#text_8113)
- Shizuka, K. (2020). *Contact lens wear and dry eye : beyond the known*. *Asia-Pacific journal of ophthalmology*.
- Similasan. (2023). *Symptômes les plus courants de la sécheresse oculaire*. Récupéré sur <https://www.similasan.swiss/fr/guide-pratique/problemes-oculaires/yeux-secs/symptomes-de-la-secheresse-oculaire>
- Sommer, A., & Emran, N. (1982). *Tear production in vitamin A - responsive xerophthalmia*.
- Songjiao Zhao, Nan Song, & Lan Gong. (2021). *Changes of dry eye related markers and tear inflammatory cytokines after upper blepharoplasty*.

- Springs, C. (2010). *Novel ocular lubricant containing an intelligent delivery system : details of its mechanism of action.*
- Stephen Cohen, Anna Martin, & Kenneth Sall. (2014). *Evaluation of clinical outcomes in patients with dry eye disease using lubricant eye drops containing polyethylene glycol or carboxymethylcellulose.* Clinical Ophthalmology.
- Surface oculaire. (2021, Octobre 21). *Les cahiers d'Ophtalmologie*(N°248).
- Syed, Z. A. (2023, Avril). *Pemphigoïde muqueuse oculaire.* Récupéré sur Le manuel merck: <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-oculaires/troubles-conjonctivaux-et-scl%C3%A9raux/pemphigo%C3%AFde-muqueuse-oculaire>
- Tae Hyung Kim, & Nam Ju Moon. (2013). *Clinical correlations of dry eye syndrome and allergic conjunctivitis in Korean children.*
- Tahiri Joutei Hassani R., Baudouin C., & Denoyer A. (2015). *L'oeil sec. I - Épidémiologie.* Surface oculaire. Elsevier Masson.
- Teson M, Gonzalez-Garcia MJ, & et al. (2013). *Influence of a controlled environment simulating an in-flight airplane cabin on dry eye disease.* Invest Ophthalmol Vis Sci.
- (2007). *The definition and classification of dry eye disease : report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye WorkShop.* Elsevier.
- Umberto Benelli. (2011). *Systane lubricant eye drops in the management of ocular dryness.* Clinical Ophthalmology.
- URSAPHARM. (2023). *Fiche produits - EvoTears.* Récupéré sur [https://ursapharm.ch/fr/produits/secheresse\\_oculaire/evotears/](https://ursapharm.ch/fr/produits/secheresse_oculaire/evotears/)
- Vaede D, Baudouin C, Warnet JM, & Brignole-Baudouin F. (2010). *Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité.*
- Van't Hof W, Blankenvoorde, M., Veerman , E., & Amerongen, A. (1997). *The salivary lipocalin von Ebner's gland protein is a cysteine proteinase inhibitor.*
- Varintorn Chuckpaiwong, Manachai Nonpassopon, Kaevalin Lekhanont, Weerapat Udomwong, Prae Phimpo, & Nontawat Cheewaruangroj. (2022). *Compliance with lid hygiene in patients with meibomian gland dysfunction.* Clinical Ophthalmology, Bangkok, Thailand.
- Vidal. (2015, Janvier 26). Récupéré sur Substance active isotrétinoïne: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/isotretinoine-1919.html>
- Vidal. (2020, Avril 24). *Quels sont les traitements des yeux secs ?* Consulté le 2022, sur <https://www.vidal.fr/maladies/yeux/yeux-secs-secheresse-oculaire/traitements.html>
- Vidal. (2023, Juillet 18). Récupéré sur Les traitements des yeux secs: <https://www.vidal.fr/maladies/yeux/yeux-secs-secheresse-oculaire/traitements.html>
- Vidal. (2023, Août 24). *Fiche produit - Hylo Lipid collyre.* Récupéré sur <https://www.vidal.fr/parapharmacie/hylo-lipid-collyre-227086.html>
- Vidal. (2023, Juillet 18). *Fiche produit Vitadrop .* Récupéré sur <https://www.vidal.fr/parapharmacie/vitadrop-sol-opht-81320.html>
- Vidal. (2023, Juillet 18). *Hylovis lipo émulsion oculaire.* Récupéré sur <https://www.vidal.fr/parapharmacie/hylovis-lipo-emuls-oculaire-197859.html>
- Vulgaris médical.* (s.d.). Récupéré sur <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/glandes-de-meibomius/>
- W J Power, M Ghoraiishi, J Merayo-Llodes, R A Neves, & C S Foster. (1995). *Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme.*
- Warcoin, E. (2016). *Rôle pro-inflammatoire des cellules épithéliales de la conjonctive dans un modèle in vitro de sécheresse oculaire.* Université Pierre et Marie Curie - Paris VI.
- Yeux secs : symptôme et causes.* (s.d.). Consulté le Janvier 2022, sur Ameli: <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/secheresse-oculaire/definition-symptomes-causes>
- Youssof Eshac, Rachel L. Radfern, & Vinay Kumar Aakalu. (2021). *The role of endogenous antimicrobial peptides in modulating innate immunity of the ocular surface in dry eye diseases.*
- Yuichi Hori, Sandra Spurr-Michaud, Cindy Leigh Russo, Pablo Argüeso, & Ilene K Gipson. (2004). *Differential regulation of membrane-associated mucins in the human ocular surface epithelium.*

