CHAPITRE 1

Film lacrymal

P.-J. PISELLA

Introduction

Le film lacrymal représente la première interface entre le milieu extérieur et l'œil humain. Il est en continuité directe avec les épithéliums conjonctivaux et cornéens. On estime son épaisseur à l'apex cornéen autour de 3 µm [1], mais celle-ci est en réalité variable en permanence selon l'environnement, l'activité du sujet, sans même parler d'état pathologique. Sa classique représentation en trois couches (fig. 1-1) [2], de dehors en dedans, lipidique, aqueuse et mucinique, constitue un modèle pratique pour la compréhension de sa composition, mais cache une composition complexe faite d'eau, d'électrolytes, de mucines et d'un ensemble de protéines et de lipides. D'un point de vue structural, le film lacrymal consiste en une couche mucino-aqueuse (composée par la fraction sécrétée du mucus) et recouverte d'une couche lipidique, le tout recouvrant de façon dynamique la surface épithéliale conjonctivo-cornéenne avec une interface au niveau du glycocalyx [3].

Le film lacrymal est nécessaire à la fois sur le plan biologique pour protéger, lubrifier, défendre, et de façon plus synthétique pour garantir l'homéostasie de la surface oculaire en tant qu'unité fonctionnelle. Il représente également, d'un point de vue fonctionnel, le premier dioptre de l'œil humain et lui permet, dans des conditions physiologiques, une stabilité de la qualité de vision.

Couche lipidique

La couche lipidique représente la première interface entre l'air et la couche aqueuse. Elle est composée d'une bicouche lipidique : l'une, fine, constituée de lipides polaires au contact de la couche mucino-aqueuse, et l'autre, plus épaisse, faite de lipides non polaires, plus externe, hydrophobe, en contact avec le milieu extérieur. C'est à cette dernière qu'est dévolu le rôle

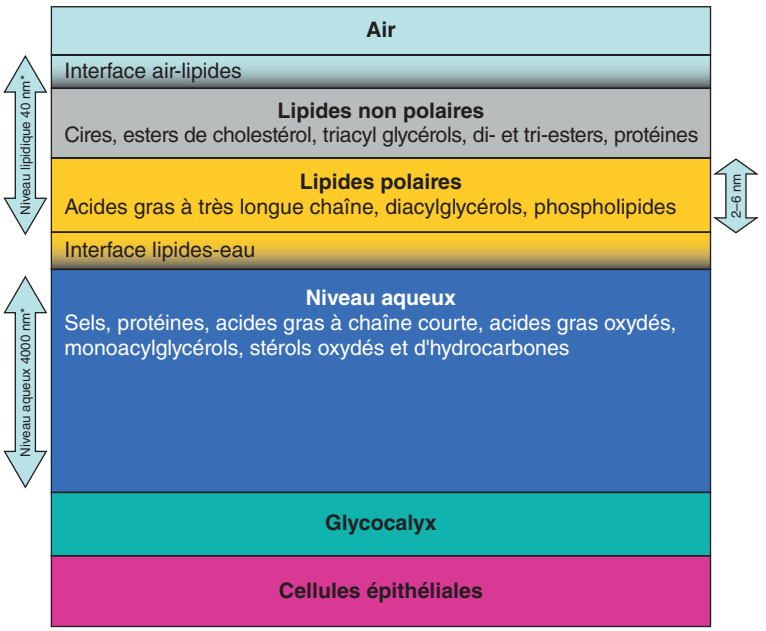


Fig. 1-1 ***Organisation du film lacrymal en différents niveaux allant de la superficie vers la profondeur : lipidique, aqueux, mucinique (d'après Creuzot-Garcher [2] et Butovich [8]).***
Ces différents niveaux sont étroitement intriqués, notamment grâce à l'interface formée par les lipides polaires et les mucines membranaires. * Épaisseur définie selon King-Smith et al. [1].

© 2025 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires

de retarder l'évaporation de la phase aqueuse du film lacrymal, tandis que la première assure un rôle de stabilisation de l'ensemble de la phase lipidique, jouant ainsi un rôle clé dans la cohésion et la stabilité de l'ensemble du film lacrymal. À cette différence structurelle correspond une différence biochimique. Les lipides polaires, internes, sont surtout faits d'acides gras à très longue chaîne, de diacylglycérol et de phospholipides, tandis que les lipides non polaires, externes, sont essentiellement représentés par des cires, des esters de cholestérol et des triglycérides (voir fig. 1-1) [2].

