

Le rire comme traitement de la sécheresse oculaire - Est-ce une blague ou est-ce prouvé ?

Référence

Li J, Liao Y, Zhang SY, et al. Effect of laughter exercise versus 0.1% sodium hyaluronic acid on ocular surface discomfort in dry eye disease: non-inferiority randomised controlled trial. *Br Med J* 2024;386:e080474. DOI: 10.1136/bmj-2024-080474

Analyse de

Emiel Matthys, oogarts, UZ Leuven, Heleen Delbeke, oogarts UZ Leuven
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quel est l'effet de « l'exercice du rire » (la thérapie par le rire), comparé aux gouttes oculaires contenant du hyaluronate de sodium à 0,1%, dans le traitement de la sécheresse oculaire ?

Contexte

La sécheresse oculaire est une maladie fréquente, complexe et multifactorielle qui a un impact important sur les fonctions (visuelles) du patient (1,2). Elle est causée par une insuffisance de la production de larmes ou par une diminution de la qualité du film lacrymal, ce qui peut entraîner une gêne oculaire et éventuellement des lésions de la surface oculaire (1,2). Outre le syndrome de Sjögren, des facteurs externes tels que l'air sec, le travail sur écran ou le port de lentilles de contact peuvent également contribuer à la sécheresse oculaire (3). Le traitement de base de la sécheresse oculaire consiste à compléter la production naturelle de larmes avec des larmes artificielles (4). Des études ont montré que les symptômes subjectifs de la sécheresse oculaire pouvaient avoir une composante psychosomatique importante (4,5). Par exemple, des recherches antérieures ont montré une corrélation significative entre les symptômes de sécheresse oculaire et les émotions négatives telles que le stress, l'anxiété et la dépression (6). Ces émotions peuvent induire ou aggraver les symptômes de la sécheresse oculaire. Il existe également des preuves d'une sensibilisation centrale significative dans certaines formes de sécheresse oculaire (5), principalement chez les patients chez qui la charge subjective est importante et qui ont peu de signes cliniques. Ceci contraste avec le groupe de patients qui ont des signes cliniques de sécheresse oculaire clairement évidents et chez qui aucune corrélation ne peut être démontrée avec des émotions négatives (6,7). En raison du décalage fréquent entre les signes objectifs et les symptômes subjectifs, les patients atteints de sécheresse oculaire se sentent souvent incompris et consultent différents médecins. L'« exercice du rire » (la thérapie par le rire) est une intervention qui consiste à provoquer le sourire et le rire ou des sentiments positifs par le biais d'exercices de rire, de films comiques, de jeux ou de devinettes. La thérapie par le rire a déjà été décrite comme un traitement adjuvant ayant des effets bénéfiques dans les maladies chroniques telles que le cancer, le stress et les troubles psychologiques. En effet, elle réduirait les symptômes tels que le stress, l'anxiété et la douleur chronique et favoriserait la fonction immunitaire (8). L'étude randomisée contrôlée (RCT) dont il est question ici a examiné l'effet de la thérapie par le rire chez des patients souffrant de sécheresse oculaire et présentant peu de signes cliniques (6).

Résumé

Population étudiée

- recrutement par l'intermédiaire du centre d'ophtalmologie de Zhongshan de l'université Sun Yat-sen, à l'aide d'annonces, de dépliants placés dans les environs de l'hôpital et par le biais des médias sociaux
- les participants potentiels ont participé à une période de sélection de 14 jours avant l'inclusion ; la sélection comprenait une anamnèse et une évaluation subjective des symptômes de sécheresse oculaire à l'aide du questionnaire sur les affections de la surface oculaire (*Ocular Surface Disease Index, OSDI*)
- critères d'inclusion : personnes ayant entre 18 et 45 ans atteintes de sécheresse oculaire symptomatique avec un score OSDI entre 18 et 80 (sur une échelle de 0 à 100) et un délai avant que le film lacrymal se brise (*Tear Break-Up Time, TBUT*) de 8 secondes ou moins ; la meilleure acuité visuelle corrigée doit être $\geq 10/20$, et la pression intraoculaire doit être comprise entre 5 mmHg et 21 mmHg dans chaque œil

