

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE –
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le
Vendredi 19 Octobre 2018

Par Mme PAYAN-VERRIER Amélie
Née le 23 décembre 1989

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988,
tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**UN PARTENARIAT PHARMACEUTIQUE INTER-
HOSPITALIER POUR FACILITER L'ACCES AUX
TRAITEMENTS :
EXEMPLE DES COLLYRES DE SERUM
AUTOLOGUE**

----oOo----

JURY

Président : M. le Professeur Stéphane HONORE
Membres : M. le Docteur Albert DARQUE (directeur de thèse)
M. le Docteur Nicolas DELMOTTE
Mme le Docteur Hélène PEYRIERE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE
BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Philippe CHARPIOT
M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou
Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE

Mme Diane BRAGUER
M. Stéphane HONORE

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOLOGIE GENERALE

M. Bruno LACARELLE

TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT

Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE
Mme Ahlem BOUHLEL

PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane LORTET
Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Joseph CICCOLINI
Mme Raphaëlle FANCIULLINO
Mme Florence GATTACECCA

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE

M. Pierre-Henri VILLARD
Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU
Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE

M. Florian CORREARD

PHARMACOCINETIQUE

Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Joel VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS

À mon président du jury,

M. le Dr Stéphane HONORE

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter à mon travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À mon directeur de thèse,

M. le Dr Albert DARQUE

Sans qui la réalisation de ce travail n'aurait pas été possible. Je suis honorée que tu aies accepté de diriger cette thèse et que tu m'aies proposé ce sujet qui te tiens particulièrement à cœur. Merci pour la confiance que tu me témoignes, pour tous tes conseils et pour toutes ces heures passées ensemble consacrées à la rédaction de ce sujet.

Aux membres du jury,

M. le Dr Nicolas DELMOTTE

Je te remercie tout particulièrement d'avoir accepté sans hésitation de faire partie de ce jury. Merci pour ta bonne humeur, ton énergie débordante, ta disponibilité et tes précieux conseils, pour m'avoir fait confiance et encouragé. Ce semestre passé à tes côtés à la rétrocession m'a énormément apporté. Sois assuré de ma profonde gratitude et de mon estime.

Mme le Dr Hélène PEYRIERE

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

À ma famille et mes amis, ce travail vous est dédié.

Table des Matières

INTRODUCTION	1
1. La sécheresse oculaire	1
1.1 Définition	1
1.2 Épidémiologie	1
1.3 Étiologies	2
1.3.1 Facteurs de risque endogènes	3
1.3.2 Facteurs de risque exogènes	5
1.4 Diagnostic de la sécheresse oculaire.....	7
1.4.1 Questionnaires	7
1.4.2 Examens cliniques	8
1.5 Stratégies thérapeutiques dans la sécheresse oculaire	11
1.5.1 Prise en charge des formes légères à modérées	12
1.5.2 Prise en charge des formes sévères.....	16
1.6 Une nouvelle piste de traitement : le plasma riche en facteurs de croissance (PRGF : plasma rich in growth factor)	18
1.7 Impact de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie.....	21
1.7.1 Conséquences sur les activités quotidiennes	21
1.7.2 Conséquences psychologiques.....	22
2. Les collyres de sérum autologue	23
2.1 Composition.....	23
2.2 Indications générales.....	24
2.3 Effets indésirables et contre-indications	25
2.4 Efficacité des CSA.....	26
2.5 Statut réglementaire	28
2.6 Centres nationaux produisant des CSA	28
2.7 Statut financier	29
2.7.1 Rétrocession.....	29
2.7.2 Médicaments figurant sur la liste de rétrocession.....	30
2.7.3 Prise en charge des médicaments rétrocédés par les PUI.....	31
2.8 Les groupements hospitaliers de territoire (GHT).....	32

3. Mise à disposition des CSA à l'assistance publique des hôpitaux de marseille (AP-HM).....	34
3.1 Circuit habituel	34
3.1.1 Prescription	34
3.1.2 Fabrication des CSA	35
3.1.3 Conservation des CSA à la pharmacie.....	37
3.1.4 Dispensation des CSA	39
3.2 Point de vue du patient dans ce circuit	40
3.2.1 Le prélèvement	40
3.2.2 La délivrance des CSA	40
3.2.3 Étude portant sur la difficulté d'accès aux CSA.....	41
3.2.4 Problématiques du patient.....	44
4. Mise en place du partenariat pharmaceutique inter-hospitalier.....	47
4.1 Description générale du projet.....	47
4.2 Mise en place avec le Centre Hospitalier d'Avignon	48
4.2.1 Descriptif du dispositif.....	48
4.2.2 Points clés du dispositif	50
4.3 Bilan d'activité.....	51
4.4 État des lieux du circuit	52
4.4.1 Évaluation du coût du projet.....	52
4.4.2 Problèmes rencontrés depuis la mise en place.....	54
4.5 Retour d'expérience : étude de satisfaction des patients (2018).....	55
4.5.1 Matériel et méthodes.....	55
4.5.2 Résultats.....	55
4.5.3 Discussion.....	57
CONCLUSION	59
BIBLIOGRAPHIE.....	60

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Différentes catégories étiologiques de syndromes secs	3
Figure 2 - Schéma physiopathologique du cercle vicieux de la sécheresse oculaire.....	5
Figure 3 - Échelle d'Oxford	10
Figure 4 - Proposition de thérapies agissant sur différents points du cercle vicieux.....	11
Figure 5 - Insert de cellulose dans le cul-de-sac conjonctival	14
Figure 6 - Bouchon lacrymal (clou méatique) en place dans le point lacrymal	16
Figure 7 – ENDORET® KIT OPHTALMOLOGIE	19
Figure 8 - PRGF vs CSA	20
Figure 9 - Kératite neurotrophique	25
Figure 10 - Cartographie des établissements du GHT13	33
Figure 11 – Étapes de fabrication des CSA	37
Figure 12 - Circuit des CSA	41
Figure 13 - Répartition géographique des patients suivis dans notre centre	42
Figure 14 - Distance domicile du patient – pharmacie	42
Figure 15 - Déplacements destinés uniquement aux CSA.....	43
Figure 16. Efficacité du traitement (de 0 à 10) perçue par les patients	44
Figure 17 - Container rempli de carboglace contenant les CSA.....	51
Figure 18 - Évaluation de l'efficacité, de la motivation et de la propension à payer.....	56
Figure 19 - Préférence des lieux de dispensation des CSA	57

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1- Composition biochimique des larmes vs sérum humain	24
Tableau 2 - Conditions de conservation des CSA recommandées à l'AP-HM.....	39
Tableau 3 - Suivi des livraisons de CSA au CH d'Avignon (année 2018)	49
Tableau 4 - Bilan d'activité (juillet 2017 - août 2018).....	52
Tableau 5 - Résultats de l'étude de satisfaction	56

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 - Questionnaire sur les affections de la surface oculaire. Présentation française de l'Ocular Surface Disease Index (OSDI). © Allergan, Inc.

Annexe 2 – Questionnaire de McMonnies

Annexe 3 – Notice explicative des CSA à l'AP-HM

Annexe 4 – Questionnaire patient : CSA et accès aux soins

Annexe 5 – Fiche de transport des CSA vers le CH d'Avignon

Annexe 6 – Questionnaire patient : étude de satisfaction sur la livraison des CSA au CH d'Avignon

LISTE DES ABBREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AP-HM : Assistance publique des hôpitaux de Marseille

AP-HP : Assistance publique des hôpitaux de Paris

ARS : Agence régionale de santé

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BPP : Bonnes pratiques de préparation

BSS : Based saline solution

CH : Centre hospitalier

CSA : Collyre de sérum autologue

DEWS : Dry eye workShop

DCG : Direction de contrôle de gestion

DGS : Direction générale de la santé

DSS : Direction de la sécurité sociale

EGF : Epidermal growth factor

GVH : Greffon contre l'hôte

GHT : Groupement hospitalier de territoire

HAS : Haute autorité de santé

HTLV1 : Virus T-lymphotrope 1 humain

IGF 1 : Facteur de croissance insuline-like 1

LCTC : Laboratoire de culture et de thérapie cellulaire

MTI : Médicament de thérapie innovante

NGF : Nerve growth Factor

ODISSEY : Ocular dryness disease severity

OSDI : Ocular surface disease Index

PED : Persistent epithelium defect

PRGF : Plasma rich in growth factor

PSM : Poste de sécurité microbiologique

PUI : Pharmacie à usage intérieur

SS : Syndrome sec

TBUT : Tear break up time

TGF β : Facteur de croissance transformant β

UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

ZAC : Zone à atmosphère contrôlée

INTRODUCTION

L'inégalité d'accès aux soins en France est un problème qui touche actuellement environ 8% de la population [1] et représente un enjeu de santé publique majeur. Elle est généralement représentée par les déserts médicaux en zone rurale, mais elle peut également consister en une inégalité d'accès aux traitements que ce soit pour des raisons d'éloignement géographique ou d'offre de soins parfois très spécialisés.

Cette hétérogénéité de l'offre de soins, au-delà du caractère de l'organisation sanitaire, peut potentiellement avoir des conséquences délétères sur l'évolution des pathologies, particulièrement sur celles dont le traitement de dernier recours est atteint. Ainsi, il peut en résulter une perte de chance pour les patients et il importe de corriger cette situation inégalitaire tant d'un point de vue soignant que d'un point de vue éthique.

À ce titre, le traitement du syndrome sec oculaire fait office d'exemple concret. Cette pathologie grave est traitée en dernier recours par l'administration de collyres de sérum autologue dont la disponibilité n'est assurée que par quelques centres en France, dans une couverture souvent limitée à leur territoire géographique. L'insuffisance du nombre de centres ne permet pas une couverture optimale de l'offre de soins, d'autant que leur répartition demeure hétérogène sur le territoire national. La situation est d'autant plus préoccupante dans cette pathologie qu'elle s'accompagne d'une invalidité visuelle accroissant la difficulté pour les patients de se procurer les traitements. Leurs nombreux témoignages reçus par les équipes de dispensation corroborent la nécessité de circuits, aujourd'hui encore inexistantes, permettant de corriger, sinon d'atténuer la portée de ces inégalités.

Les tutelles, au travers des agences régionales de santé (ARS), ont d'ailleurs fait de la couverture d'accès aux soins une de leurs priorités depuis leur création. Dans cet esprit, l'un des objectifs de notre service de Rétrocession a été d'élaborer et valider des solutions logistiques efficaces et pérennes pour faciliter l'accès à ces traitements. De telles solutions ne peuvent pas reposer sur la seule participation d'un unique intervenant quelle que soit son implication. Notre travail décrit la mise en place et l'évaluation du service rendu par une expérimentation associant deux établissements de soins publics dans un partenariat hospitalier innovant au bénéfice de patients lourdement atteints et logistiquement démunis.

1. LA SÉCHERESSE OCULAIRE

1.1 Définition

La sécheresse oculaire est une pathologie multifactorielle de la surface oculaire présentant une prévalence élevée et qui constitue, avec la cataracte et la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la principale pathologie ophtalmologique du sujet âgé. On considère que 15 à 25 % de la population de plus de 65 ans se traite de manière régulière par substituts lacrymaux pour des symptômes d'irritation et d'inconfort chroniques [2]. En effet, cette pathologie affecte principalement, mais pas exclusivement, les personnes âgées et conduit à des degrés variables d'inconfort et à une réduction de la qualité de vie.

Ce syndrome qui représente un problème de santé publique [3] a été défini en 2007 par le Dry Eye WorkShop (DEWS) comme « une affection multifactorielle des larmes et de la surface oculaire entraînant des symptômes d'inconfort, de troubles visuels et d'instabilité du film lacrymal avec un risque d'endommagement de la surface oculaire. Elle s'accompagne d'une osmolarité supérieure du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire » [4].

1.2 Épidémiologie

La sécheresse oculaire est une pathologie fréquente, qui, malgré des chiffres qui peuvent paraître élevés, reste souvent sous-estimée et sous-diagnostiquée du fait d'une mauvaise reconnaissance des symptômes par les patients, et d'un non report aux médecins [4].

D'après Doughty et al. [5], elle représente environ 25% des motifs des consultations en ophtalmologie. La fréquence relativement élevée de la sécheresse oculaire, son coût et son retentissement sur la qualité de vie en font un véritable problème de santé publique.

Dans la Beaver Dam Eye Study [6], la prévalence de la sécheresse oculaire était de 14% chez les adultes âgés de 48 à 98 ans, avec une prédominance féminine (16,7% pour les femmes *versus* 11,4% pour les hommes). Une étude américaine [7] rapporte des estimations selon lesquelles 3,2 millions de femmes et 1,6 millions d'hommes âgés de 50 ans et plus souffriraient de sécheresse oculaire modérée à sévère. Les études françaises [8] rapportent que 15% des patients âgés de plus de 65 ans présentent des symptômes évocateurs de sécheresse oculaire et que 8% des femmes de plus de 60 ans ont un

syndrome sec oculaire. La prévalence de la sécheresse oculaire est approximativement de 7,4 % en Australie [9], avec une prédominance chez les sujets âgés et les femmes ; 27,5% en Indonésie ; 33,7% à Taiwan [10]. Ce taux est de 28,7% au Canada [5] et varie de 4,3% à 76,5% au Japon selon l'âge, le sexe et les critères diagnostiques [11,12,13,14].

1.3 Étiologies

On définit deux sous types principaux de sécheresse oculaire (*Figure 1*) :

- Par hyposécrétion lacrymale,
- Par excès d'évaporation.

En effet, la sécheresse oculaire correspond à un déséquilibre entre les apports (défaut de sécrétion) et les pertes hydriques (évaporation excessive) au niveau de la surface oculaire à l'origine des symptômes.

Ces différentes étiologies correspondent respectivement à des troubles des glandes lacrymales et de Meibomius et sont généralement secondaires à une maladie systémique ou à des causes locales. Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une des maladies systémiques les plus courantes à l'origine de la sécheresse oculaire. Il se présente sous forme d'une sécheresse au niveau oculaire et buccal due à la destruction des lymphocytes T des glandes exocrines [27]. D'autres maladies systémiques, telles que la polyarthrite rhumatoïde, le diabète et le lupus érythémateux disséminé ainsi que des affections dermatologiques telles que l'acné rosacée sont susceptibles de causer une sécheresse oculaire.

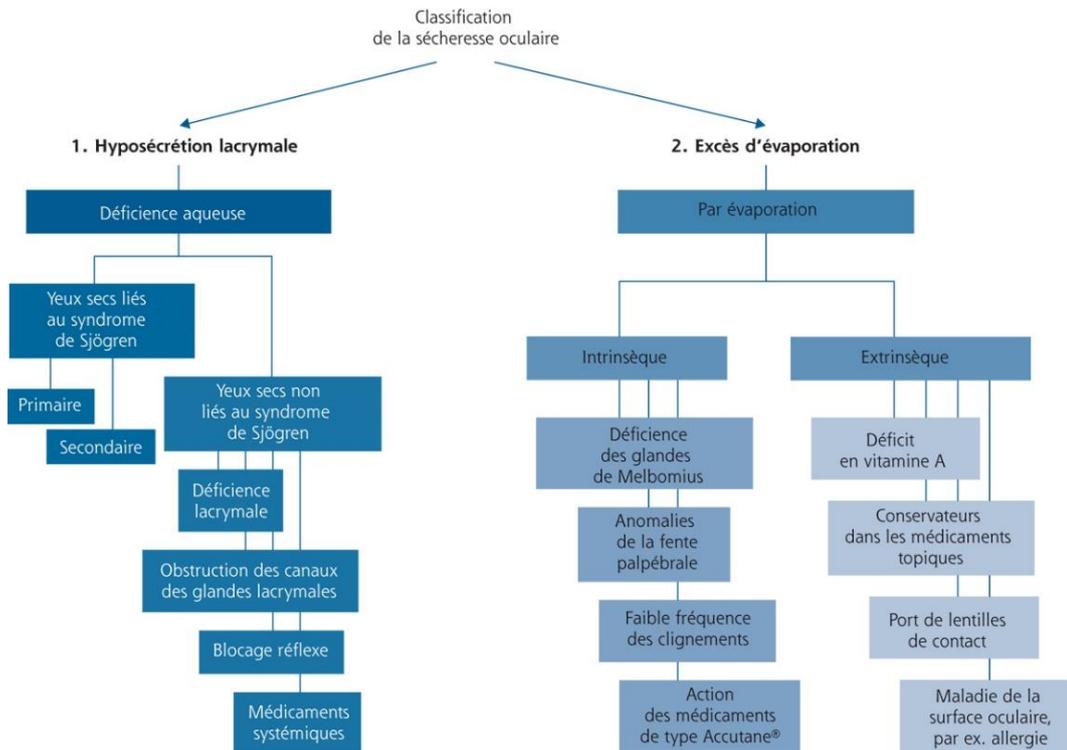


Figure 1 -Différentes catégories étiologiques de syndromes secs [2]

1.3.1 Facteurs de risque endogènes

- L'âge, l'ethnie :

On constate par les données épidémiologiques que la prévalence de la sécheresse oculaire augmente avec l'âge ; plus de la moitié des sujets souffrant de sécheresse oculaire ont plus de 65 ans. Sa fréquence semble significativement liée au vieillissement de la population.