En fait, la phase lipidique se révèle bien plus complexe dans sa composition et dans sa fonction que le rôle classique anti-évaporatif pour laquelle elle est classiquement identifiée. Ainsi, couche lipidique et lipides meibomiens sont-ils strictement superposables ? D'autres rôles, tels que le maintien de la stabilité du film lacrymal dans sa totalité, le fait de favoriser une surface optique la plus lisse et régulière possible, ou enfin une activité microbienne intrinsèque, sont également attribués à cette couche lipidique [4]. En pratique, le film lipidique est compressé contre la paupière inférieure durant le clignement, puis se relâche et se propage vers le haut à l'ouverture palpébrale. Son amincissement ou les modifications palpébrales susceptibles d'altérer sa propagation contribuent à l'instabilité du film lacrymal [5].

Sur le plan structurel, une gamme plus large de lipides a été retrouvée dans les larmes entières par rapport au meibum seul, mais la totalité des lipides retrouvés dans ce dernier, incluant les acides gras hydroxylés par exemple, étaient détectés dans les larmes *in toto* [6]. De façon plus synthétique, le type et le volume des lipides retrouvés dans les larmes entières étaient superposables aux types et aux volumes de lipides provenant du meibum, à l'exception des phospholipides, suggérant une autre source de production pour ceux-ci. Il est désormais admis que les phospholipides jouent le rôle de surfactant par adsorption de la couche lipidique au lieu d'être diffusés par les orifices des glandes de Meibomius. De plus, le meibum n'est pas exclusivement constitué de lipides (polaires ou non polaires), mais également d'autres composantes pour environ 1/5^{e} (22 %) de son volume, notamment des protéines, sels et polysaccharides [7].

Plus récemment, des techniques plus modernes d'investigation comme la métabo-lipidomique ont permis d'augmenter les connaissances sur les lipides constitutifs. Ainsi, des différences du lipidome ont pu être retrouvées entre les quatre différents types de larmes : basales, réflexes, émotionnelles et à œil fermé [8]. Par exemple, la concentration de tous les lipides non polaires (esters de cholestérol, triacylglycérol, etc.) ainsi que d'une majorité de lipides polaires (phosphatidylcholine, sphingomyéline, etc.) sont retrouvés de façon plus abondante dans les larmes basales. De même, dans les larmes émotionnelles, une concentration plus importante de médiateurs lipidiques pro-inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes) est retrouvée [9].

Phase aqueuse

Cette couche, quantitativement la plus importante, est en réalité fortement intriquée avec la phase mucinique pour former un gel mucino-aqueux. L'eau des larmes est sécrétée par les glandes lacrymales principale et accessoires sous l'influence de divers stimuli, hormonaux et nerveux principalement. Le rôle dévolu à cette couche est de créer et de maintenir un environnement protecteur pour l'épithélium de surface véhiculant les nutriments et l'oxygène nécessaires à la cornée, ainsi que les différents médiateurs immunologiques et chimiques.

La sécrétion basale provient essentiellement des glandes lacrymales accessoires de Krause et Wolfring, tandis que la glande lacrymale principale est en charge de la sécrétion réflexe. La glande lacrymale principale, située dans la portion supérotemporale de l'orbite, au sein de la fosse lacrymale de l'os frontal, est une glande de type exocrine similaire aux glandes salivaires. Les glandes accessoires de Krause sont situées dans la partie supérieure et inférieure du fornix conjonctival, tandis que les glandes de Wolfring sont localisées au niveau du bord tarsal, parfois au niveau caronculaire ou du repli semi-lunaire [10]. La glande principale possède une double innervation par des fibres myélinisées et non myélinisées provenant des nerfs trijumeau, facial, et une innervation sympathique provenant du ganglion cervical supérieur. Les glandes accessoires sont dépourvues d'innervation parasympathique. La stimulation provenant de la surface oculaire permet d'activer la production réflexe par la glande principale.

Parmi les composantes de cette phase, on retrouve des agents de protection de la surface, au premier rang desquels les immunoglobulines A sécrétoires (IgAs), immunoglobulines prédominantes dont la concentration est susceptible d'augmenter en cas d'infection. D'autres agents y sont également retrouvés avec un effet antibactérien et/ou fongicide (phospholipase A2, lysozyme, peroxydase, préalbumine, lactoferrine). L'eau, produite par les cellules acineuses des glandes, permet la dilution de ces différentes substances contenues dans le film lacrymal et le maintien d'une hydratation de cette interface avec l'air ambiant, garant d'une acuité visuelle optimale. Les électrolytes présents dans cette couche mucino-aqueuse permettent le maintien d'une osmolarité normale moyenne de la solution autour de 304 mOsm/l ainsi que d'un pH compris entre 7,14 et 7,82. Toute modification du volume aqueux entraîne une modification de cette osmolarité et constitue un des mécanismes majeurs dans la physiopathologie du syndrome sec.