- critères d'exclusion :
 - **score de coloration de la cornée par la fluorescéine** > 5
 - traitement de la sécheresse oculaire au cours des 14 jours précédant l'inclusion
 - port de lentilles de contact au cours des 14 jours précédant la sélection
 - ne peut pas garantir de ne pas porter de lentilles de contact pendant les trois mois suivant le début de l'étude
 - chirurgie oculaire ou antécédents de traumatisme oculaire au cours des 12 derniers mois
 - allergie ou infection oculaire au cours des trois derniers mois
 - anomalie des paupières affectant la fonction palpébrale, comme une lagophtalmie, un blépharospasme, un ectropion, un entropion
 - cicatrice sévère à la surface de l'œil ou pathologie susceptible de compromettre l'intégrité de la surface de l'œil
 - diagnostic antérieur de glaucome ou traitement par des médicaments contre le glaucome
 - troubles neurologiques, psychiatriques (tels qu'une anxiété modérée, une dépression ou des troubles du sommeil) ; antécédents d'épilepsie
 - les chercheurs déterminent que le patient ne convient pas pour une autre raison
- finalement, inclusion de 299 participants ayant en moyenne 28,9 ans (écart-type (ET) 6,33 ans), 74% de femmes ; 94,5% des participants ont une formation d'au moins douze ans ; 99% avaient une meilleure acuité visuelle corrigée de 80% ou plus ; 50% présentaient des symptômes sévères de sécheresse oculaire (OSDI 33-80), 32% avaient des symptômes modérés (OSDI 23-33), et 18% des symptômes légers (OSDI 18-23).

Protocole d'étude

Étude de non-infériorité, randomisée, menée en ouvert, contrôlée, avec deux groupes :

- groupe intervention : les patients devaient effectuer un exercice de rire quatre fois par jour pendant huit semaines : vocaliser les phrases « Hee hee hee, hah hah hah, cheese cheese cheese, cheek cheek, hah hah hah hah hah hah » et les répéter 30 fois pendant au moins 5 minutes ; une application mobile avec reconnaissance faciale a été utilisée pour encourager les mouvements faciaux et rappeler aux participants d'effectuer les exercices de rire
- groupe témoin : les patients mettaient des larmes artificielles, un collyre contenant de l'hyaluronate de sodium à 0,1%, quatre fois par jour dans les deux yeux pendant huit semaines ; il était demandé aux patients d'enregistrer l'administration des gouttes oculaires dans une application mobile, et s'ils ne le faisaient pas, l'application envoyait un rappel.

Mesure des résultats

- principal critère de jugement : variation moyenne du score OSDI (symptômes de sécheresse oculaire) entre l'inclusion et huit semaines plus tard (= fin de l'intervention ou fin de l'utilisation des larmes artificielles)
- critères de jugement secondaires :
 - pourcentage de patients chez qui le score OSDI a diminué de ≥ 10 points par rapport à la mesure de départ
 - variations des signes cliniques de sécheresse oculaire, selon le TBUT, le score de coloration de la cornée par la fluorescéine, la **hauteur du ménisque lacrymal**
 - variations des scores aux sous-échelles « santé physique » et « santé mentale » du questionnaire abrégé sur la santé à 36 items (*36-Item Short Form Health Survey*)
 - variations des scores à l'échelle d'anxiété et à l'échelle de dépression (0-100)
 - variations des scores à l'**index de qualité du sommeil de Pittsburg** (0-21)
 - variations des scores à l'échelle de bonheur subjectif (0-7)
- les mesures ont été effectuées le jour 7 et après 2, 4, 6, 8, 10 et 12 semaines
- analyse par protocole
- seuil de non-infériorité fixé à une différence de 6 points.