Des études indiquent que la prévalence de symptômes sévères est probablement plus élevée chez les Hispaniques et les Asiatiques que chez les populations caucasiennes [7].

- Le sexe et les traitements hormonaux :

De nombreuses études épidémiologiques indiquent que le nombre de femmes touchées par la sécheresse oculaire est supérieur à celui des hommes [3,12,13,14,15]. Il a été établi que les hormones sexuelles jouent un rôle dans l'homéostasie de la surface oculaire [16]. Les androgènes régulent le développement, la différenciation et la synthèse des lipides par les glandes de Meibomius. Ainsi, lors de la ménopause, le déficit en androgènes est

associé à une altération significative dans les lipides polaires et neutres des sécrétions de glandes de Meibomius, une augmentation de l'érythème palpébral et des télangiectasies ainsi qu'une hyperkératinisation et une métaplasie des orifices des glandes de Meibomius [16].

- Les comorbidités :

Les contextes auto-immuns, tels que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique et la fibromyalgie, font partie des facteurs de risque associés. Comme évoqué précédemment, la sécheresse oculaire peut être soit isolée, soit associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Les dysthyroïdies sont souvent associées au *floppy eyelid* syndrome (syndrome de flaccidité palpébrale), à la kératoconjonctivite limbique supérieure de Théodore ainsi qu'aux kératites d'exposition dans le cadre d'exophtalmies [17].

Le diabète sucré [18], la sarcoïdose, l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [19] et le virus T-lymphotrope 1 humain (HTLV1) [20], peuvent également être des comorbidités associées à la sécheresse oculaire.

D'autre part, plusieurs pathologies ophtalmologiques s'associent à la sécheresse oculaire en constituant soit une porte d'entrée, soit une conséquence de cette sécheresse. Mais le plus souvent, elles s'autostimulent et entretiennent la sécheresse par le biais d'un cercle vicieux où se mêlent irritation oculaire, inflammation de la surface oculaire, hyperosmolarité et apoptose (*Figure 2*). L'ensemble de ces comorbidités ophtalmologiques s'associe à une altération du film lacrymal et de la surface oculaire.

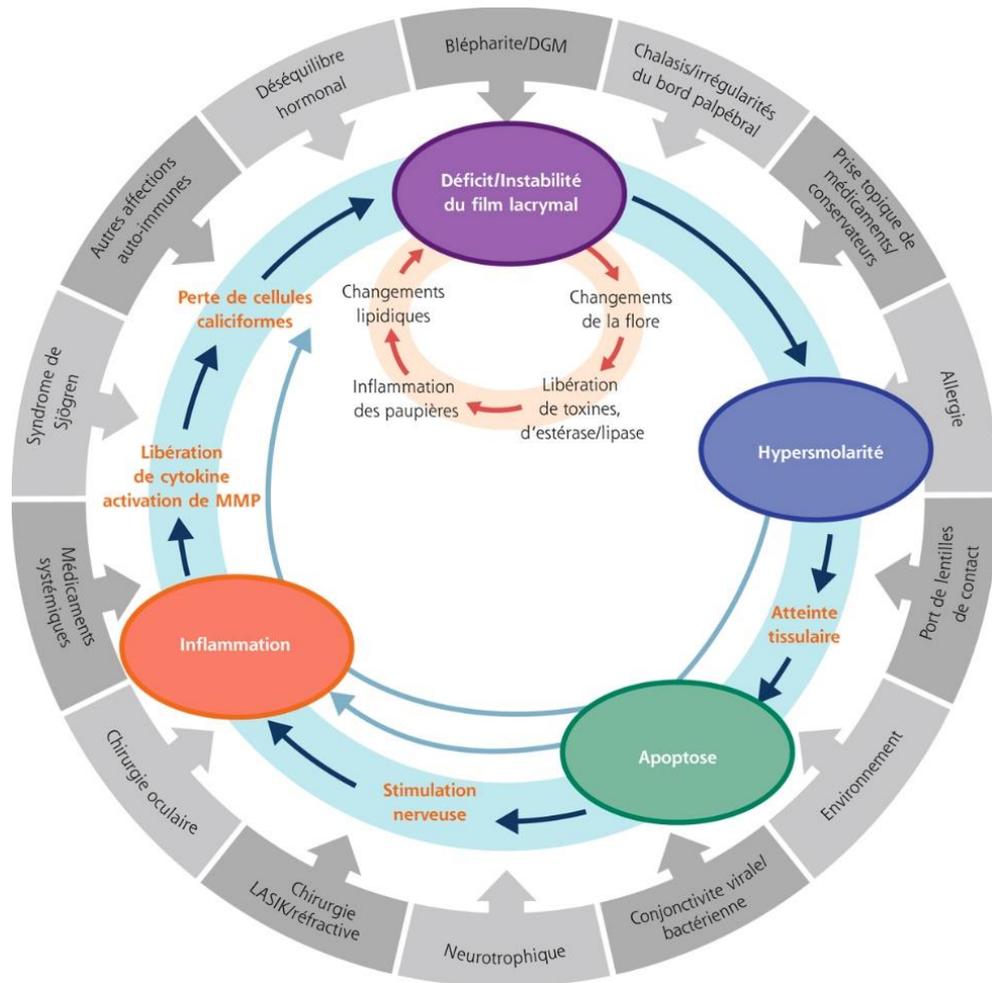


Figure 2 - Schéma physiopathologique du cercle vicieux de la sécheresse oculaire d'après [2] adapté de [21]

(DGM : dysfonction des glandes de Meibomius ; MMP : métalloprotéinase matricielle.)

1.3.2 Facteurs de risque exogènes

- Les facteurs environnementaux :

Un faible taux d'humidité, une température ambiante élevée, la vitesse de l'air, la diminution de la fréquence des clignements, la pollution intérieure et la mauvaise qualité de l'air sont responsables d'une augmentation de l'évaporation provoquant une sécheresse oculaire. Une étude a montré qu'un taux d'humidité inférieur à 30 % est associé à une exacerbation de la sécheresse oculaire [22]. Ces facteurs prennent une place importante dans la pathologie et sont responsables de nombreux symptômes (brûlure, sécheresse, picotement, et sensation de sable dans les yeux).

- L'environnement visuel : écrans d'ordinateurs et de smartphones.

- L'alimentation :

Il semble que les femmes atteintes d'un syndrome de Gougerot-Sjögren ont un apport en acides gras oméga-3 significativement inférieur à celui constaté sur des sujets témoins du même âge [23]. En effet, il a été montré que les acides gras essentiels jouent un rôle dans la sécheresse oculaire [23,24]. La carence en vitamine A est également un autre facteur de risque de la sécheresse oculaire [25].

- Les traitements systémiques :

Les antidépresseurs, les anticholinergiques, les antihistaminiques, les bêta-bloquants, les antispasmodiques, les diurétiques et l'isotrétinoïne (Ro-Accutane®) peuvent entraîner, entretenir ou aggraver la sécheresse oculaire. La radiothérapie et la chimiothérapie anticancéreuse sont également des causes de sécheresse oculaire [3].

- Le port de lentilles de contact

- La chirurgie réfractive cornéenne

- Traitement au long cours par des collyres :

Le chlorure de benzalkonium est un conservateur contenu dans de nombreux collyres possédant des propriétés détergentes, pro-inflammatoires et cytotoxiques. Il est responsable d'une hyper-évaporation lacrymale, d'une perte des cellules à mucus, ainsi que de phénomènes inflammatoires qui entraînent, aggravent ou entretiennent la sécheresse oculaire [26].

1.4 Diagnostic de la sécheresse oculaire

La sécheresse oculaire est diagnostiquée à l'aide de questionnaires validés sur les symptômes et d'un large éventail d'examen cliniques. Ce diagnostic est rendu difficile par l'absence de marqueurs spécifiques et de corrélation entre les symptômes et les examens cliniques.

Avant toute chose, un interrogatoire complet et une analyse des antécédents généraux sont nécessaires. Dans le cadre d'une sécheresse oculaire, il est intéressant de rechercher des antécédents ou des signes en faveur d'un syndrome de Gougerot-Sjögren. D'autres causes d'atteinte inflammatoire des glandes lacrymales, comme la sarcoïdose, ou des paupières doivent aussi être recherchées, ainsi que les antécédents de greffe de moelle osseuse ou de pathologie cancéreuse. Certaines pathologies sont à rechercher car elles peuvent aggraver une sécheresse oculaire (diabète, allergies).

1.4.1 Questionnaires

Les questionnaires sont un complément utile de l'interrogatoire classique, ils permettent une évaluation subjective de la sécheresse oculaire et ont pour rôle de dépister et d'évaluer les effets des traitements et la sévérité de la maladie. Les symptômes les plus fréquemment rapportés par les patients sont la sécheresse ou l'irritation, la sensibilité à la lumière, la sensation de corps étranger, les yeux rouges, la mauvaise vision, les limites de la vie quotidienne et les fluctuations des symptômes dans différentes conditions environnementales [27].

Le questionnaire le plus utilisé dans la sécheresse oculaire en raison de son aspect pratique est l'Ocular Surface Disease Index OSDI (*Annexe 1*). Ce questionnaire représente un outil d'aide au diagnostic. Il explore la qualité de vie et de vue des patients au travers de 12 items répartis en trois parties : symptômes visuels, limitation des activités liées à la vision et difficulté d'adaptation à des situations environnementales. Pour chaque question, le patient doit répondre sur la fréquence de la gêne ressentie, de « jamais » à « tout le temps ». Après calcul, on obtient un score compris entre 0 et 100. On considère

que le syndrome de sécheresse est patent quand le score est de 18 ou plus, et qu'il s'agit d'une atteinte sévère au-delà de 33 à 35 [28]. Un score total de 100 correspond à une gravité des symptômes et un handicap visuel maximal. Une échelle colorimétrique allant du blanc au rouge permet de définir différentes formes de sécheresse oculaire : normale, légère, modérée et sévère.

D'autres questionnaires sont aussi utilisés, car ils apportent des informations utiles à la compréhension de l'efficacité d'une nouvelle thérapeutique potentielle, comme par exemple, le questionnaire de McMonnies (*Annexe 2*). Ce questionnaire évalue au travers de 12 items les symptômes, leur fréquence, les facteurs aggravants ainsi que les traitements en cours. Il permet de classer les patients en 3 catégories en fonction du calcul du score total : « normaux » (score <10), « sécheresse marginale » (entre 10-20), « sécheresse pathologique » (score > 20). Ce questionnaire ne permet pas de distinguer les formes légères, modérées ou sévères mais il permet d'obtenir une sensibilité de 87 à 98% pour le diagnostic de sécheresse oculaire et une spécificité entre 87 et 97% [7].

1.4.2 Examens cliniques

Les études n'ont montré aucune corrélation forte entre les signes cliniques et les symptômes, en particulier dans les cas de sécheresse oculaire légère [27]. Par conséquent, il est nécessaire que le diagnostic inclue des tests objectifs tels que l'évaluation de la qualité du film lacrymal (temps de rupture du film lacrymal, osmolarité des larmes), la quantité de larmes (test de Schirmer), l'évaluation de l'état de la surface oculaire et de l'état du visage et des paupières. Ces tests sont utilisés préférentiellement du moins invasif au plus invasif.

Il n'existe actuellement aucun test de diagnostic standard pour identifier la sécheresse oculaire.

La qualité du film lacrymal est appréciée par sa stabilité et son osmolarité. La stabilité est évaluée par le temps de rupture du film lacrymal (tear break up time – TBUT) qui repose sur la mesure du temps qui sépare le dernier clignement de la première rupture du film lacrymal pré-cornéen, après avoir instillé de la fluorescéine dans l'œil du patient. On considère un TBUT normal s'il est supérieur à 15 secondes, pathologique en dessous de 10 secondes et nettement altéré en dessous de 5 secondes. On enregistre au moins trois

valeurs pour chaque œil pour en calculer la moyenne. L'osmolarité se mesure quant à elle grâce à un test rapide et indolore à l'aide d'un osmomètre. On considère des valeurs supérieures à 32 mOsm par kg ou par litre en faveur d'une sécheresse oculaire. Cette hyperosmolarité est liée à l'augmentation de l'évaporation du film lacrymal lorsque la quantité ou la qualité des larmes est altérée, entraînant une contrainte sur l'épithélium cornéen et la conjonctive contribuant ainsi au développement de kératites et à la libération de cytokines inflammatoires. Ainsi, au cours de la sécheresse oculaire on observera une réduction de la stabilité du film lacrymal et une augmentation de son osmolarité. Un certain nombre d'études ont suggéré que l'osmolarité des larmes pourrait être la meilleure mesure de diagnostic et d'évaluation de la gravité de la sécheresse oculaire [27].

Le test de Schirmer permet, en appréciant l'intensité de la sécrétion lacrymale, l'évaluation quantitative des larmes. Il s'agit d'un test invasif qui peut éventuellement être effectué sous anesthésie locale. Ce test consiste à placer une bandelette de papier buvard de 35 mm de long sur 5 mm de large dans le cul de sac conjonctivo-palpébral inférieur, pendant 5 minutes. Après ce temps de contact, si la partie humide mesure plus de 20 mm on considère la sécrétion lacrymale comme normale. L'hyposécrétion lacrymale est définie pour des valeurs inférieures à 5 mm. Des tests moins invasifs permettent d'évaluer la quantité de larmes :

- Test du fil rouge de phénol : un fil de coton imprégné de teinture rouge phénol est fixé sur le tiers latéral de la paupière inférieure pendant 15 secondes. Ce fil passe du jaune au rouge au contact du fluide lacrymal. Une insuffisance lacrymale est révélée pour des valeurs inférieures à 10 mm.
- Mesure de la hauteur des ménisques lacrymaux à l'aide d'une lampe à fente : hauteur inférieure à 0,2 mm et aspect dentelé sur les bords du ménisque.

L'évaluation de l'état de la surface oculaire est réalisée à l'aide de colorants tels que la fluorescéine, le rose Bengale ou encore le vert de Lissamine. Lors d'une coloration par la fluorescéine, l'échelle d'Oxford (*Figure 3*) est utilisée pour apprécier le niveau d'atteinte de la surface oculaire. Ce score, qui varie de 0 à 5, permet d'évaluer et de quantifier la présence de piquetés dont l'intensité varie de simples points dispersés à des zones confluentes plus grandes. D'après le groupe de consensus européen ODISSEY (Ocular Dryness Disease Severity), un score supérieur ou égal à 3/5 associé à un score OSDI supérieur ou égal à 33 définit une sécheresse oculaire sévère.

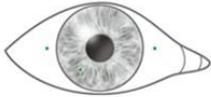
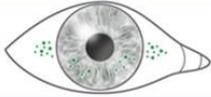
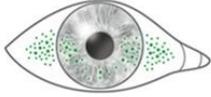
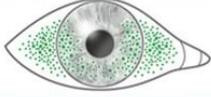
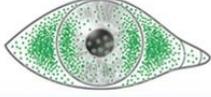
Panel	Grade	Critère
A : 1 spot 	0	Égal ou inférieur au panel A
B : 10 spots 	I	Égal ou inférieur au panel B, supérieur à A
C : 32 spots 	II	Égal ou inférieur au panel C, supérieur à B
D : 100 spots 	III	Égal ou inférieur au panel D, supérieur à C
E : 316 spots 	IV	Égal ou inférieur au panel E, supérieur à D
> E : > 316 spots	V	Supérieur au panel E

Figure 3 - Échelle d'Oxford
[29]

L'évaluation de l'état du visage et des paupières (couperose, blépharite antérieure ou postérieure, clignement, fente palpébrale, état des glandes de Meibomius...) donne souvent de nombreuses informations et reste un point fondamental dans le diagnostic et la prise en charge de la sécheresse oculaire.