- Yuting Jiang, Shu lin, & Yingying Gao. (2022). *Mesenchymal stromal cell-based therapy for dry eyes : current status and future perspectives*. Cell transplant.
- Zeba A. Syed. (2023, Avril). *Trachome*. Récupéré sur Le manuel merck:  
<https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-oculaires/troubles-conjonctivaux-et-scl%C3%A9raux/trachome>
- Zihan Li, Winglin Wang, & Xuemin Li. (2023). *Effectiveness of intranasal tear neurostimulation for treatment of dry eye disease : a meta-analysis*.



## FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : EKHIKHANOVA      Prénom : Tamila

Née le 15/03/1996 à Grozny.

### TITRE DE LA THÈSE :

La prise en charge du syndrome de l'œil sec à l'officine

Date et lieu de soutenance : Le 28 novembre 2023, à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre : \_\_\_\_\_

### RÉSUMÉ :

Le syndrome de l'œil sec communément appelé sécheresse oculaire, est une affection courante qui touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans. Elle est caractérisée par une diminution de production de larmes ou à une évaporation excessive du film lacrymal et peut entraîner des symptômes d'inconfort, de brûlure ou de picotements. C'est une pathologie multifactorielle qui, en fonction de sa sévérité, implique généralement l'utilisation de larmes artificielles pour soulager les symptômes. Cette thèse examine également la place du pharmacien dans sa prise en charge et aborde les différents traitements disponibles en pharmacie et l'importance de l'éducation des patients sur la gestion de leurs symptômes. L'objectif est d'optimiser le confort des personnes souffrant de ce trouble oculaire en prodiguant les meilleurs conseils adaptés à la prescription du médecin tout en sensibilisant sur l'importance des mesures hygiéno-diététiques. La sécheresse oculaire peut aussi être gênant et altérer la qualité de vie des sujets atteints, même si elle est généralement bien gérée grâce aux traitements appropriés et aux mesures de prévention. Le pharmacien joue par conséquent un rôle central dans l'accompagnement du patient, l'explication des modalités d'utilisation des traitements et le suivi de leur efficacité.

### MOTS-CLÉS :

Œil ; sécheresse ; oculaire ; syndrome ; sec ; insuffisance ; lacrymale

Nom du Directeur de Thèse : Dr. WEHRLÉ Pascal



Questionnaire OSDI©

Merci de répondre aux questions suivantes, en cochant la réponse qui vous correspond le mieux

Avez-vous vécu les situations suivantes **au cours de la dernière semaine** :

	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais
1) Yeux qui sont sensibles à la lumière ?	<input type="checkbox"/>				
2) Impression de sable dans les yeux ?	<input type="checkbox"/>				
3) Yeux douloureux ou irrités ?	<input type="checkbox"/>				
4) Vision floue ?	<input type="checkbox"/>				
5) Baisse de vision ?	<input type="checkbox"/>				

Avez-eu des problèmes oculaires qui vous ont gêné lors des tâches suivantes **au cours de la dernière semaine** :

	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	Non concerné
6) Lecture	<input type="checkbox"/>					
7) Conduite de nuit	<input type="checkbox"/>					
8) Travail sur ordinateur	<input type="checkbox"/>					
9) Regarder la télévision	<input type="checkbox"/>					

Avez-eu subi un inconfort oculaire dans les situations suivantes **au cours de la dernière semaine** :

	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	Non concerné
10) Conditions venteuses	<input type="checkbox"/>					
11) Lieu avec faible humidité (air très sec)	<input type="checkbox"/>					
12) Lieu avec air conditionné	<input type="checkbox"/>					



## Professionnel : Analyse score OSDI©

Comptez le nombre de points (D) en fonction du barème suivant :

Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais
4pts	3pts	2pts	1pt	0pt

D =

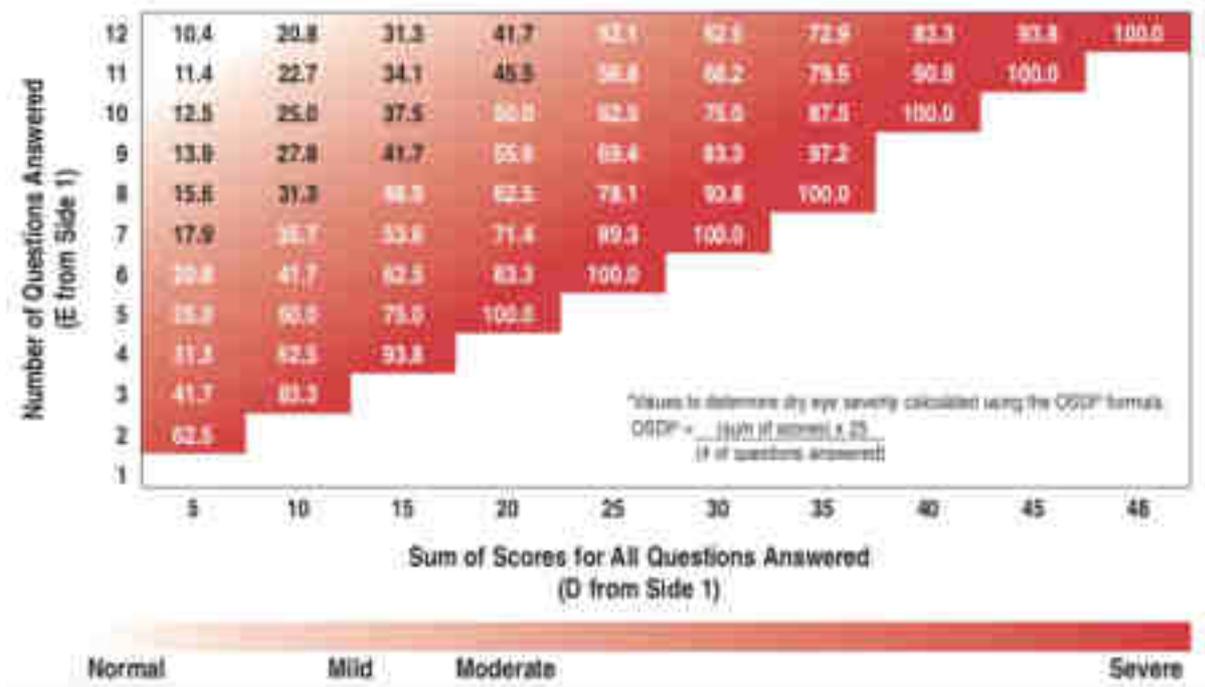
Comptez le nombre de questions (E) auxquelles la personne a répondu

3 =

Score OSDI = Nombre de points (D) x 25 / nombre de questions répondues (E)

OSDI =

En fonction du score, regardez la couleur de rouge correspondant pour analyser si le score indique un « syndrome d'œil sec » normal, moyen, modéré, sévère





Questionnaire DEQ5

1. Questions sur l' **INCONFORT OCULAIRE**

a. Au cours d'une journée typique dans ce dernier mois, à quelle fréquence avez-vous senti un inconfort oculaire ?

0 <input type="checkbox"/> Jamais
1 <input type="checkbox"/> Rarement
2 <input type="checkbox"/> Parfois
3 <input type="checkbox"/> Fréquemment
4 <input type="checkbox"/> Constamment

b. Quand vous ressentez un inconfort oculaire, quelle est l'intensité de cet inconfort à la fin de la journée, dans les 2h avant de vous coucher ?

Jamais eu	Pas très intense			Très intense	
0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

2. Questions sur **LA SECHERESSE OCULAIRE**

a. Au cours d'une journée typique dans ce dernier mois, à quelle fréquence avez-vous senti vos yeux secs ?

0 <input type="checkbox"/> Jamais
1 <input type="checkbox"/> Rarement
2 <input type="checkbox"/> Parfois
3 <input type="checkbox"/> Fréquemment
4 <input type="checkbox"/> Constamment

b. Quand vous ressentez vos yeux secs, quelle est l'intensité de cette sensation de sécheresse à la fin de la journée, dans les 2h avant de vous coucher ?

Jamais eu	Pas très intense			Très intense	
0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

3. Questions sur **LES YEUX QUI LARMOIENT**

Au cours d'une journée typique dans ce dernier mois, à quelle fréquence percevez-vous que vos yeux sont très humides ou larmoient ?

0 <input type="checkbox"/> Jamais
1 <input type="checkbox"/> Rarement
2 <input type="checkbox"/> Parfois
3 <input type="checkbox"/> Fréquemment
4 <input type="checkbox"/> Constamment

Score :	1a	+	1b	+	2a	+	2b	+	3	=	Total
	_____	+	_____	+	_____	+	_____	+	_____	=	_____



## Professionnel : Analyse score DEQ 5

Score > 6 : indique un œil sec

Score > 12 : recherche d'un Syndrome de Gougerot Sjogren