Résultats

- résultats du principal critère de jugement : par rapport à la mesure à l'inclusion, après 8 semaines, une diminution moyenne du score OSDI de 10,5 points a été constatée (avec IC à 95% de -13,1 à -7,82) dans le groupe intervention contre 8,83 points (avec IC à 95% de -11,7 à -6,02) dans le

groupe témoin ($p < 0,001$ pour les deux diminutions) ; l'intervention n'était donc pas inférieure au contrôle (-1,45 avec IC à 95% de -5,08 à 2,19 ; $p = 0,43$)

- résultats des critères de jugement secondaires :
 - pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne le pourcentage de participants présentant une diminution du score OSDI de ≥ 10 points par rapport à la valeur à l'inclusion
 - augmentation statistiquement plus importante du TBUT dans le groupe intervention que dans le groupe témoin (2,30 secondes, avec IC à 95% de 1,30 à 3,30 ; $p < 0,001$) mais pas pour les autres signes cliniques de sécheresse oculaire
 - pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne les variations des scores à l'échelle d'anxiété et à l'échelle de dépression, l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh et l'échelle de bonheur subjectif.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la thérapie par le rire durant une intervention de 8 semaines s'est avérée non inférieure aux gouttes oculaires de hyaluronate de sodium à 0,1% pour soulager les symptômes subjectifs chez des patients qui souffraient de sécheresse oculaire et chez qui la coloration de la cornée était limitée.

Financement de l'étude

Soutien du National Natural Science Foundation of China et du projet High-level Hospital Construction Project pour le travail soumis.

Conflits d'intérêt des auteurs

Les auteurs ne déclarent aucune relation (financière) avec des organisations susceptibles d'avoir un intérêt dans l'étude au cours des trois années précédant l'étude.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette étude a utilisé à juste titre un modèle de non-infériorité pour comparer la thérapie par le rire et les gouttes oculaires de hyaluronate de sodium à 0,1%. En effet, plusieurs études ont montré que le profil risque-bénéfice de l'acide hyaluronique était bénéfique pour le traitement de la sécheresse oculaire (9). Mais la composition des larmes artificielles actuelles est souvent plus complexe, de sorte que l'hyaluronate de sodium pur à 0,1% ne peut plus être considéré comme un soin habituel. On ne peut pas exclure un biais de sélection dans cette étude. En effet, l'un des critères d'exclusion « inaptitude déterminée par les chercheurs » était formulé de manière très vague. En outre, les participants ont été recrutés par le biais de cliniques et de publicités dans la communauté. Il est également possible que cela ait permis d'attirer principalement des personnes qui avaient déjà un intérêt particulier pour les thérapies alternatives telles que la thérapie par le rire et qui étaient donc plus motivées que la population générale.

Le programme de randomisation a été préparé en aveugle par un statisticien indépendant, avec stratification en fonction de la sévérité des symptômes de sécheresse oculaire à l'inclusion. L'évaluation de l'effet a également été effectuée en aveugle. Étant donné la nature de l'intervention, les participants n'étaient évidemment pas en aveugle. L'étude a utilisé des mesures subjectives (questionnaires) et des mesures objectives (stabilité du film lacrymal), ce qui a permis de réduire le biais de détection. Comme il est d'usage pour les études de non-infériorité, les analyses ont été effectuées sur la population per protocole (10). Le nombre de participants requis selon le calcul de l'échantillon (148 par groupe) a été atteint, il y a eu peu d'abandons ($< 10\%$), et l'analyse en intention de traiter a donné des résultats similaires. Cela démontre la robustesse des résultats et réduit le risque de biais d'attrition.

Évaluation des résultats

L'extrapolation des résultats appelle quelques observations importantes. L'étude a été réalisée en Chine et n'est pas facilement extrapolable à d'autres groupes ethniques chez qui la sécheresse oculaire peut apparaître à la suite d'autres influences et d'autres origines génétiques. Il est également frappant de constater que l'âge moyen des participants était très bas (28,9 ans) par rapport au « patient type » atteint de sécheresse oculaire (personnes d'âge moyen ou avancé) (7). Cela peut s'expliquer par le fait que l'étude s'est déroulée en milieu