Phase mucinique

Le mucus lacrymal est composé d'eau et de glycoprotéines de haut poids moléculaire (600 kDa) qui se lient les unes aux autres à l'aide de ponts cystéine pour former de grosses molécules de 40 MDa. Son rôle est de permettre le maintien d'une barrière d'une part, d'une hydratation et d'une mouillabilité de la surface épithéliale hydrophobe d'autre part, afin de favoriser le clignement en diminuant les forces de tension.

On distingue trois sortes de mucines transmembranaires : sécrétées, formatrices de gel, solubles. Les premières sont associées aux membranes cytoplasmiques (*membrane-associated mucins* [MAM]), sécrétées par les cellules épithéliales cornéennes et conjonctivales. Les deuxièmes, formatrices de gel (*gel-forming mucins*), contenues dans le gel mucino-aqueux, sont sécrétées par les cellules caliciformes ou cellules à mucus (*goblet cells*) situées au niveau de l'épithélium conjonctival. Les troisièmes, solubles, proviennent des glandes lacrymales.

La production de mucines, présentes au niveau de la surface des différentes muqueuses chez l'homme est sous la dépendance de gènes (*MUC*) codants au nombre d'une vingtaine (*MUC1* à *MUC22*), tous ne codant pas pour des mucines à localisation oculaire [11]. Ces gènes codent pour des protéines caractérisées par une série de tandems d'acides aminés répétés par séquences identiques ou très proches, riches en sérine, thréonine et proline.

Ainsi, on dénombre actuellement 11 gènes exprimés au niveau de la surface oculaire, des cellules à mucus et des glandes associées. Huit gènes parmi les 21 codent pour des mucines sécrétées (formatrices de gel muqueux), dont cinq retrouvés au niveau de la surface oculaire humaine : *MUC2*, *MUC5AC*, *MUC5B*, *MUC7* et *MUC19*. En pratique, seuls *MUC5AC* et *MUC2*, de façon moindre, sont détectés dans les larmes. Concernant les mucines membranaires (MAM), ce sont 13 des 21 gènes qui codent, dont 12 exprimés au niveau des épithéliums muqueux. Au niveau de la surface oculaire, seuls *MUC1*, *MUC4*, *MUC16*, *MUC20* et, plus récemment, *MUC21* et *MUC22* ont été retrouvés. Ces dernières font partie intégrante des membranes des cellules épithéliales, dont elles constituent un des éléments du glycocalyx [12]. Enfin, *MUC7* est une mucine soluble monomérique qui ne possède ni domaine transmembranaire, ni domaines riches en cystéine, et qui est principalement produite par les cellules acineuses des glandes lacrymales ainsi que par les cellules épithéliales conjonctivales [13].

Les mucines jouent un rôle majeur dans la stabilité du film lacrymal sur la surface cornéenne en permettant à la fois son ancrage transmembranaire et son adaptation aux forces de cisaillement du clignement par les mucines sécrétées, formant un gel de surface. Elles ont également un rôle de protection en captant certains agents pathogènes et en favorisant leur élimination, notamment via le clignement. Enfin, elles possèdent une forte hydrophilie qui permet de retenir l'eau et de former un véritable gel mucino-aqueux. Ainsi, *MUC1* possède un rôle important de barrière anti-infectieuse, notamment par sa propriété de récepteur d'adhésion pour des bactéries ou des virus et par son expression à la surface des macrophages [14]. La protéine codée par *MUC16* est retrouvée au niveau des cellules apicales des épithéliums conjonctivaux et cornéens [15], mais aussi au niveau des cellules caliciformes de la conjonctive, spécialisées dans la production de mucines sécrétées (essentiellement *MUC5AC*) [16].

Sur le plan clinique, l'expression de *MUC16* est essentielle à l'exclusion du colorant rose Bengale, témoin de son rôle important dans l'intégrité de la surface épithéliale [17]. *MUC5AC*, principale mucine sécrétée, formatrice de gel, voit sa sécrétion liée à différents facteurs environnementaux comme des allergènes, des médiateurs inflammatoires, ou des modifications de température ou d'osmolarité. Sa production par les cellules caliciformes conjonctivales est aussi sous régulation nerveuse parasympathique par un arc réflexe à partir des terminaisons sensitives cornéennes et conjonctivales [18].