D'après l'ensemble de ces questionnaires et de ces examens cliniques, le DEWS a défini la sécheresse oculaire selon les critères suivants [4] :

- Symptômes de sécheresse évalués par le score OSDI supérieur à 40/100 ;
- Signes objectifs de sécheresse oculaire. Au moins un parmi les suivants :
 - o TBUT inférieur à 5 secondes,
 - o Test de Schirmer inférieur à 5 mm à 5 minutes,
 - o Imprégnation cornéenne par la fluorescéine supérieure à 2/5 selon le score d'Oxford.

1.5 Stratégies thérapeutiques dans la sécheresse oculaire

Suivant le degré de sévérité, le principe de la prise en charge dans les syndromes secs s'organise de la façon suivante [46] (Figure 4) :

- Supprimer les facteurs aggravants (médicaments asséchants, tabac, mauvaise ergonomie des postes de travail etc...) ;
- Apporter des facteurs lubrifiants permettant de limiter le manque de larmes (larmes artificielles, gels) ;
- Limiter l'évacuation des larmes (clou méatique) ;
- Traiter les réactions inflammatoires presque toujours associées (anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, ciclosporine) ;
- Traiter la surface oculaire par apport de facteurs spécifiques (facteurs de croissance, fibronectine, membrane amniotique).

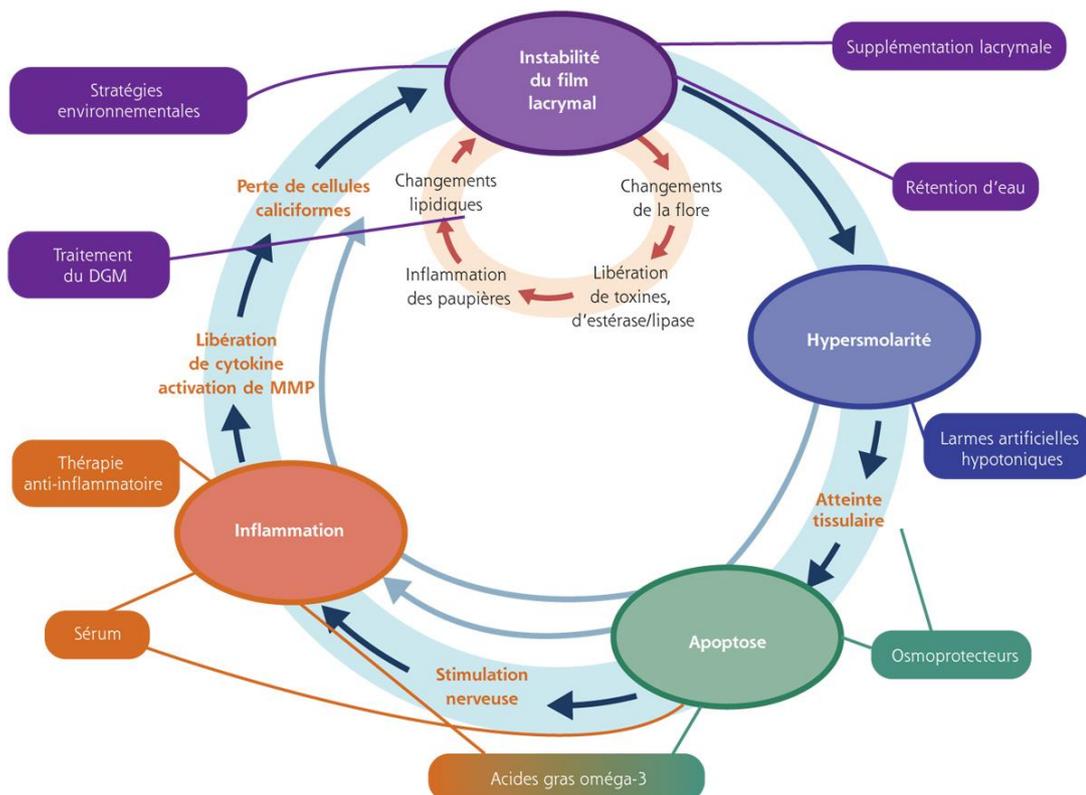


Figure 4 - Proposition de thérapies agissant sur différents points du cercle vicieux d'après [2]

(DGM : dysfonction des glandes de Meibomius ; MMP : métalloprotéinase matricielle.)

Afin de permettre une prise en charge optimale, il est important de déterminer l'étiologie et la sévérité de la sécheresse oculaire. On classera le stade de la pathologie en formes légères à modérées et formes sévères.

Quelle que soit la sévérité de la sécheresse, la mise en place de mesures adjuvantes est potentiellement utile. Il est important de réussir à contrôler les facteurs aggravants : arrêt des médicaments diminuant la sécrétion lacrymale, éviter les environnements secs (climatisation) ou toxiques (tabac, etc.). De simples conseils peuvent permettre de contrôler ces facteurs comme augmenter la fréquence d'instillation des substituts lacrymaux lors des efforts de fixation (lecture, travail sur écran, télévision, etc.), en cas d'exposition à des environnements secs ou toxiques.

La base de la stratégie repose en premier lieu sur les substituts lacrymaux. Mais il est essentiel d'associer les moyens thérapeutiques. Des traitements chirurgicaux peuvent parfois être indiqués dans les cas où l'approche médicale est insuffisante.

1.5.1 Prise en charge des formes légères à modérées

▪ Les substituts lacrymaux

Les substituts lacrymaux représentent la première ligne de traitement dans la sécheresse oculaire. Ils ont pour rôle d'augmenter le volume des larmes en diminuant l'osmolarité lacrymale et en lubrifiant la surface oculaire.

Il existe de nombreux substituts lacrymaux se différenciant par leur viscosité, leur rémanence et leur composition en lipides. La viscosité permet d'augmenter la rémanence du traitement et donc de diminuer la fréquence des instillations. Cependant, plus la viscosité est importante, plus les patients ressentent un flou visuel transitoire à l'instillation du traitement.

Les différentes catégories de substituts lacrymaux sont :

- Les dérivés du sérum physiologique (solutions salines)
- Les polymères de vinyle : ce sont des substituts lacrymaux de faible viscosité permettant l'augmentation de stabilité du film lacrymal. Il s'agit du traitement de première intention de la sécheresse oculaire.

- Les carbomères : ils se présentent sous forme de gel (macromolécules hydrophiles de grand poids moléculaire organisées en réseaux tridimensionnels ayant la capacité d'emmagasiner de l'eau). Ils possèdent des propriétés mucomimétiques permettant une bioadhésivité importante, qui est cependant responsable d'un flou visuel à l'instillation et de dépôts sur les cils.
- Les polymères de méthylcellulose : ce sont des substituts lacrymaux à forte viscosité et à pouvoir de rétention hydrique élevé. Les polymères les plus utilisés sont l'hydroxypropylméthylcellulose et le carboxyméthylcellulose.
- Les collyres à l'acide hyaluronique : ces collyres sont produits à des concentrations comprises entre 0,1 et 0,3%, permettant l'amélioration de la stabilité du film lacrymal. Ce traitement possède des propriétés cicatrisantes. Ils sont indiqués en troisième intention dans le traitement de la sécheresse oculaire avec kératite après échec des gels et substituts lacrymaux à faible viscosité.
- Émulsions lipidiques : ces traitements sont indiqués dans les sécheresses oculaires liées à une hyper-évaporation du film lacrymal souvent causée par une déficience ou instabilité de la couche lipidique.
- Les collyres osmoprotecteurs : ils visent à protéger les cellules épithéliales du stress osmotique provoqué par une déshydratation cellulaire épithéliale au niveau de la surface oculaire.

Les pommades peuvent être utilisées la nuit pour protéger l'œil d'un dessèchement ou d'une malocclusion.

Un insert de cellulose (Lacrisert[®]) (*Figure 5*) peut également être proposé aux patients qui doivent instiller des substituts lacrymaux de manière quasi permanente. Il permet la libération continue de faibles quantités de cellulose et entraîne une diminution du nombre d'instillations de substituts lacrymaux. Cependant, ce traitement, souvent apprécié des patients, reste à ce jour onéreux et non remboursé.

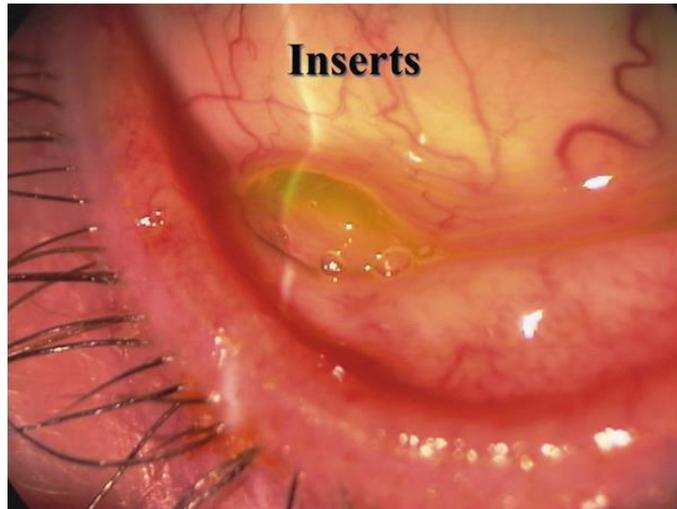


Figure 5 - Insert de cellulose dans le cul-de-sac conjonctival [30]

- **Les anti-inflammatoires**

Réduire et contrôler l'inflammation est un enjeu majeur dans le traitement de la sécheresse oculaire pour sortir du cercle vicieux de la maladie. En effet, l'inflammation joue un rôle important dans le développement et la pérennisation de ce syndrome.

Les corticoïdes locaux font partie intégrante de la stratégie thérapeutique, malgré leurs effets délétères au long cours (hypertonie oculaire, réduction de la résistance aux infections, réactivation virale herpétique, retard de cicatrisation, ulcération cornéenne, hypersensibilité). Ils agissent de manière non spécifique contre les inflammations oculaires d'origine traumatique, allergique, infectieuse ou immunologique. Ils inhibent l'action des macrophages, des polynucléaires et des lymphocytes et sont responsables d'une vasoconstriction des vaisseaux de la surface oculaire, d'une inhibition du chimiotactisme et d'un effet stabilisateur de la membrane des cellules inflammatoires. Ils peuvent être également utilisés pour initier un traitement avec de la ciclosporine, dont l'effet est souvent plus long à apparaître, ou avec des clous méatiques [31].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont un intérêt plus modéré, en particulier en raison de leur épithélio-toxicité (retard de cicatrisation, ulcère). Leur effet anti-inflammatoire est lié au blocage de la production de prostaglandines par inhibition de la cyclo-oxygénase.

- **Les antibiotiques oraux**

Les antibiotiques oraux sont utilisés dans à la prise en charge de la sécheresse oculaire mais uniquement pour les patients atteints de rosacée. La doxycycline et la minocycline orales (cyclines de deuxième génération) ont des propriétés anti-infectieuses et anti-inflammatoires, anti-enzymatiques et anti-métalloprotéases, qui expliquent l'amélioration de l'inflammation palpébrale et de la sécheresse oculaire présentes dans la rosacée. Cependant, elles peuvent être responsables d'une photosensibilisation et sont contre-indiquées dans deux situations : âge inférieur à 8 ans et grossesse.

L'azithromycine orale possède quant à elle des propriétés antibactériennes et anti-inflammatoires qui expliquent son utilisation dans la cette indication. Elle présente cependant moins de contre-indications et d'effets secondaires que les cyclines.

- **Les clous méatiques**

Une des solutions envisagées dans le traitement des sécheresses oculaires est de conserver le film lacrymal en préservant l'humidité et en empêchant les larmes ou les substituts lacrymaux de s'évacuer par les voies lacrymales. Les clous méatiques (ou bouchons lacrymaux) (*Figure 6*) ou certaines chirurgies permettent l'occlusion des points lacrymaux de manière provisoire ou définitive [32]. Cependant, ce traitement peut retenir des larmes elles-mêmes très inflammatoires, pouvant rendre l'efficacité insuffisante ou décevante. Traiter l'inflammation, par l'utilisation de corticoïdes en cure courte ou par de la ciclosporine, avant la mise en place des clous méatiques peut être une stratégie intéressante pour pallier l'inconvénient majeur de ce traitement [31].

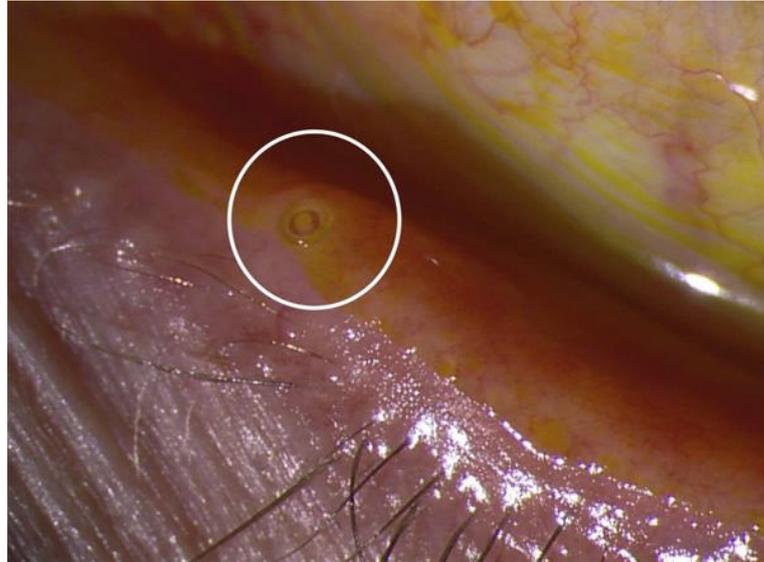


Figure 6 - Bouchon lacrymal (clou méatique) en place dans le point lacrymal [30].

- **Traitements parasymphomimétiques**

Il peut être intéressant également de stimuler la sécrétion lacrymale. Ainsi, deux parasymphomimétiques, la pilocarpine et la céviméline administrés oralement, ont été testés dans le traitement de la sécheresse oculaire au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren [33,34].

Le chlorhydrate de pilocarpine est un cholinergique utilisé dans le traitement de la sécheresse buccale et oculaire. Il permet l'augmentation de la sécrétion des glandes exocrines (salivaires, lacrymales, sudoripares, intestinales et respiratoires) par ses propriétés parasymphomimétiques. Cependant, l'efficacité de la pilocarpine est plus importante sur la sécheresse buccale que sur la sécheresse oculaire. [34]. La céviméline n'est actuellement commercialisée qu'aux États-Unis.

1.5.2 Prise en charge des formes sévères

- **La ciclosporine**

La ciclosporine agit par action sur la calcineurine et inhibe la libération de molécules pro-inflammatoires telles que l'interleukine-2, 4 ou 5. L'utilisation de la ciclosporine sous forme de collyre permet de bénéficier d'une action locale du principe actif sans avoir

d'effets indésirables systémiques. La ciclosporine existe en collyre à des concentrations variant de 0,05 à 2% pour le traitement des sécheresses oculaires.

Ce traitement, commercialisé sous le nom de spécialité Ikervis® à la concentration de 1% est indiqué en deuxième intention pour le syndrome de l'œil sec sévère chez l'adulte. Cette spécialité, actuellement dans un statut de post-ATU (autorisation temporaire d'utilisation), est disponible en rétrocession sur prescription d'un ophtalmologue. Des concentrations plus faibles (0,05 à 0,1%) peuvent être préparées à la demande, par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), et permettent de réduire les symptômes, la kératite et l'inflammation dans les kératoconjunctivites sèches à composante inflammatoire [35]. Cette molécule lipophile peut créer une irritation lors de son instillation qui peut expliquer certains échecs et arrêts thérapeutiques.

- **Les collyres de sérum autologue (CSA)**

Le principe de traitement par CSA consiste à compléter la surface oculaire en facteurs trophiques [46].

Ces collyres sont indiqués dans les formes sévères de sécheresse oculaire avec kératoconjunctivite sèche résistant à un traitement lubrifiant bien conduit et les kératites neurotrophiques, alors qu'une thérapeutique anti-inflammatoire locale a été mise en route [46].

Ce traitement constitue une méthode efficace et rapide permettant une amélioration des symptômes et des signes cliniques notamment pour les patients présentant des kératites qui sont parfois très douloureuses. Il semble toutefois que la ciclosporine limite les indications des CSA en diminuant plus précocement la réaction inflammatoire de la surface oculaire, en particulier lors de syndromes de Gougerot-Sjögren. Les CSA augmentent également l'arsenal thérapeutique dans des formes graves de kératolyse ou dans certaines polyarthrites rhumatoïdes parfois responsables de perforation.