universitaire. Cependant, les jeunes patients ont tendance à présenter davantage de symptômes subjectifs et des signes objectifs plus légers de sécheresse oculaire que les patients plus âgés, chez qui une étiologie sous-jacente est plus souvent présente (7). L'intervention consiste en un exercice de 5 minutes, 4 fois par jour, ce qui nécessite donc beaucoup plus de temps que le comparateur (1 goutte à instiller 4 fois par jour). L'observance était assez bonne dans les deux groupes, avec des taux d'observance allant de 81% (groupe témoin) à 85% (groupe intervention). Le taux d'abandons de l'étude était également très faible (< 10%). Dans la vie réelle, cependant, nous nous attendons à ce que l'observance soit plus faible parce que les patients sont souvent plus âgés et que les symptômes sont plus chroniques. À cet égard, le suivi choisi de 12 semaines était trop court. En outre, les participants souffrant de troubles psychiatriques tels que l'anxiété modérée et la dépression ont été exclus. La thérapie par le rire n'a donc été étudiée ici que dans une population susceptible de présenter peu de troubles mentaux, alors que la sécheresse oculaire a un impact significatif sur le bien-être mental. L'intervention menée dans le cadre de cette étude a permis d'améliorer le score au questionnaire sur les affections de la surface oculaire (*Ocular Surface Disease Index*, OSDI) et le délai avant que le film lacrymal se brise (*Tear Break-Up Time*, TBUT). Au préalable a été établie une marge de non-infériorité de 6 points de différence entre les deux groupes pour la variation de l'OSDI. D'autre part, une différence de 10 points entre le score OSDI à l'inclusion et celui obtenu après l'intervention était considérée comme cliniquement pertinente. L'étude a montré la non-infériorité de l'intervention par rapport au contrôle, mais seule la thérapie par le rire a permis d'observer une variation cliniquement pertinente de l'OSDI. En outre, après 12 semaines, une diminution statistiquement plus importante de l'OSDI a été observée dans le groupe thérapie par le rire que dans le groupe témoin (-4,08 avec IC à 95% de -7,62 à -0,55 ; $p = 0,024$). L'amélioration du TBUT n'était que de 2,3 secondes et était très variable. En outre, aucune amélioration des autres signes cliniques de la sécheresse oculaire n'a pu être montrée. Les deux groupes ont présenté une amélioration similaire sur l'échelle d'anxiété et de dépression. À cet égard, l'étude avait peut-être trop peu de puissance pour montrer une différence puisqu'il s'agissait d'une population d'étude présentant peu de symptômes d'anxiété et de dépression (*voir ci-dessus*).

Le mécanisme sous-jacent de l'effet bénéfique de la thérapie par le rire n'est pas parfaitement compris. On pense que la thérapie par le rire provoque l'activation du système nerveux parasympathique, qui favorise également la production de larmes (11,12). En outre, l'activation du muscle orbiculaire entraîne une sécrétion active des glandes lacrymales et des glandes de Meibomius (6). Enfin, la thérapie par le rire semble également être un moyen plutôt artificiel d'induire des sentiments positifs ou le rire. Des études systématiques antérieures ont montré des effets positifs, mais leur interprétation doit tenir compte d'un risque élevé de biais et d'une importante hétérogénéité des études incluses (13,14).

Que disent les guides de pratique clinique ?

Le formulaire de soins aux personnes âgées du Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP) indique qu'il existe de nombreuses causes, fort différentes, de sécheresse oculaire ; il importe de toujours exclure en premier lieu une cause médicamenteuse (sécheresse oculaire iatrogène). Il recommande en outre de consulter un ophtalmologue afin d'exclure une affection sous-jacente. Le traitement de la sécheresse oculaire à l'aide de larmes artificielles peut apporter un soulagement. En l'absence d'études comparatives, aucun produit ne peut être mis en avant comme étant à privilégier parmi les produits de la gamme des larmes artificielles. En cas d'amélioration insuffisante, il est possible de passer à un autre produit. Les conservateurs étant toxiques à long terme, les produits sans conservateurs sont toujours préférables (1). À propos de la sécheresse oculaire, les recommandations de l'association néerlandaise des médecins de famille (NHG) pointent les effets indésirables de médicaments tels que les parasympatholytiques (comme les spasmolytiques urologiques), les neuroleptiques, les antidépresseurs, les bêtabloquants, les antihistaminiques oraux, les cytostatiques, l'acide acétylsalicylique, les médicaments topiques du glaucome, certains antihistaminiques topiques, la toxine botulique A, l'isotrétinoïne, l'acide risédronique, certains médicaments antiviraux et la prégabaline et le topiramate, qui sont deux médicaments antiépileptiques. En outre, l'utilisation de larmes artificielles est également recommandée (2). Aucun des guides de pratique clinique ne mentionne de cause psychosomatique ou d'influence de la sensibilisation centrale dans la sécheresse oculaire.