De façon plus synthétique, les mucines, notamment sécrétées, jouent un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie du film lacrymal et de la surface oculaire. Leur diminution de production, corrélée à une diminution de la population de cellules caliciformes, est souvent associée à une souffrance chronique de la surface oculaire, en lien avec une inflammation persistante.

Points forts

- Le film lipidique, composante complexe du film lacrymal, ne possède pas une seule et unique fonction anti-évaporative de la phase aqueuse, mais présente, à l'état sain et physiologique, une multifonctionnalité, comme le maintien d'une surface optiquement compatible, une viscoélasticité, ou une première ligne de défense antimicrobienne.
- Si l'essentiel de la phase lipidique provient des glandes de Meibomius, celles-ci peuvent également synthétiser autre chose et notamment des protéines. De même, certains lipides comme les phospholipides peuvent avoir une origine extrameibomienne.
- Les mucines MUC1, MUC4, MUC16, MUC20, MUC21 et MUC22 sont exprimées au niveau de la surface oculaire où elles jouent un rôle de barrière. D'autres mucines, notamment MUC5AC, sont sécrétées par les cellules caliciformes conjonctivales et constituent un gel fortement hydrophile qui se lie à la phase aqueuse.

Bibliographie

[1] King-Smith PE, Fink BA, Fogt N, et al. The thickness of the human precorneal tear film : evidence from reflection spectra. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41(11):3348–59.

[2] Creuzot-Garcher C. Anatomie et régulation du film lacrymal. In: Baudouin C, Hoang-Xuan T, editors. Pisella PJ. Surface oculaire. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Paris: Elsevier Masson; 2015. p. 13–22.

[3] Yokoi N, Georgiev GA. Tear film-oriented diagnosis and tear film-oriented therapy for dry eye based on tear film dynamics. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018;59(14):DES13-22.

[4] Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. Exp Eye Res 2004;78(3):347–60.

[5] Braun RJ, King-Smith PE, Begley CG, et al. Dynamics and function of the tear film in relation to the blink cycle. Prog Retin Eye Res 2015;45:132–64.

[6] Brown SHJ, Kunnen CME, Duchoslav E, et al. A comparison of patient matched meibum and tear lipidomes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54(12):7417–24.

[7] McMahon A, Lu H, Butovich IA. The spectrophotometric sulfo-phospho-vanillin assessment of total lipids in human meibomian gland secretions. Lipids 2013;48(5):513–25.

[8] Butovich IA. Meibomian glands, meibum, and meibogenesis. Exp Eye Res 2017;163:2–16.

[9] Khanna RK, Catanese S, Emond P, et al. Metabolomics and lipidomics approaches in human tears : a systematic review. Surv Ophthalmol 2022;67(4):1229–43.

[10] Conrady CD, Joos ZP, Patel BCK. Review : the lacrimal gland and its role in dry eye. J Ophthalmol 2016;2016:7542929.

[11] Martinez-Carrasco R, Argüeso P, Fini ME. Membrane-associated mucins of the human ocular surface in health and disease. Ocul Surf 2021;21:313–30.
[12] Fini ME, Jeong S, Gong H, et al. Membrane-associated mucins of the ocular surface : New genes, new protein functions and new biological roles in human and mouse. Prog Retin Eye Res 2020;75, 100777.
[13] Baudouin C, Rolando M, Benitez del Castillo JM, et al. Reconsidering the central role of mucins in dry eye and ocular surface diseases. Prog Ret Eye Res 2019;71:68–87.
[14] McAuley JL, Corcilius L, Tan HX, et al. The cell surface mucin MUC1 limits the severity of influenza A virus infection. Mucosal Immunol 2017;10(6):1581–93.
[15] Argüeso P, Spurr-Michaud S, Russo CL, et al. MUC16 mucin is expressed by the human ocular surface epithelia and carries the H185 carbohydrate epitope. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44(6):2487–95.
[16] Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. Exp Eye Res 2004;78(3):379–88.
[17] Blalock TD, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, et al. Functions of MUC16 in corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(10):4509–18.
[18] Murube J. The origin of tears. II. The mucinic component in the XIX and XX centuries. Ocul Surf 2012;10(3):126–36.