Ainsi, le plus souvent le traitement des formes minimales à modérées, basé sur l'utilisation de larmes artificielles, est simple et efficace. En revanche, celui des formes sévères est souvent décevant. Les CSA sont un recours après l'échec de traitements par instillations

régulières de lubrifiant, instillations de ciclosporine, et/ou mise en place de clous méatiques.

- **Les membranes amniotiques**

Comme les CSA, la membrane amniotique semble être un recours dans les formes les plus sévères ou en cas de menace de perforation [36]. Elles présentent des propriétés uniques qui facilitent la migration des cellules épithéliales, renforcent l'adhésion des cellules épithéliales basales et favorisent la différenciation épithéliale. Elles possèdent également des propriétés cicatrisantes sur l'épithélium, des capacités à moduler la cicatrisation stromale ainsi que des propriétés anti-inflammatoires, antibactériennes et anti-angiogéniques [37].

Ces membranes sont utilisées soit en greffe soit en patch et servent de substrat à la repousse épithéliale déficiente en remplaçant en partie la matrice du stroma manquant.

Le nombre de moyens thérapeutiques disponibles traduit la complexité de prise en charge des sécheresses oculaires. Les traitements les plus simples (contrôle de l'environnement, substituts lacrymaux) sont proposés aux patients pour les formes légères à modérées. On réserve les stratégies plus lourdes telles que la ciclosporine, les clous méatiques, les collyres de sérum autologue ou la membrane amniotique, aux formes les plus sévères avec menace directe sur la vision et l'intégrité oculaire. De nouvelles thérapeutiques dites matricielles sont en cours d'évaluation et semblent donner des résultats très prometteurs en cas de kératite résistant aux traitements conventionnels [38].

1.6 Une nouvelle piste de traitement : le plasma riche en facteurs de croissance (PRGF : plasma rich in growth factor)

Le laboratoire HORUS PHARMA commercialise depuis peu un nouveau système permettant l'obtention de PRGF sous forme de collyres : ENDORET®KIT OPHTALMOLOGIE.

Ce kit (Figure 7) se compose d'un système de prélèvement (tubes et set de prélèvement, étiquette d'identification patient), d'un système de filtration et de dispensation (compte-

gouttes, capsule d'activation et support de compte-gouttes), d'un système de fractionnement (tubes de fractionnement, système d'aspiration du plasma), et d'un système d'activation (activateur, seringue, sachet de protection, aiguilles et filtres).



Figure 7 – ENDORET® KIT OPHTALMOLOGIE

Les collyres sont produits selon le protocole suivant :

- Le prélèvement est réalisé à l'aide d'un tube de prélèvement contenant un anticoagulant (citrates de calcium). Le tube doit être utilisé dans les 4h suivant le prélèvement et il faut l'agiter afin de mélanger l'anticoagulant. Pour un patient, 8 tubes sont nécessaires.
- La centrifugation permet de séparer le prélèvement en 3 phases (de bas en haut : globules rouges, globules blancs, plasma concentré en plaquettes).
- Le fractionnement est réalisé à l'aide du système de fractionnement et permet de prélever uniquement le plasma dans chacun des tubes, par aspiration.
- L'activation des plaquettes est possible grâce à l'action d'un activateur (chlorure de calcium) qu'il faut injecter dans le plasma qui vient d'être prélevé. Ce mélange plasma/activateur doit être placé à l'étuve à 37°C pendant 1h pour favoriser l'activation des plaquettes et entraîner la formation d'une « mèche » de fibrine par transformation du fibrinogène.
- L'étape de préparation des collyres est possible grâce au système de dispensation. Le support compte-gouttes est rempli et un compte -goutte test est envoyé pour analyse. Le reste est mis sous sachet pour être congelé et conservé en quarantaine.
- Si l'analyse microbiologique est correcte, la pharmacie pourra dispenser les collyres dans un emballage isotherme permettant une conservation à -20°C.

D'après les données du laboratoire, ce kit permet de produire des collyres pour 3 patients en moins de 2h30.

Un des avantages importants par rapport aux CSA en termes de préparation est l'absence de dilution en raison de ses propriétés de pH et d'osmolalité. Le PRGF présente également des concentrations plus élevées en facteurs de croissance et un potentiel de prolifération et anti-fibrotique supérieur à celui des CSA [39, 40]. Une comparaison des propriétés entre les collyres de PRGF et les CSA est présentée sur la Figure 8.

Ces collyres se conservent à -20°C pendant 3 mois. Une fois décongelé, le flacon compte-goutte se conserve jusqu'à 3 jours entre 2 et 8°C ou à température ambiante [41].

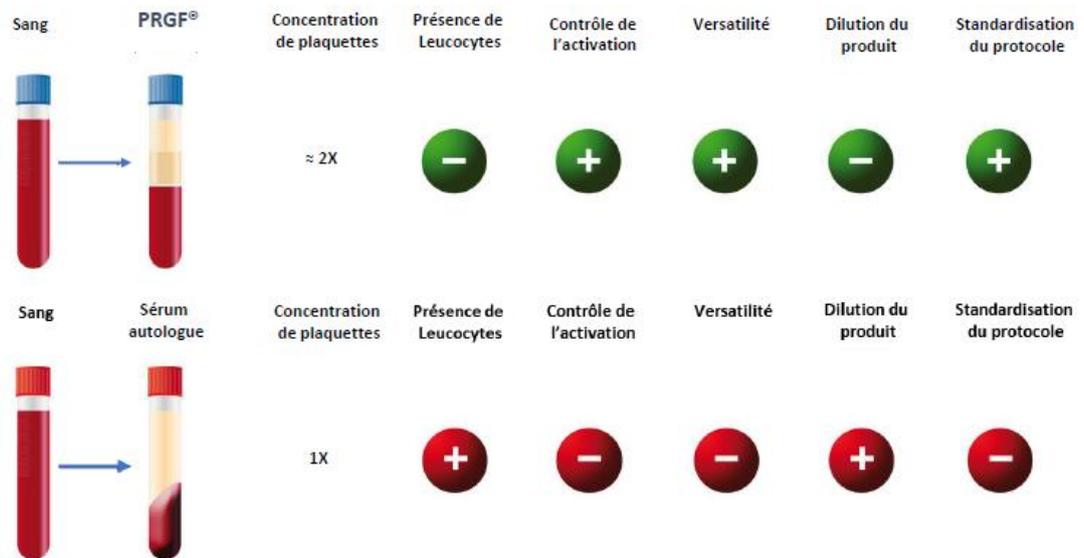


Figure 8 - PRGF vs CSA
d'après [40]

Cette nouvelle technique de production plus simple et plus rapide que celle des CSA pourrait permettre d'augmenter la file active de patients traités en permettant à de nouvelles PUI de développer cette activité. Un plus grand nombre de patients atteints de sécheresse oculaire bénéficieraient ainsi d'un nouveau traitement plus riche en facteurs de croissance.

1.7 Impact de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie

La définition même du syndrome sec retenue par le Dry Eye WorkShop inclut l'impact de cette sécheresse sur la qualité de vie et la fonction visuelle. Les symptômes de la sécheresse oculaire comme les sensations d'inconfort, de corps étranger, de picotements, de brûlures, les troubles visuels fluctuants ou encore le larmoiement, initialement intermittents, peuvent devenir permanents et altérer de manière importante la qualité de vie des patients. Il a en effet été montré que le retentissement de cette pathologie sur la qualité de vie est équivalent à celui généré par une angine de poitrine modérée à sévère [42].

Cet impact majeur sur la qualité de vision et la qualité de vie peut aller jusqu'à retentir au niveau psychologique et social.

Plusieurs facteurs déterminent les répercussions de ce syndrome sur la qualité de vie [2] :

- Le degré de douleur et de symptômes irritatifs,
- L'impact sur la performance visuelle qui peut être directement responsable de la dégradation de certaines activités quotidiennes,
- Le retentissement psychologique,
- La nécessité d'instiller fréquemment des larmes artificielles pouvant affecter les interactions sociales et professionnelles.

1.7.1 Conséquences sur les activités quotidiennes

Une étude réalisée en 2007 montre que les patients atteints d'une sécheresse oculaire sont environ trois fois plus susceptibles de rencontrer des problèmes dans leurs activités courantes que ceux qui ne sont pas atteints de cette pathologie [43]. Ils rencontrent plus de difficultés pour effectuer leur activité professionnelle, utiliser un ordinateur, lire, regarder la télévision et conduire. De même, une seconde étude a montré que la sécheresse oculaire entraîne des limitations importantes dans les activités de la vie quotidienne, des douleurs physiques et de l'inconfort, et diminue la santé perçue, la vitalité et l'énergie [44]. Ces altérations sont corrélées au degré de sévérité de la sécheresse oculaire.

1.7.2 Conséquences psychologiques

Il semble que la sécheresse oculaire soit également associée à des troubles psychologiques tels que l'anxiété et la dépression. Comme d'autres pathologies chroniques, elle présente un impact sur les processus cognitifs, les fonctions cérébrales, l'humeur et la santé mentale.

Chez les patients souffrant d'un syndrome de Gougerot-Sjögren, les scores d'anxiété et de dépression sont significativement supérieurs par rapport à ceux des témoins sains, avec une prévalence plus importante de dépression caractérisée [45]. Ces résultats sont aussi observés chez les patients atteints de sécheresse oculaire moins sévère et non liée à une maladie systémique. Une meilleure information dès le début de la prise en charge pourrait permettre de réduire l'anxiété des patients et les conséquences psychosociales de la sécheresse oculaire.

2. LES COLLYRES DE SÉRUM AUTOLOGUE

2.1 Composition

[46,47,48]

Le sérum humain est une source intéressante de facteurs possédant des propriétés trophiques bénéfiques pour la surface oculaire. En effet, il contient des composants naturellement présents dans les larmes (*Tableau 1*) tels que :

- Facteurs de croissance :
 - EGF (epidermal growth factor) : il stimule la prolifération des cellules épithéliales et endothéliales de la cornée mais également leur migration. En association avec d'autres facteurs de croissance, il favorise et augmente l'angiogénèse lors de la cicatrisation de certaines ulcérations oculaires.
 - NGF (nerve growth factor)
 - TGF- β (facteur de croissance transformant β) : il est impliqué dans la stimulation de la migration et de la prolifération des kératinocytes. Un rôle dans la néovascularisation de la cornée lui est également attribué.
 - IGF1 (facteur de croissance insuline-like 1) : il est responsable de la prolifération, la migration et la différenciation des cellules épithéliales.

Ces facteurs de croissances ont révélé des effets positifs sur la cicatrisation épithéliale [49].

- Vitamine A : elle est impliquée dans la formation du pourpre rétinien (nécessaire à l'adaptation de la vision lorsque la lumière diminue), dans la multiplication cellulaire et la trophicité épithéliale et tissulaire.
- Fibronectine : elle joue un rôle majeur dans le traitement des lésions oculaires dans le syndrome de l'œil sec en stimulant la migration des cellules épithéliales au niveau de la cornée.
- Albumine
- Neuropeptides de la substance P : la substance P joue un rôle majeur dans la surface oculaire en augmentant la migration et la prolifération des cellules épithéliales cornéennes mais aussi celle des kératinocytes et des fibroblastes. Elle est également impliquée dans la néovascularisation cornéenne.

La plupart des concentrations sont équivalentes, cependant, le sérum possède plus de vitamine A, de lysozyme, de TGF- β et de fibronectine mais possède moins d'immunoglobulines A (IgA) et d'EGF que les larmes.

Tableau 1- Composition biochimique des larmes vs sérum humain [46]

	Tears	Serum
pH	7.4	7.4
Osmolarity	298	296
EGF (ng/ml)	0.2-3.0	0.5
TGF- β (ng/ml)	2-10	6-33
Vitamin A (mg/ml)	0.02	46
Lysozyme (mg/ml)	1.4	6
IgA (μ g/ml)	1190	2
Fibronectin (μ g/ml)	21	205
EGF= epithelial growth factor; TGF= transforming growth factor		

Les propriétés biochimiques du sérum, comme le pH et l'osmolarité, sont proches de celles des larmes et leur confèrent une bonne tolérance. Ce sont ces propriétés qui justifient l'utilisation des CSA dans le traitement du syndrome sec.

Lors de la préparation des CSA, pour se rapprocher au plus près des concentrations physiologiques des larmes, une dilution est effectuée à 20% dans une solution saline. Cette dilution permet également de réduire l'effet antiprolifératif du TGF- β . D'autre part, l'absence de conservateur, tel que le chlorure de benzalkonium, ou de stabilisant limite le risque de toxicité ou d'allergie pour la surface oculaire [53].

2.2 Indications générales

L'utilisation du sérum autologue a été proposée pour la première fois en 1984 dans les sécheresses oculaires survenant lors des syndromes de Gougerot-Sjögren [50]. Mais ce n'est qu'à la fin des années 1990 que l'utilisation des CSA s'est généralisée, en grande partie grâce aux recherches de Tsubota et al [51,52].

Depuis, les CSA sont couramment indiqués dans différentes causes de sécheresse oculaire sévère, telles que [46] :

- Syndrome sec (SS) avec kératoconjonctivite sèche (en particulier syndrome de Gougerot-Sjögren, SS survenant dans le cadre de rejet du greffon contre l'hôte ou dans le syndrome de Steven-Johnson) ;
- Déficit chronique de l'épithélium (PED : persistant epithelium defect) qui correspond à un défaut de cicatrisation chronique de l'épithélium dont le diagnostic repose sur l'existence d'une ulcération épithéliale résistante à un traitement lubrifiant depuis au moins 2 semaines ;
- Kératite neurotrophique (Figure 9), état de mauvaise cicatrisation (herpès, diabète, greffe de cornée, débridement peropératoire de l'épithélium chez les patients diabétiques) ;
- Kératalgies récidivantes ;
- Insuffisances limbiques ;
- Kératite limbique supérieur de Théodore.

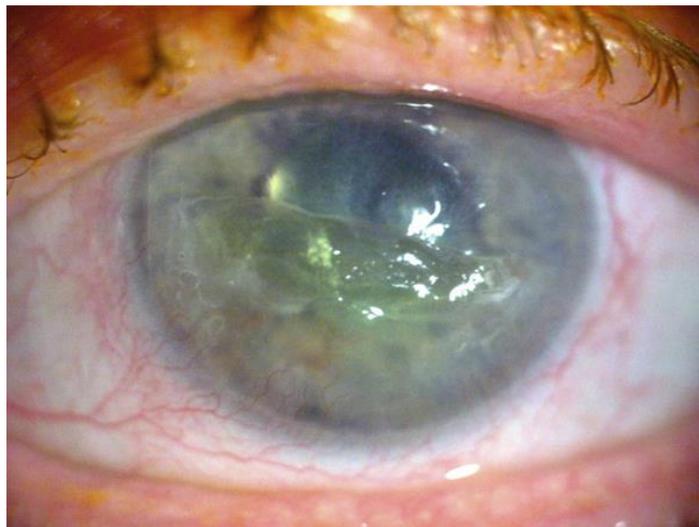


Figure 9 - Kératite neurotrophique
[46]

2.3 Effets indésirables et contre-indications

[53]

Les CSA sont généralement bien tolérés et peu d'effets indésirables sont décrits dans la littérature :

- Présence d'infiltrats cornéens,
- Conjonctivites et blépharites,
- Hyperhémies conjonctivales associées à des paupières inflammatoires,
- Diminution de la sensibilité cornéenne,
- Un cas de dépôt d'immunoglobuline a été rapporté dans les suites d'un ulcère persistant
- Augmentation des infections cornéennes car la surface oculaire en cours de cicatrisation peut être le support d'une croissance microbienne.

Pour minimiser le risque de contamination bactérienne et donc d'infection, des précautions au niveau de la préparation, de la manipulation et du stockage des CSA sont nécessaires. Certains composants du sérum peuvent avoir des effets bactériostatiques comme le lysozyme, le complément et les IgG. Par conséquent, l'ajout d'un autre agent bactériostatique peut ne pas être nécessaire. Cependant, même si les CSA sont préparés dans des conditions stériles, il a été observé des risques de contamination et d'infection consécutive à la préparation, au stockage et à l'utilisation du collyre [27].

Ainsi pour réduire ce risque, certains laboratoires préfèrent ajouter des antibiotiques pour inhiber la croissance des micro-organismes [54].