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée contrôlée, en ouvert, qui a été correctement menée d'un point de vue méthodologique, avec évaluation de l'effet en aveugle, montre que la thérapie par le rire n'est pas inférieure au collyre à base de hyaluronate de sodium à 0,1% après un suivi de 8 semaines chez de jeunes patients

atteints de sécheresse oculaire légère, de lésions cornéennes limitées et chez qui les symptômes subjectifs sont au premier plan. Cependant, un biais de sélection ne peut être exclu, et comme l'étude a été menée dans une université chinoise chez des personnes relativement jeunes présentant peu de troubles liés à la santé mentale, les résultats ne peuvent pas être facilement extrapolés à des personnes plus âgées atteintes de sécheresse oculaire. Ainsi, la mise en œuvre de cette intervention dans la pratique clinique nécessite une sélection cohérente des patients.

Références

1. Droge ogen. Formularium Ouderenzorg, literatuur geraadpleegd tot 4/03/2022. BCFI. (geraadpleegd op 12/02/2025). (Source uniquement en Néerlandais.)
2. Bolsius EJ, De Jongh E, Larsen-Bakker IM, et al. Rood oog en oogtrauma. NHG-Standaard. (M57). Gepubliceerd: december 2017. Laatste aanpassing: september 2024.
3. Mohamed HB, Abd El-Hamid BN, Fathalla D, Fouad EA. Current trends in pharmaceutical treatment of dry eye disease: a review. *Eur J Pharm Sci* 2022;175:106206. DOI: 10.1016/j.ejps.2022.106206
4. Definition and Classification Subcommittee members. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75-92. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70081-2
5. Crane AM, Feuer W, Felix ER, et al. Evidence of central sensitisation in those with dry eye symptoms and neuropathic-like ocular pain complaints: incomplete response to topical anaesthesia and generalised heightened sensitivity to evoked pain. *Br J Ophthalmol* 2017;101:1238-43. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309658
6. Li J, Liao Y, Zhang SY, et al. Effect of laughter exercise versus 0.1% sodium hyaluronic acid on ocular surface discomfort in dry eye disease: non-inferiority randomised controlled trial. *Br Med J* 2024;386:e080474. DOI: 10.1136/bmj-2024-080474
7. Epidemiology DEWS Subcommittee. The epidemiology of dry eye disease. *Ocul Surf* 2007;5:93-107. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70082-4
8. Kuru Alici N, Arikan Dönmez A. A systematic review of the effect of laughter yoga on physical function and psychosocial outcomes in older adults. *Complement Ther Clin Pract* 2020;41. DOI: 10.1016/j.ctcp.2020.101252
9. Hynnekleiv L, Magno M, Vernhardsdottir RR, et al. Hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease. *Acta Ophthalmol* 2022;100:844-60. DOI: 10.1111/aos.15159
10. Chevalier P. Etude de non-infériorité : intérêt, limites et pièges. *MinervaF* 2009;8(7):100.
11. Giuliani NR, McRae K, Gross JJ. The up- and down-regulation of amusement: experiential, behavioral, and autonomic consequences. *Emotion* 2008;8:714-9. DOI: 10.1037/a0013236
12. Sakuragi S, Sugiyama Y, Takeuchi K. Effects of laughing and weeping on mood and heart rate variability. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2002;21:159-65. DOI: 10.2114/jpa.21.159
13. Stiwani K, Rosendahl J. Efficacy of laughter-inducing interventions in patients with somatic or mental health problems: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Complement Ther Clin Pract* 2022;47:101552. DOI: 10.1016/j.ctcp.2022.101552
14. Shi H, Wu Y, Wang L, et al. Effects of laughter therapy on improving negative emotions associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncology* 2024;102:343-53. DOI: 10.1159/000533690