Cette augmentation des infections contre-indique l'utilisation des CSA dans les cas d'abcès de cornée. Ils sont également contre-indiqués en cas de séropositivité non contrôlée aux virus de l'hépatite B et C, au VIH (virus de l'immunodéficience humaine), au virus T lymphotrophique humain (HTLV) ou à la syphilis.

2.4 Efficacité des CSA

Depuis les premières utilisations des CSA, de nombreux auteurs ont cherché à évaluer leur efficacité dans les différentes indications et à différentes concentrations. Ces études s'accordent à leur attribuer une efficacité dans la prise en charge des pathologies de la surface oculaire.

Cette efficacité a été évaluée au travers de nombreuses études pour le traitement des différentes indications des CSA : syndromes secs graves liés aux syndromes de Gougerot-Sjögren [55], aux maladies du greffon contre l'hôte (GVH) [56,57], kératoconjonctivites

sèches [58], et kératites neurotrophiques [59]. Une amélioration dans environ 80% des cas de syndromes secs sévères a été retrouvée dans ces études [60,61]. Toutefois, les états très inflammatoires semblent être plus résistants au traitement par CSA. Ces derniers montrent effectivement une plus grande efficacité dans les syndromes secs primaires que dans les syndromes secs secondaires qui s'accompagnent d'une augmentation importante de la réaction inflammatoire locale [55]. En effet, l'efficacité semble dépendre de deux paramètres : la pathologie systémique sous-jacente et la durée des symptômes avant mise en place du traitement.

Il est important de noter que les CSA montrent une efficacité aux différentes concentrations étudiées : 20%, 30%, 50% ou 100%.

Une étude à long terme [53] a été menée sur 47 patients à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) entre avril 2014 et avril 2017. Les indications traitées comprenaient principalement des GVH, des syndromes secs oculaires sévères primitifs et des syndromes de Gougerot-Sjögren primaire. L'étude évaluait l'efficacité du traitement par CSA au travers de données subjectives recueillies à l'aide de questionnaires (symptômes évalués par le score OSDI, degré de satisfaction des patients, effets secondaires) et de données objectives (TBUT et score de Schirmer et coloration à la fluorescéine). Cette étude a montré une diminution significative du score OSDI, ainsi que du score d'Oxford. Le test de Schirmer et le BUT ont aussi montré au cours du temps une amélioration des symptômes de sécheresse oculaire grâce aux CSA de manière significative.

Malgré la multitude d'études publiées sur ce sujet, celles-ci sont difficilement comparables entre elles car de nombreux points diffèrent dans la méthodologie : la pathologie traitée, le mode opératoire de fabrication des collyres (dilution, temps de coagulation, de centrifugation...), la posologie prescrite, la durée d'utilisation, l'utilisation de questionnaires non validés et de techniques différentes pour l'évaluation subjective de la sécheresse oculaire. De plus, l'efficacité des CSA a été évaluée en comparaison des autres traitements mais le plus souvent sans essai randomisé ou avec un insu difficile à contrôler [47].

2.5 Statut réglementaire

Les CSA n'ont pas de statut réglementaire proprement défini. Ils oscillent entre deux définitions selon l'article L5121-1 du code de la santé publique [62] :

- « *Préparation magistrale, tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-6.* » ;
- « *Médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.* »

En effet, les CSA répondent à ces deux définitions puisqu'il s'agit d'une part de médicaments préparés sur prescription médicale pour un patient donné et pour lesquels il n'existe pas de spécialité pharmaceutique commercialisée, et d'autre part car ils sont issus d'un produit biologique : le sang total. Cependant, dans les deux cas, il demeure soumis au statut de médicament.

2.6 Centres nationaux produisant des CSA

Un des problèmes majeurs liés à la mise à disposition de ces CSA est leur disponibilité limitée au niveau national. En effet, moins de 10 centres en France produisent ces collyres dont Paris, Marseille, Nantes, Strasbourg, Poitiers, Lille, Rennes. La cartographie de ces centres montre une offre limitée liée à une répartition inégale sur l'ensemble du territoire, ayant pour conséquence de contraindre les patients à parcourir de longues distances pour pouvoir bénéficier de ce traitement.

Le manque de standardisation et de réglementation pour encadrer cette pratique constitue probablement un frein au développement de cette activité en France.

Malgré une efficacité démontrée dans la littérature et plébiscitée par les patients, le contexte réglementaire (préparation magistrale) et financier (disponibilité uniquement en rétrocession) du produit ainsi que le nombre limité de centres produisant ces collyres représentent des contraintes majeures à l'accessibilité au traitement. L'objectif de ce travail a été de chercher ce qu'il est possible de mettre en œuvre pour alléger ces contraintes tout en restant dans le cadre réglementaire.

2.7 Statut financier

[63,64]

Les CSA présentent un statut financier particulier puisque si on les considère comme une préparation magistrale hospitalière (pour laquelle la matière première n'est pas disponible en pharmacie d'officine mais uniquement en milieu hospitalier) et pour laquelle il n'existe aucune spécialité commercialisée, alors ce traitement peut bénéficier d'une prise en charge en rétrocession.

2.7.1 Rétrocession

Conformément à l'article L.5126-4 du Code de la Santé Publique [65], certains établissements de santé disposant d'une Pharmacie à usage intérieur (PUI) peuvent être autorisés par les ARS, sous certaines conditions, à dispenser des médicaments aux patients non hospitalisés (ambulatoires). Ces médicaments sont dits « rétrocedés » par les PUI aux patients.

La liste des médicaments disposant d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) qui peuvent, pour des raisons de santé publique, être vendus au public au détail, est arrêtée par le Ministre chargé de la santé après avis ou sur proposition de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Cette liste est communément appelée « liste de rétrocession ». Ces médicaments doivent également faire partie de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

2.7.2 Médicaments figurant sur la liste de rétrocession

Les médicaments pouvant être inscrits sur la liste de rétrocession sont :

- Les médicaments bénéficiant d'une AMM,
- Les médicaments bénéficiant d'une ATU,
- Les médicaments bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle.

Ces médicaments doivent satisfaire notamment aux conditions suivantes :

- Être destinés à des patients non hospitalisés,
- Ne pas être réservés à l'usage hospitalier,
- Présenter des contraintes particulières de distribution, de dispensation ou d'administration,
- Avoir des exigences liées à la sécurité de l'approvisionnement,
- Nécessiter un suivi de la prescription ou de la délivrance.

Figurent notamment sur cette liste les médicaments dérivés du sang, les antirétroviraux, les médicaments des hépatites B ou C chroniques, des antibiotiques, des antifongiques, des médicaments orphelins, des anticancéreux. Cette liste mise à jour régulièrement est disponible sur le site de l'ANSM.

Certains de ces médicaments, dispensés dans le cadre du traitement VIH et des hépatites B et C, peuvent être dispensés à la fois par les PUI et par les pharmacies d'officine (double circuit de dispensation).

D'autres médicaments peuvent être dispensés au public par les PUI sans figurer sur la liste de rétrocession ; on parle de médicaments réputés inscrits sur cette liste dont font partie les préparations hospitalières ainsi que les préparations magistrales sous certaines conditions.

2.7.3 Prise en charge des médicaments rétrocédés par les PUI

- **Médicaments inscrits sur la liste de rétrocession**

Les conditions de prise en charge des médicaments inscrits sur la liste de rétrocession sont précisées par :

- Un arrêté de prise en charge au titre de la rétrocession cosigné par la Direction de la sécurité sociale (DSS) et la Direction générale de la santé (DGS) ;
- Un avis de prix de cession du Comité économique des produits de santé ;
- Un taux de prise en charge arrêté par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

Ces textes font l'objet d'une publication au Journal officiel de la République française.

- **Médicaments réputés inscrits sur la liste de rétrocession**

Les médicaments qui sont rétrocédés par les PUI sans figurer sur la liste dite de rétrocession sont pris en charge dans les conditions particulières. Les préparations hospitalières et les préparations magistrales sont prises en charge sur la base de leur coût de fabrication :

Coût de fabrication + TVA + marge forfaitaire par ligne de prescription.

Les médicaments rétrocédés sont soumis à la TVA, quel que soit leur statut. Le taux est de 2,10%. La marge forfaitaire permet de prendre en compte les frais inhérents à la gestion et à la dispensation des médicaments rétrocédés. Elle est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie ; depuis l'arrêté du 27 avril 2009, elle a été établie à 22 € depuis le 1er janvier 2010. Ce montant s'entend après application de la TVA. Il s'applique par ligne de prescription de chaque spécialité quel que soit le nombre d'unités délivrées.

2.8 Les groupements hospitaliers de territoire (GHT)

Afin de comprendre au mieux le projet exposé ci-après, il est nécessaire de faire une parenthèse pour définir les GHT, dispositif prévu par la loi santé 2016.

Selon l'article L6132-1 du code la santé publique : « *Le groupement hospitalier de territoire a pour objet de permettre aux établissements de mettre en œuvre une stratégie de prise en charge commune et graduée du patient, dans le but d'assurer une égalité d'accès à des soins sécurisés et de qualité. Il assure la rationalisation des modes de gestion par une mise en commun de fonctions ou par des transferts d'activités entre établissements. Dans chaque groupement, les établissements-parties élaborent un projet médical partagé garantissant une offre de proximité ainsi que l'accès à une offre de référence et de recours.* » [66].

En effet, la loi de modernisation du système de santé prévoit un nouveau mode de coopération entre les établissements publics de santé à l'échelle d'un territoire. Ces groupements ont pour objectif de garantir l'accès aux soins pour tous en renforçant la coopération entre les hôpitaux publics autour d'un projet médical. Les établissements du GHT s'associent à un centre hospitalier universitaire pour mettre en place ce projet médical partagé qui apporte la garantie que l'offre de soins correspond aux besoins de la population.

Pour que ce projet médical partagé puisse être mis en œuvre, il est notamment prévu une uniformisation des outils de travail (système d'information hospitalier, achats...), une procédure conjointe de certification par la HAS et des mutualisations possibles sur d'autres fonctions support. Ceci nécessite un modèle de gouvernance adapté puisque le GHT fonctionne grâce à la désignation d'un établissement support pour les activités mutualisées.

Il est également prévu la mise en place d'équipes médicales communes et la possibilité de constituer des pôles inter-établissements, ainsi que la mise en œuvre d'une procédure claire et adaptée de répartition des emplois médicaux.

Le GHT des Bouches-du-Rhône (GHT13) regroupe 13 établissements (*Figure 10*) :

- AP-HM
- Centre gérontologique départemental Montolivet
- CH intercommunal Aix-Pertuis

- CH Allauch
- CH Aubagne
- CH la Ciotat
- CH Arles
- CH Martigues
- CH Salon de Provence
- CH Spécialisé Edouard Toulouse
- CH Spécialisé Montperrin
- CH Spécialisé Valvert
- Hôpitaux des portes de Camargue (Tarascon, Beaucaire)

Un établissement militaire est associé à ce GHT : Hôpitaux d'Instruction des Armées Laveran.

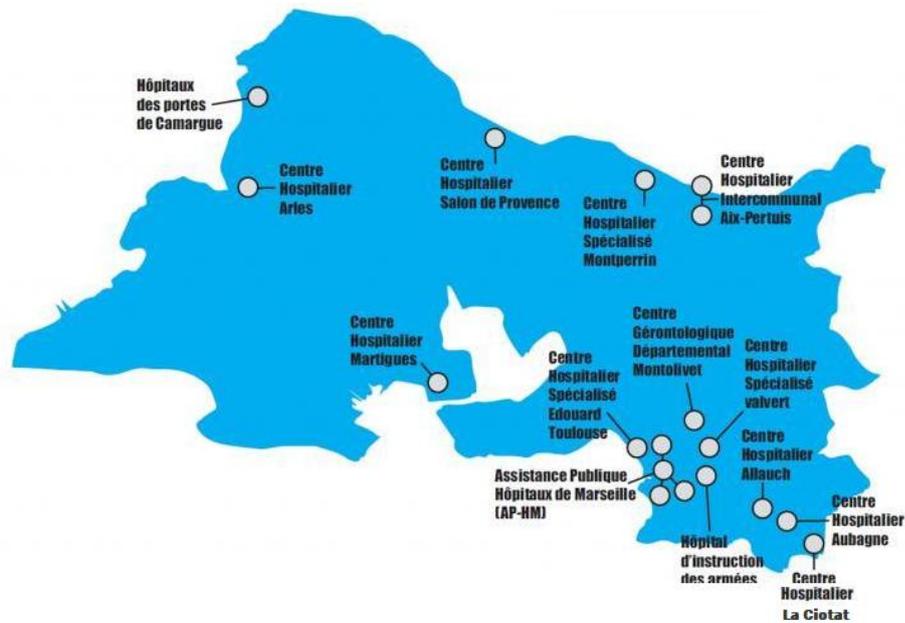


Figure 10 - Cartographie des établissements du GHT13

3. MISE À DISPOSITION DES CSA À L'ASSISTANCE PUBLIQUE DES HÔPITAUX DE MARSEILLE (AP-HM)

Au début de leur utilisation à l'AP-HM, à la demande du service d'ophtalmologie et probablement pour des raisons de proximité avec ce service, les CSA étaient fabriqués par le préparatoire de la pharmacie de l'hôpital de la Timone. À cette époque, ils étaient délivrés aux patients pour le service d'ophtalmologie en dehors du circuit de rétrocession. Au vu du coût de fabrication de ces collyres et s'agissant de patients en ambulatoire, le circuit de rétrocession a pris en charge la gestion de ces produits. À partir de ce moment-là, il revenait donc à la pharmacie responsable de la rétrocession de s'assurer de l'intégralité du circuit de mise à disposition des CSA, de leur fabrication à leur dispensation. Ainsi, depuis environ 5 ans, ce circuit est géré par la pharmacie de l'hôpital de la Conception.

Puisque que la responsabilité revient à la pharmacie assurant la rétrocession, il a été décidé de rapatrier l'étape de fabrication sur le site même de rétrocession.

3.1 Circuit habituel

3.1.1 Prescription

Ce produit ayant un statut réglementaire particulier, la prescription a été réservée aux ophtalmologues hospitaliers. Dans un premier temps, pour permettre d'encadrer au mieux la mise à disposition de ces produits, la prescription était réservée au chef de service d'ophtalmologie de l'hôpital de la Timone. Ce traitement étant connu de nombreux ophtalmologues, la demande de prescription était croissante. Toujours dans un but de qualité de prise en charge et de suivi des patients, la prescription a donc été élargie à d'autres ophtalmologues hospitaliers possédant une expérience dans la prise en charge de cette pathologie, mais uniquement sur validation du chef de service d'ophtalmologie de l'hôpital de la Timone.

3.1.2 Fabrication des CSA

À l'époque du transfert sur le site de la Conception, la pharmacie ne disposait que d'un seul poste de sécurité microbiologique (PSM) utilisé pour la fabrication des chimiothérapies cytotoxiques. Pour éviter tout risque de contamination, il ne pouvait pas être utilisé également pour la fabrication des CSA. La pharmacie ne détenait donc pas les installations spécifiques permettant de garantir les conditions d'asepsie compatibles avec la manipulation du sérum. Un laboratoire de l'hôpital, le laboratoire de culture et de thérapie cellulaire (LCTC), disposait de locaux adaptés (PSM disponible) et de l'ensemble du matériel nécessaire ainsi que du personnel. Il fut donc proposé d'utiliser ces ressources immédiatement disponibles au sein de l'hôpital.

Ainsi, pour des raisons d'environnement matériel (locaux dédiés et disponibilité du personnel), la pharmacie a décidé de sous-traiter cette étape au LCTC. Les deux services n'appartenant pas au même pôle d'activité, on parle donc bien de sous-traitance régie par la signature d'une convention entre les deux parties par laquelle la pharmacie devient le maître d'œuvre, et le LCTC le maître d'ouvrage responsable de la fabrication. Ainsi, toute modification d'un protocole doit être validée par la pharmacie. Il en résulte également qu'aucun lot ne peut être libéré sans une validation pharmaceutique. Un pharmacien en poste au LCTC assure cette étape.

La mise en place de ce circuit a nécessité plusieurs étapes administratives :

- Validation du projet par la direction de l'hôpital ;
- Établissement du prix en lien avec la direction de contrôle de gestion (DCG) : chaque établissement fixe le prix des CSA pour facturation en fonction des moyens déployés pour la production (coût des consommables, amortissement du matériel, personnel...). Le prix du flacon à la pharmacie de l'hôpital de la Conception a été fixé à 130 € TTC ;
- Déclaration de l'activité auprès de l'ARS.

3.1.2.1 Le prélèvement de sang périphérique

Il s'effectue au centre de prélèvement de l'hôpital. 8 tubes sont prélevés, pour un volume de sang total de 40 mL, et sont ensuite rapidement acheminés (< 5 mn) au LCTC.

3.1.2.2 La préparation

La préparation des CSA est effectuée en respectant les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) afin d'assurer la stérilité et la qualité du produit final. La production se fait dans une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) et dans un PSM de type II B.

La fabrication de ces collyres nécessite 10 étapes :

- Prélèvement de sang périphérique ;
- Les tubes sont laissés 1h pour coagulation ;
- Centrifugation pendant 10 mn à 2600 G ;
- Le surnageant (sérum) est séparé des autres composants (globules rouges, globules blancs, plaquettes) ;
- Dilution dans une solution saline (BSS : Based Saline Solution) pour obtenir une solution à 20% ;
- Filtration stérilisante (à travers un filtre de porosité 0,22 microns) ;
- Conditionnement en flacons plastique compte-gouttes de 5 mL ;
- Les lots sont placés en quarantaine à -40°C pendant environ 10 jours jusqu'à l'obtention des résultats des contrôles bactériologiques (l'absence d'agent conservateur ou antimicrobien impose ce contrôle de stérilité) ;
- Levée de quarantaine après validation de l'ensemble du processus de fabrication et des résultats de contrôle qualité par un pharmacien ;
- Acheminement des collyres congelés à la pharmacie.

Douze flacons sont produits suite au prélèvement. Chaque lot est fabriqué et identifié par une étiquette comportant : nom, prénom du patient, dosage, volume, date de péremption, numéro de lot, posologie, voie d'administration et mode de conservation. Sur ces 12 flacons, 1 flacon est utilisé pour les contrôles bactériologiques.

L'étape de transport entre le LCTC et la pharmacie s'effectue dans le respect de chaîne du froid grâce à un transport en glacières. La proximité entre les deux services permet d'éviter l'emploi d'un intervenant extérieur (coursier) pour assurer ce transport, puisque

celui-ci est directement effectué par un membre du personnel du laboratoire. Il en ressort donc que la proximité des locaux entre le laboratoire et la pharmacie est un avantage supplémentaire qui appuie le choix de la fabrication sur site.



Figure 11 – Étapes de fabrication des CSA d'après les travaux de P.François du LCTC – APMH

3.1.3 Conservation des CSA à la pharmacie

Les conditions de conservation de ces collyres ont été établies en se basant sur la littérature. Les études menées sur la conservation des CSA ont pour but d'évaluer la durée de stabilité des facteurs présents dans la composition du sérum dans différentes conditions de stockage et d'évaluer si le stockage à long terme à -20°C pourrait réduire l'efficacité du traitement. Étendre l'intervalle de stockage simplifie la logistique et réduit les coûts de production.

Ces études [51, 67, 68] révèlent que les concentrations en EGF, vitamine A, TGF- β 1, PDGF-AB et albumine ne sont pas significativement modifiées par une conservation au réfrigérateur (4°C) pendant 1 mois. De la même manière, les concentrations de chacun des composants ne sont pas modifiées par une conservation au congélateur (-20°C) pendant une période de 3 mois, jusqu'à 6 mois. Une étude [67] a même montré une conservation possible à -20°C jusqu'à 9 mois, sans modification des concentrations des différents composants des CSA.

Ces mêmes études ont évalué le maintien de la stérilité au cours du temps dans les différentes conditions de stockage.

Déjà en 1999, Tsubota et al [51] montrait qu'aucun des échantillons de son étude ne présentait de développement bactérien ou fongique. Dans cette étude, les patients avaient été informés qu'une attention méticuleuse devrait être portée à la contamination possible des flacons, car aucun agent de conservation n'avait été ajouté au sérum.

Dans l'étude menée par Fischer et al. [68], la contamination microbienne des préparations sériques a été testée dans des CSA frais et stockés pendant 7 jours. Aucun des échantillons n'a montré de contamination microbienne. De plus, aucune des cultures cellulaires incubées avec un échantillon de sérum, y compris celles conservées jusqu'à 6 mois pour des tests de prolifération (culture jusqu'à 48 heures), migration (culture jusqu'à 144 heures) et cicatrisation (culture jusqu'à 24 heures) ne présentaient des signes de contamination.

De la même façon, l'étude menée par Blasetti et al. [69] n'a pas montré de contamination dans les échantillons analysés immédiatement après la préparation des CSA ou lors du suivi des échantillons conservés au réfrigérateur à 4°C pendant 1 à 5 jours. Les résultats de l'étude menée sur les instillations répétées de CSA confirment que la contamination se produit rarement pendant la manipulation et le stockage ces CSA, si elles sont effectuées correctement.

Au vu des résultats de ces études, il semble donc possible de conserver les collyres au congélateur à une température de -20°C. Cependant, pour des raisons liées au transport des collyres par les patients, il a été décidé par la pharmacie de conserver ces collyres à une température encore plus basse, dans un congélateur dédié à -40°C. Ils sont remis à cette température aux patients. Cette conservation permet d'éviter que la température ne dépasse les -20°C pendant le temps de transport nécessaire au patient pour rejoindre son domicile. En effet, malgré l'utilisation de glacières et d'eutectiques, le risque d'un écart de température ne peut être écarté du fait de la durée de transport (patients éloignés ou invalides) et des conditions climatiques présentes dans notre région.

Une conservation est également possible au réfrigérateur (4°C) pendant un mois. Ces conditions de conservation ne prennent pas en compte le risque de contamination bactériologique mais uniquement les variations de concentrations au cours du temps des différents composants des CSA. Ces collyres ne comprenant aucun conservateur et au vu

des études menées sur la stabilité bactérienne au cours du temps, nous recommandons aux patients de conserver les flacons entamés 1 semaine au réfrigérateur.

Tableau 2 - Conditions de conservation des CSA recommandées à l'AP-HM

Flacons non entamés	Flacons entamés
Utilisation jusqu'à la date de péremption notée sur le flacon si conservation au congélateur.	Utilisation dans les 7 jours après décongélation, si conservation au réfrigérateur (4°C).

Les CSA doivent donc être conservés au congélateur jusqu'à utilisation, une fois décongelés pour utilisation, ils doivent être conservés au réfrigérateur sans dépasser 1 semaine (*Tableau 2*).

Les lots des patients sont rangés dans des casiers individuels du congélateur, classés par ordre alphabétique de nom de patient.

Bien que ces modalités de conservation à long terme permettent de simplifier l'organisation en réduisant le nombre de prélèvements pour les patients, cette étape représente néanmoins une contrainte technique majeure.

3.1.4 Dispensation des CSA

La dispensation est assurée par le service de rétrocession de la pharmacie sur présentation de l'ordonnance bizona remise par le service d'ophtalmologie lors de la consultation, et de la carte vitale.

Pour la première dispensation, le patient est contacté par la rétrocession pour venir récupérer ses collyres, environ 2 à 3 semaines après le jour du prélèvement.

Ce jour-là, lors de la dispensation, une notice explicative (*Annexe 3*) rédigée en collaboration entre la pharmacie, le LCTC et les ophtalmologues de l'AP-HM, est remise au patient. Elle rappelle les conseils d'utilisation, les mesures d'hygiène associées, les

interactions possibles avec d'autres collyres et les modalités de conservation de la préparation.

3.2 Point de vue du patient dans ce circuit

(Figure 12)

3.2.1 Le prélèvement

Le patient doit se présenter une fois tous les trois mois, muni de son ordonnance, pour procéder au prélèvement de sang total permettant la production de 12 flacons de collyres. Lors du premier prélèvement, le patient doit présenter le consentement au traitement signé.

3.2.2 La délivrance des CSA

Selon la réglementation de l'assurance maladie, le patient ne peut bénéficier que d'une seule délivrance par mois. D'autre part, les modalités de production/conservation du traitement confortent cette dispensation mensuelle.

La pharmacie ayant à disposition 11 flacons de CSA (1 flacon ayant été utilisé pour les contrôles bactériologiques), elle procède avec un lot de collyres à 3 dispensations soit 4 collyres pour les deux premières et 3 collyres lors de la dernière dispensation.

La dernière dispensation coïncide avec le jour du prélèvement pour réduire le nombre de déplacements du patient.

Le patient doit s'équiper d'une glacière qu'il doit présenter à chaque délivrance pour assurer le respect de la chaîne du froid. En plus de la glacière, les CSA doivent être transportés avec des eutectiques qui peuvent être fournis par la pharmacie, si le patient n'en possède pas, afin de garantir la bonne conservation des CSA au cours du transport.

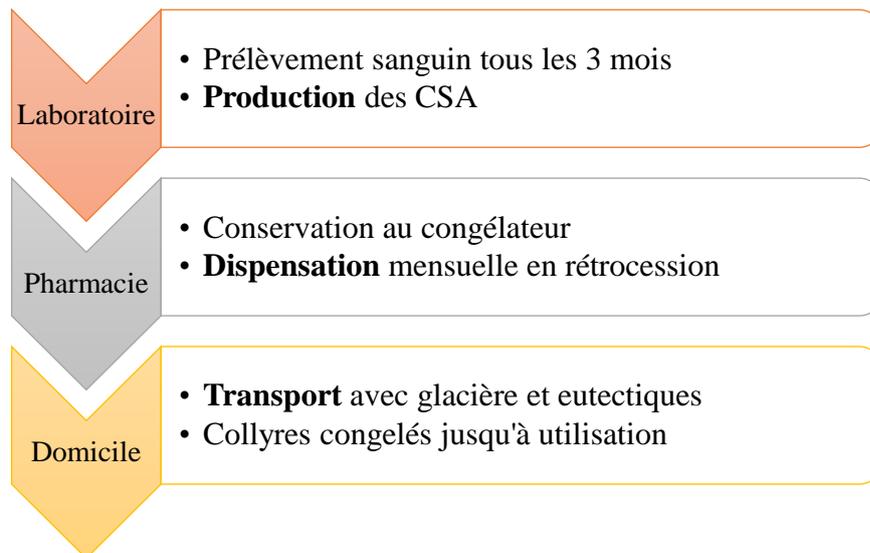


Figure 12 - Circuit des CSA

3.2.3 Étude portant sur la difficulté d'accès aux CSA

3.2.3.1 Objectif et méthode

En 2017, une étude a été réalisée à la pharmacie de l'hôpital de la Conception afin de décrire la difficulté d'accès aux CSA pour les patients suivis à l'AP-HM.

Les patients traités dans ce centre, leur éloignement et leurs conditions de transport ont été recueillis et évalués à l'aide d'un auto-questionnaire (*Annexe 4*). Afin de compléter au mieux cette étude, l'efficacité du traitement perçue par le patient a également été évaluée.

3.2.3.2 Résultats

87 patients ont été suivis dans ce centre. Parmi eux, 80% vivaient hors de l'agglomération et 45% hors du département, répartis sur 9 autres départements français (Figure 13). Le patient le plus éloigné vivait à 330 km de la pharmacie (patient résidant en Corse et dont le moyen de transport le plus adapté pour garantir la conservation des collyres était l'avion).



Figure 13 - Répartition géographique des patients suivis dans notre centre

43 patients avaient répondu au questionnaire, avec une moyenne de traitement de 15,8 mois.

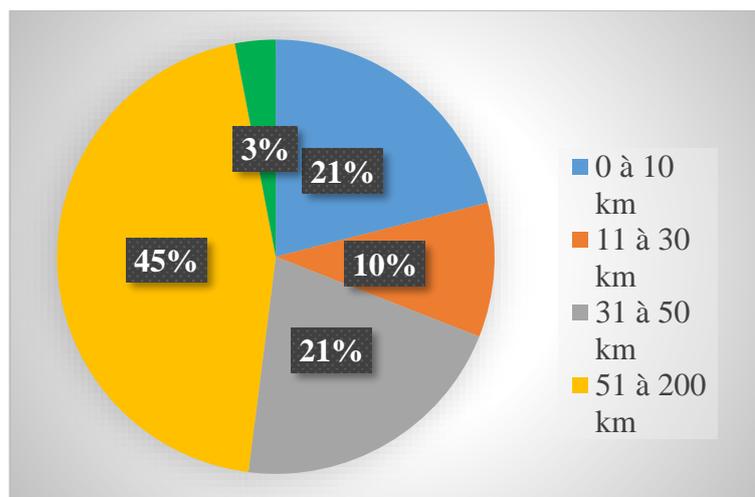


Figure 14 - Distance domicile du patient – pharmacie

Sur 87 patients, 48% se déplaçaient de 50 à plus de 200 km pour venir récupérer leur traitement (Figure 14). 70% des patients ayant répondu se déplaçaient uniquement pour venir à la pharmacie sans autre motif particulier pour se rendre à Marseille comme une consultation médicale par exemple (Figure 15).

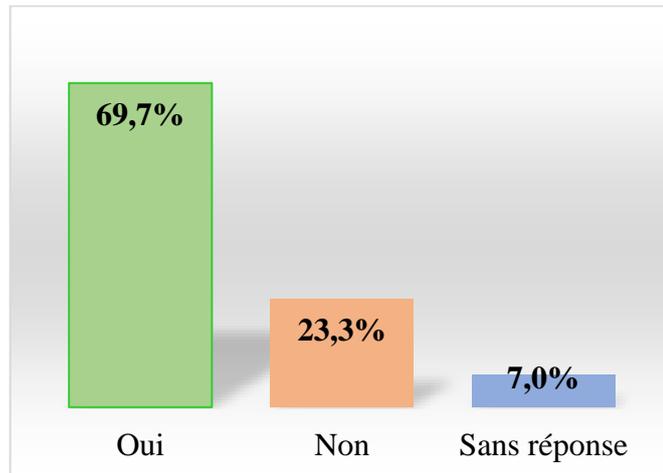


Figure 15 - Déplacements destinés uniquement aux CSA

Ces résultats sont le signe indirect de l'efficacité du traitement. En effet, malgré l'aspect contraignant et coûteux des trajets effectués par les patients, ces derniers continuent d'effectuer ces déplacements pour venir récupérer leur traitement sur Marseille.

Pour conforter ce ressenti, une évaluation personnelle de l'efficacité du traitement sur une échelle de 0 à 10 été demandé. Celle-ci montre que 72% des patients trouvaient le traitement efficace (valeur > 5) (Figure 16) ce qui corrobore les résultats précédents.

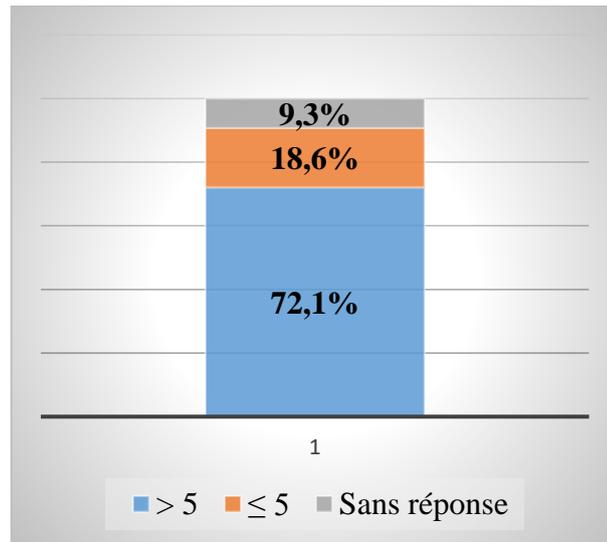


Figure 16. Efficacité du traitement (de 0 à 10) perçue par les patients

3.2.4 Problématiques du patient

Les patients traités par CSA sont des patients lourdement handicapés par leur pathologie puisque le syndrome sec entraîne une altération de leur vision. Mais, conscients de l'efficacité du traitement, certains sont prêts à supporter de grosses contraintes pour se le procurer. La demande de soin demeure croissante et la pénurie d'offre oblige les patients à un déplacement mensuel d'une distance variable, mais souvent importante, selon leur lieu de vie. Les patients doivent ainsi se déplacer tous les mois, parcourant jusqu'à des centaines de kilomètres, en empruntant des moyens de transports divers : voiture, taxis, train et autres transports en commun. Cette problématique de transport est entre autres due à l'inégalité de répartition géographique des centres de production français.

D'autre part, il est également rare, au vu de leur handicap, que les patients se déplacent seuls et ils nécessitant souvent la présence d'un accompagnant. Cette contrainte logistique a un réel impact sur leur qualité de vie.

Bien que ces collyres soient pris en charge à 100% par l'assurance maladie car ils entrent dans le cadre des préparations magistrales, ce circuit présente un impact financier non négligeable pour les patients. En effet, malgré une déficience physique invalidante [70], les transports pour délivrance de médicaments ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie [71], et les patients doivent se déplacer chaque mois à leur frais.

Les patients effectuent ce déplacement parfois depuis de nombreuses années, pour les plus anciennement traités, et aucun n'a interrompu le traitement pour des raisons logistiques. Cependant, la demande d'une dispensation bimensuelle ou trimestrielle est récurrente. Le problème de l'accès à ce traitement nécessite donc un circuit de dispensation spécifique.

Pour pallier ces deux contraintes évoquées précédemment (contrainte technique liée à la conservation des collyres, et contrainte logistique pour le patient), nous avons cherché une solution qui permettrait d'améliorer le parcours de soin du patient.

Dans un premier temps, pour permettre l'amélioration du parcours de soin du patient et afin de limiter les déplacements, des modifications ont été apportées au circuit de mise à disposition des CSA. En effet, celui-ci obligeait le patient à se présenter tous les 3 mois au centre de prélèvement pour la fabrication d'un lot de 12 flacons. Ainsi, grâce à l'amélioration des techniques, les protocoles ont été revus pour permettre la fabrication d'un lot de 24 flacons (dont 2 sont conservés pour le contrôle bactériologique). Ce système permet un prélèvement tous les 6 mois.

Puis, plusieurs idées ont été évoquées pour améliorer ce circuit :

- Délivrer l'intégralité des flacons de collyre en une seule fois. Cette idée semble la plus simple puisqu'elle réduirait considérablement le nombre de déplacements des patients (de 1 fois par mois à 1 fois tous les 6 mois). Cependant, toujours dans un souci de bonne conservation des CSA, elle semble difficilement réalisable. En effet, on ne peut pas garantir sur 6 mois le bon fonctionnement du congélateur des patients. Si ce dernier ne fonctionne plus, il n'y a pas de lots en réserve pour dépanner le patient.
- Faire venir un aidant pour récupérer le traitement. Là encore cette solution semble simple et éviterait au patient tout déplacement (à l'exception des prélèvements et des consultations). Cependant, en passant à chaque délivrance à un tiers on limite le suivi du patient et on perd le rôle de conseil du pharmacien. Bien évidemment, les patients peuvent toujours appeler en cas de problème ou de doute, mais ils s'expriment généralement plus facilement sur les problèmes rencontrés par leur pathologie, directement, au moment de la délivrance.
- Mettre à disposition les CSA au plus près du patient. Dans un premier temps, l'idée des pharmacies d'officine « relais » a été évoqué pour proposer un vrai

service de livraison de proximité. Cependant, la question de la conservation des collyres se posait. En effet, il aurait fallu que les pharmacies d'officine s'équipent en congélateurs à -20°C. Mais, la plus grosse contrainte restait celle de l'acheminement car il semblait difficile de pouvoir desservir autant de pharmacies (contrainte d'acheminement). Le choix s'est alors porté sur des PUI « relais » dont le nombre est plus limité et permet de regrouper les patients pour la livraison, tout en garantissant un service de proximité, étant donné le nombre de PUI dans la région. D'autre part, elles sont souvent déjà équipées de congélateurs à -20°C pour la conservation de médicaments hospitaliers.

Parmi toutes ces propositions, l'idée du partenariat pharmaceutique inter-hospitalier a donc été retenue.

4. MISE EN PLACE DU PARTENARIAT PHARMACEUTIQUE INTER-HOSPITALIER

4.1 Description générale du projet

L'objectif de ce projet est de pouvoir pallier les deux contraintes majeures de la mise à disposition de ce traitement que sont la contrainte technique de conservation pendant le transport (maintien de la chaîne du froid nécessaire au stockage des CSA entre -20°C et -40°C), et la contrainte logistique pour le patient. Le coût lié au transport représente également une difficulté importante à la mise en place du circuit.

Pour réduire la contrainte logistique, l'idée est de limiter les trajets des patients en proposant un service de livraison au plus près de chez eux, dans des pharmacies hospitalières « relais ». Il s'agit donc de livrer mensuellement les CSA fabriqués à l'hôpital de la Conception vers des PUI de la région. Ce système permet de réduire les déplacements des patients à une fois tous les 6 mois pour le prélèvement.

Pour mettre en place ce projet, il a tout d'abord fallu trouver un établissement hospitalier partenaire. Actuellement, nous rétrocédons mensuellement des CSA pour plus de 100 patients domiciliés dans un rayon de plus de 200 km. Nous avons donc décidé d'expérimenter ce circuit de livraison pour des patients résidant à plus de 100 km, en partenariat avec la pharmacie hospitalière de l'établissement de soins le plus proche de leur lieu de résidence. Nous avons décidé de privilégier une zone rassemblant un nombre important de patients et pour laquelle une PUI se trouve à une distance intéressante du domicile de ces patients. Ainsi, le premier établissement partenaire a été le centre hospitalier (CH) d'Avignon. De plus, nous avons dans ce centre un de nos ophtalmologues prescripteurs ce qui a renforcé le choix de cet établissement.

D'autre part, pour rester conformes à la réglementation, nous ne devons effectuer qu'une livraison du produit à l'attention du patient. En effet, nous ne pouvons pas « fournir », même gratuitement, un établissement en médicaments. Pour devenir fournisseur, comme un laboratoire pharmaceutique ou comme l'AP-HP par exemple, il est nécessaire de se conformer à des processus très spécifiques que notre structure n'est pas en mesure d'assurer. Pour cela, nous avons dû conserver le circuit de rétrocession. Un point important est soulevé par cette contrainte réglementaire : quel établissement effectue l'acte de rétrocession ? L'établissement « fournisseur » ou l'établissement qui délivre au

patient ? Au vu des dépenses engendrées par la mise en place du circuit, il a été décidé que l'établissement le plus impacté financièrement effectuerait l'acte de rétrocession, soit la PUI de l'hôpital de la Conception.

En ce qui concerne la contrainte technique, nous avons dû trouver un moyen de transport adéquat permettant la conservation des CSA jusqu'à la dispensation au patient.

4.2 Mise en place avec le Centre Hospitalier d'Avignon

4.2.1 Descriptif du dispositif

Tout d'abord, il est important de préciser que la demande d'inclusion dans le circuit doit venir du patient lui-même. Aucune inclusion n'est faite d'office. Ce dispositif est proposé aux patients connus, ainsi qu'aux nouveaux patients, lors de la délivrance des CSA à la pharmacie de l'hôpital de la Conception. Il est expliqué au patient son rôle dans le circuit et ses obligations. En effet, le patient est tenu de venir le jour prévu d'autant plus que le rendez-vous est pris en concertation avec lui. Il doit se présenter aux horaires d'ouverture de la PUI partenaire avec son ordonnance valide et un moyen nécessaire à la bonne conservation du traitement. Si le patient ne respecte pas ces conditions, il ne pourra pas bénéficier de ce circuit de dispensation.

Les patients doivent prévenir la pharmacie de l'hôpital de la Conception dès qu'ils ne leur restent que 2 flacons de CSA non entamés. À partir de ces demandes, la pharmacie de l'hôpital de la Conception, en concertation avec la PUI partenaire et le service de transport, prépare un envoi basé sur un rythme mensuel. La pharmacie de la Conception appelle ensuite les patients pour les informer de la date fixée pour la livraison. Un tableau de suivi des livraisons a été mis en place pour permettre d'organiser au mieux les appels aux patients et les envois de colis (*Tableau 3*).

Tableau 3 - Suivi des livraisons de CSA au CH d'Avignon (année 2018)

Nom	Prenom	Nom Marital	Date de naissance	Numéro de telephone	Centre de suivi	10/01/2018	31/01/2018	27/02/2018	21/03/2018	11/04/2018	15/05/2018	06/06/2018	28/06/2018	26/07/2018	22/08/2018
Patient 1					AVIGNON			Décès							
Patient 2					AVIGNON										
Patient 3					AVIGNON										
Patient 4					AVIGNON										
Patient 5					AVIGNON										
Patient 6					AVIGNON	Arrêt ttt									
Patient 7					AVIGNON										
Patient 8					AVIGNON										
Patient 9					AVIGNON			Arrêt ttt							
Patient 10					AVIGNON										
Patient 11					AVIGNON										
Patient 12					AVIGNON										
Patient 13					AVIGNON	Décès									
Patient 14					AVIGNON										
Patient 15					AVIGNON										
Patient 16					AVIGNON										
Patient 17					AVIGNON										
Patient 18					AVIGNON										
Patient 19					AVIGNON										

Légende :

	Pas de livraison
	Livraison prévue
	Patient injoignable
	Arrêt de traitement

La pharmacie de la Conception commande la carboglace une semaine avant la date d'envoi prévue des CSA afin qu'elle soit livrée le jour de l'expédition des collyres.

Le jour du transfert, les CSA sont conditionnés dans des cartons individuels contenant 2 à 3 kg de carboglace par carton. Une fiche de transport individuelle (*Annexe 5*) est éditée où sont rapportés : nom, prénom, date de naissance, numéro de téléphone du patient, numéro de lot et date d'expiration des CSA, date et heure du transport. Les cartons sont récupérés par le service de transport au cours de sa tournée pour un retour immédiat vers son établissement de rattachement.

Après réception des collyres, la pharmacie de l'hôpital partenaire appelle les patients pour les informer de la possibilité de retrait des colis en fonction de ses horaires d'ouverture. Les colis doivent être stockés en chambre froide si possible jusqu'à la venue des patients. La carboglace tient environ 24 h.

Ayant été informés de la date de livraison, les patients disposent donc de 24 h pour récupérer leurs collyres.

Au moment de la remise des CSA, la pharmacie doit ouvrir les cartons et vérifier qu'il y reste de la carboglace et que les collyres sont toujours congelés. Le patient doit venir

recupérer les collyres avec une ordonnance valide. La pharmacie de l'hôpital partenaire y fait figurer son tampon et la quantité délivrée puis en effectue une photocopie.

La pharmacie de l'hôpital partenaire doit faire retourner à la pharmacie de la Conception les containers vides, les fiches de transport et les photocopies d'ordonnances.

La pharmacie de la Conception effectue rétrospectivement les opérations administratives de rétrocession et de facturation sur la base de l'ordonnance retournée par l'hôpital partenaire.

Ce dispositif est en cours de formalisation sur le plan juridique et devrait prendre la forme d'une charte ou d'une convention inter-établissements. Ce travail a été confié à la direction juridique de notre hôpital. Il devra être confirmé par l'établissement partenaire afin d'asseoir la base des responsabilités respectives.

4.2.2 Points clés du dispositif

Un des points clés de ce dispositif qui a facilité sa mise en place est la possibilité de faire transiter gratuitement les colis de notre hôpital vers le CH d'Avignon, via une navette assurant déjà de façon routinière des trajets et dépôts de matériel de biologie. Ceci a permis de nous affranchir de coûts liés au transport.

Le respect de la chaîne du froid est assuré en utilisant des containers individuels adaptés et remplis de carboglace (-80°C) (Figure 17) permettant le maintien des CSA à une température inférieure à -20°C pendant 24 h.

D'autre part, l'appel mensuel à chaque patient pour planifier la livraison, permet d'assurer le suivi et le conseil pharmaceutique.

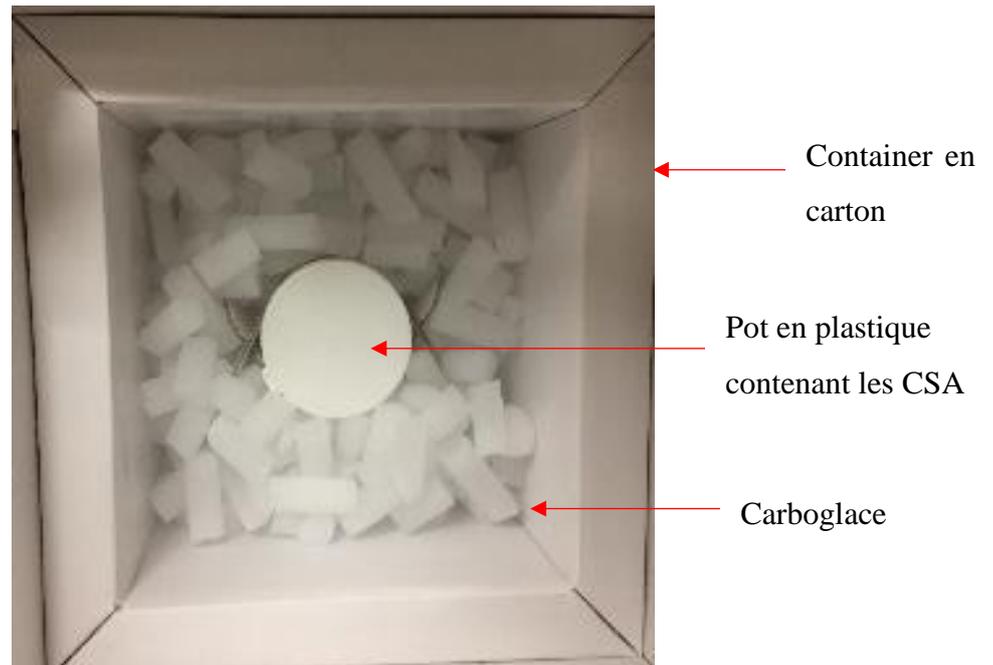


Figure 17 - Container rempli de carboglance contenant les CSA

Après disposition des CSA dans le pot en plastique, celui-ci est recouvert de carboglance puis le container est scellé pour le transport.

4.3 Bilan d'activité

Ce bilan d'activité (*Tableau 4*) a été effectué sur une période de 13 mois, du 12 juillet 2017 (date du début de l'expérimentation) au 22 août 2018. Sur cette période, 19 patients ont pu bénéficier de ce transport. Parmi eux, 4 ne sont plus inclus dans le circuit à la fin de cette période (2 décès et 2 arrêts de traitement).

De juillet 2017 à août 2018, nous avons réalisé au total 20 transports de CSA au CH d'Avignon. En moyenne, nous avons envoyé 7 colis par transport, avec un maximum de 11 colis. Chaque patient a bénéficié en moyenne de 7 envois en fonction de la date d'inclusion. Au total, 138 containers ont été livrés au CH d'Avignon, chacun contenant en moyenne 4 CSA.

Tableau 4 - Bilan d'activité (juillet 2017 - août 2018)

	Données	Mini ; maxi
Nombre total de patients	19	
Date du premier envoi	12/07/2017	
Date du dernier envoi	22/08/2018	
Nombre total d'envois sur la période	20	
Nombre moyen de colis/envoi	7	1 ; 11
Nombre moyen d'envois/patient	7	1 ; 14
Nombre moyen de CSA envoyés/colis	4	3 ; 8

4.4 État des lieux du circuit

4.4.1 Évaluation du coût du projet

- **Coût des containers**

Pour débiter l'expérimentation, il a fallu investir dans des containers en carton adaptés au transport que nous souhaitons réaliser c'est à dire pouvant contenir de la carboglace. Nous avons donc acheté 13 cartons pour 10 € TTC/unité. Ces cartons correspondent à un investissement de départ mais sont réutilisés à chaque envoi. Ils ne seront donc pas pris en compte dans le calcul final.

- **Coût de la carboglace**

La carboglace est commandée avant chaque envoi par la pharmacie de l'hôpital de la Conception. Le prix hors taxes est de 3 euros par kilogramme. Le poids nécessaire par colis a été estimé à 2-3 kg. Comme vu précédemment, nous envoyons en moyenne 7 colis par transport. Pour remplir ces colis, nous commandons donc habituellement 20 kg de carboglace, soit une dépense d'environ 72 euros TTC par envoi.

- **Coût lié au personnel**

Deux internes en pharmacie sont impliqués dans la réalisation de ces envois. En moyenne, 40 minutes sont nécessaires au total pour la gestion des colis (commande de la carboglace, réception de la carboglace, mise en colis des CSA etc.). Il faut également compter 30 mn à 1h pour l'organisation de l'envoi (temps nécessaire pour téléphoner aux patients). Si on considère le salaire moyen brut d'un interne en pharmacie [72] (moyenne réalisée sur les 4 années d'internat, hors garde) pour 151,67 heures de travail par mois, le taux horaire revient à 13,24 euros de l'heure. Le coût lié au personnel pour les 1h40 nécessaires à la gestion et l'organisation du dispositif revient donc à 22 euros par envoi.

- **Coût lié au transport**

Comme évoqué précédemment, le transport vers le CH d'Avignon est gratuit, puisque nous utilisons un transport déjà existant entre l'AP-HM et le l'établissement partenaire.

Ainsi, en prenant en compte le coût de la carboglace et le coût lié au personnel, nous estimons le coût total d'un envoi pour une moyenne de 7 colis à 94 euros TTC, soit un coût par colis de 13,43 euros TTC. Nous avons envoyé sur la période étudiée 138 colis, pour un montant global de 1 853 euros TTC, hors coût des containers en carton.

La PUI partenaire, quant à elle, se retrouve également impactée financièrement par le coût lié au personnel réalisant la délivrance au patient. Il faut compter environ 10 minutes par délivrance (ouverture des cartons, vérification du respect de la chaîne du froid etc.), soit pour un envoi moyen de 7 colis, 70 minutes nécessaires pour les délivrances de CSA. Le coût lié à cette étape est difficilement évaluable car elle peut être réalisée aussi bien par un préparateur en pharmacie, que par un interne ou un pharmacien. Si on considère que le salaire d'un interne se situe entre celui d'un préparateur et d'un pharmacien, en faisant abstraction des différents échelons et de l'ancienneté, on peut calculer le coût du temps personnel sur la base d'un interne, soit 15,50 euros en moyenne par réception.

Cette évaluation approximative du coût du projet reste indicative, le but n'étant pas d'établir un réel budget, mais plutôt d'estimer globalement les coûts engendrés et à la seule charge des PUI. En effet, il est important de rappeler que ce dispositif ne rapporte rien financièrement aux PUI impliquées, et que les coûts ne sont pas répercutés sur le prix des collyres au moment de la facturation. À l'été 2018, ce coût est encore supporté par la

pharmacie de l'hôpital de la Conception mais pourra devenir à la charge des patients bénéficiaires du dispositif à partir du moment où le projet sera ouvert à un plus grand nombre (courant de l'année 2019).

4.4.2 Problèmes rencontrés depuis la mise en place

Depuis la mise en place du circuit, dans un objectif d'assurance qualité et de gestion des risques, nous avons relevé tous les problèmes logistiques rencontrés.

Lors du premier envoi, le coursier assurant le transport entre le CH d'Avignon et notre établissement n'avait pas récupéré les collyres, bien qu'il se soit arrêté pour déposer du matériel. Ceci a conduit à programmer un nouveau transport, à recommander de la carboglace et reconditionner les collyres. Nous pouvons imputer cela au fait qu'il s'agissait du premier transport et que tous les acteurs du circuit n'étaient pas encore bien au courant de la logistique liée à ces CSA. Un autre problème lié au transport est survenu quelques mois plus tard, le coursier assurant ne pas avoir reçu le mail organisant l'envoi.

Un des problèmes les plus importants rencontrés a été lié à un patient. En effet, celui-ci ne s'est pas présenté dans la pharmacie partenaire pour récupérer ces collyres aux dates fixées par le rendez-vous. Ainsi, la conservation des CSA n'a pas pu être assurée. Il a donc été nécessaire de rappeler au patient ses obligations lui permettant l'inclusion dans ce dispositif. En effet, comme expliqué ci-dessus, ce transport a un coût non négligeable à la charge de la pharmacie. Si le patient ne respecte pas les conditions de la livraison, la pharmacie ne peut pas continuer à prendre en charge financièrement ce transport.

D'autre part, cet incident a soulevé une autre problématique. Aucune procédure de destruction des collyres n'avait encore été rédigée. Ainsi, la pharmacie du CH d'Avignon ne sachant pas comment traiter ces CSA les a renvoyés à la pharmacie de l'hôpital de la Conception pour destruction.

Enfin, un problème récurrent est lié au stockage de la carboglace. En effet, il arrive fréquemment que celle-ci soit livrée un jour trop tôt par rapport à la date demandée. La pharmacie est alors obligée de la stocker dans des congélateurs du laboratoire d'hématologie pour assurer sa conservation jusqu'au jour du transport.

Ainsi, depuis juillet 2017, peu d'incidents ont été répertoriés. Ce relevé a permis d'appréhender les risques liés à ce transport et des solutions sont recherchées pour chacune des problématiques.

4.5 Retour d'expérience : étude de satisfaction des patients (2018)

L'objectif de cette étude était d'évaluer la qualité du service rendu chez les premiers patients ayant bénéficié du circuit mis en place avec le CH d'Avignon.

4.5.1 Matériel et méthodes

Nous avons quantifié, auprès des patients, par questionnaire téléphonique (*Annexe 6*) : l'efficacité du traitement, la satisfaction globale concernant la facilité de mise à disposition du collyre dans l'établissement de santé partenaire, leur détermination à venir chercher le collyre à Avignon par rapport à Marseille et leur propension à une potentielle participation financière. Nous avons également recueilli leur avis qualitatif concernant la logistique.

4.5.2 Résultats

10 patients sur les 12 bénéficiant ou ayant bénéficié du circuit au moment de l'étude ont répondu au questionnaire (1 patient décédé, et 1 totalement injoignable). (*Tableau 5*)

Tableau 5 - Résultats de l'étude de satisfaction

	Moyenne ± écart type	Mini ; Maxi
Durée du traitement (mois)	8,4 ± 6,8	1 ; 24
Efficacité (1 à 10)	7,9 ± 2,7	1 ; 10
Distance Avignon-domicile (km)	23 ± 9,8	15 ; 45
Satisfaction sur la délivrance (1 à 10)	9,6 ± 0,8	8 ; 10
Satisfaction de venir sur Marseille (1 à 10)	4,7 ± 3,3	1 ; 9
Satisfaction de venir sur Avignon (1 à 10)	9,8 ± 3,3	8 ; 10
Propension à payer (euros)	47 ± 30,9	10 ; 100

La distance et le temps de trajet évités sont en moyenne de 206 km et 6 heures. L'efficacité moyenne rapportée du CSA était de 79%, toujours supérieure à 7/10, sauf pour un patient (Figure 18).

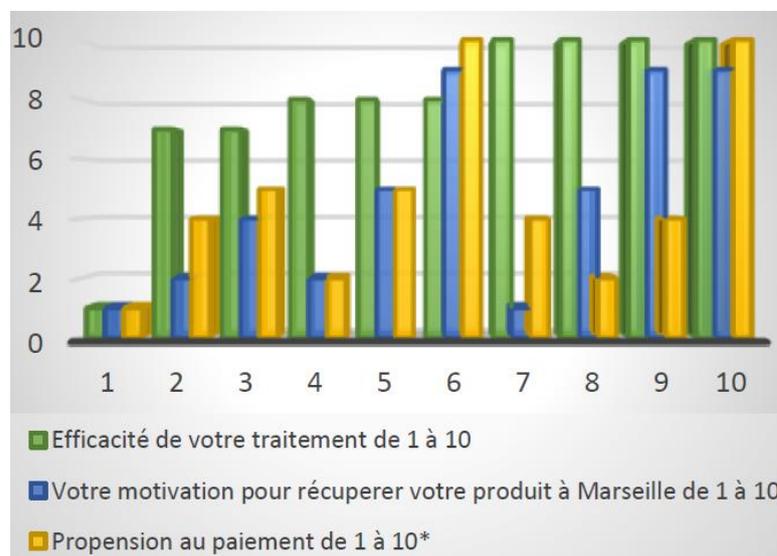


Figure 18 - Évaluation de l'efficacité, de la motivation et de la propension à payer

La satisfaction globale moyenne concernant la mise à disposition dans l'établissement de soins était de 96%.

La propension à payer la livraison était de 47€ en moyenne. Il était demandé aux patients lors du questionnaire téléphonique que ce montant reflète de manière honnête le coût anciennement alloué aux allers retours du patient entre Avignon et Marseille (Figure 18).

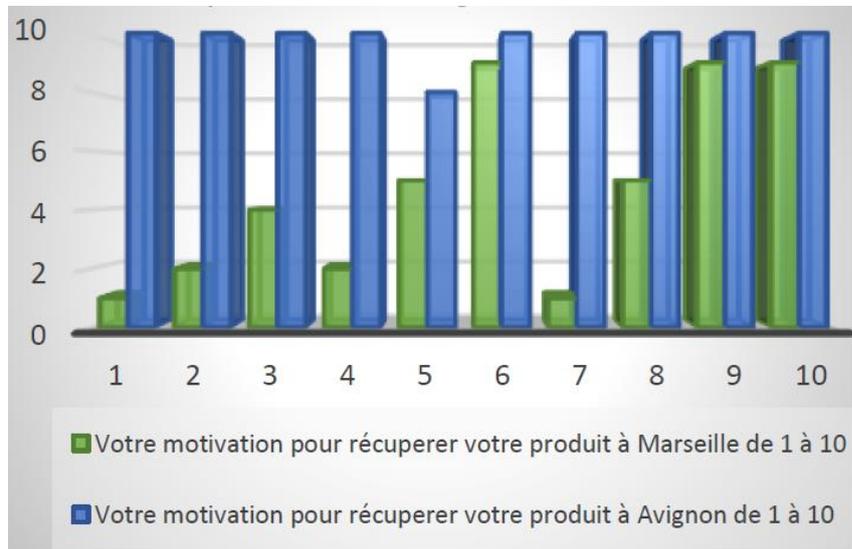


Figure 19 - Préférence des lieux de dispensation des CSA

4.5.3 Discussion

Les patients sont quasi unanimes sur l'efficacité des CSA dans le syndrome sec oculaire, ce qui est corroboré par la nette propension à payer et conforte les résultats de l'étude menée en 2017. Cette livraison repose actuellement sur la seule implication des différents acteurs (pharmaciens, internes en pharmacie et coursiers) et n'a besoin d'aucun financement car le nombre de patients reste minime. Si l'on souhaite envisager une livraison à plus grande échelle, en raison d'une forte demande des patients, il faudra réfléchir à une nouvelle organisation. Celle-ci pourrait inclure une participation des patients au financement, ou bien encore un financement par les caisses d'assurance maladie ou par l'ARS, afin de favoriser un accès élargi au traitement à un plus grand nombre de patients.

Dès les prémices des GHT, il a été facile d'imaginer un élargissement de ce projet avec une projection sur les autres PUI de la région. L'inclusion des différentes PUI dans ce GHT pourrait fortement faciliter le développement du projet par une collaboration territoriale plus vaste, au niveau départemental et régional. Cependant, il est important de

préciser, que ce GHT serait une aide au développement du projet et non le moteur du projet lui-même puisque celui-ci est actuellement viable avec des établissements hors GHT.

En effet, cette expérimentation a débuté avec un établissement hors GHT, le CH d'Avignon. Lors de la création du projet, nous ne parlions pas encore de GHT et il nous a semblé logique de privilégier une zone géographique pour laquelle de nombreux patients étaient demandeurs. Cette demande était d'autant plus compréhensible que ces patients vivaient loin de notre établissement. Plus la distance domicile du patient/pharmacie est importante, plus ce projet a de sens.

Depuis, ce projet a été étendu à un autre établissement à la demande des patients : le CH d'Arles (établissement GHT). Le projet est également en cours de création avec le CH d'Antibes (hors GHT).

Deux autres établissements sont en cours de réflexion : le CHU de Montpellier et celui de Nice. En effet, ils envisagent actuellement de créer leur propre unité de fabrication de collyres. Cette collaboration leur permettrait de commencer à traiter leurs patients en attendant la mise en place de leur l'unité. Notre objectif n'est pas expansionniste, mais il vise à faciliter l'accès aux soins des patients. En effet, nous ne souhaitons pas être seul fournisseur des CSA de la région sud-est, d'autant plus que cette activité n'est pas économiquement rentable. Par contre, dans un but de santé publique, de parcours de soins, et d'équité d'accès au traitement elle reprend tout son sens et toute sa dimension.

CONCLUSION

Parmi toutes les étapes de ce circuit, la fabrication des produits est la seule extérieure au service pharmacie. D'un point de vue légal, le médicament demeure du ressort de la pharmacie, que ce soit dans sa distribution ou sa fabrication, mais une sous-traitance est permise afin de pallier une absence de moyens permettant d'offrir des préparations de qualité. Cependant, la pharmacie étudie actuellement une réintégration de la production de collyres au sein de son service, d'autant plus que de nouvelles solutions techniques telles que les kits de production de plasma riche en facteur de croissance arrivent à maturité et présentent des caractéristiques intéressantes dans leurs indications.

Cette orientation représente l'évolution naturelle de l'activité du préparatoire de la pharmacie hospitalière. Il est important pour les PUI de se préparer à accueillir de nouveaux types de préparations, surtout avec l'avènement programmé des médicaments de thérapie innovante (MTI) qui, comme tout médicament, seront sous responsabilité pharmaceutique. Sur le plan pharmacotechnique, ces médicaments vont obliger à la manipulation de produits de natures et de formes galéniques différentes de celles dont les pharmaciens avaient l'habitude à ce jour. Concomitamment, l'activité du préparatoire hospitalier est en pleine évolution, avec des standards de qualité bien supérieurs au fil des années et qui seront nécessaires pour gérer ces nouvelles préparations.

D'autre part, dans la lignée de ce dispositif, une expérimentation à plus grande échelle sur le relais hôpital/ville est actuellement en cours. L'objectif de ce nouveau projet est de mettre les médicaments de rétrocession, dont la conservation est plus simple que celle des collyres congelés, à disposition dans les pharmacies d'officine, toujours dans le but de faciliter l'accès aux soins pour les patients présentant également des pathologies invalidantes. Ce système nécessite de trouver des financements essentiellement pour l'étape de transport, mais également de trouver des solutions pour continuer à répondre à la réglementation des médicaments rétrocédables. L'aboutissement de ce projet permettrait une couverture majeure de l'offre de soins.

BIBLIOGRAPHIE

-
- 1 ARS. Le plan pour financer l'accès territorial de soins (11 avril 2018). [En ligne] <https://www.ars.sante.fr/le-plan-pour-renforcer-laces-territorial-aux-soins-5>. Consulté le 02 octobre 2018.
 - 2 Baudouin C. L'œil sec : De nouveaux schémas pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire. In : Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Société Française d'ophtalmologie, rapport 2015 : Surface oculaire. Issy les Moulineaux : Elsevier-Masson ; 2015, 159-163. [En ligne]. http://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100015.html. Consulté le 22 août 2018.
 - 3 Al-Saedi Z, Zimmerman A, Bachu RD, Dey S, Shah Z, Baugh R, et al. Dry eye disease: present challenges in the management and future trends. *Curr Pharm Des.* 2016 ;22 :4470-90.
 - 4 [No authors listed]. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf.* 2007; 5: 93-107.
 - 5 Doughty MJ, Fonn D, Richter D, Simpson T, Caffery B, Gordon K.. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci.* 1997; 74: 624-31.
 - 6 Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118: 1264-8.
 - 7 Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol.* 2003 ;136 :318-26.
 - 8 Fajnkuchen F, Sarda V, Chaine G. *Ophtalmologie.* Paris: Masson;2008.
 - 9 McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology.* 1998; 105: 1114-9.
 - 10 Lee AJ, Lee J, Saw SM, Gazzard G, Koh D, Widjaja D et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms : a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86: 1347-51.

-
- 11 Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S et al. Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology*. 2008; 115: 1982-8.
 - 12 Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan : Koumi study. *Ophthalmology*. 2011; 118: 2361-7.
 - 13 Uchino M, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, Takebayashi T et al. Japan Ministry of Health study on prevalence of dry eye disease among Japanese high school students. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146: 925-9.
 - 14 Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users : the Osaka study. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156: 759-66.
 - 15 Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R et al. Dry eye in the Beaver Dam Offspring Study : prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157: 799-806.
 - 16 Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124: 1286-92.
 - 17 Ismailova DS, Fedorov AA, Grusha YO. Ocular surface changes in thyroid eye disease. *Orbit*. 2013; 32: 87-90.
 - 18 Kaiserman IN, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139: 498-503.
 - 19 Chronister CL. Review of external ocular disease associated with aids and HIV infection. *Optom Vis Sci*. 1996 ; 73 : 225-30.
 - 20 Merle H, Smadja D, Le Hoang P, Bera O, Cabre P, Landau M et al. Ocular manifestations in patients with HTLV-I associated infection - a clinical study of 93 cases. *Jpn J Ophthalmol*. 1996; 40: 260-70.
 - 21 Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease : proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf*. 2013; 4: 246-58.

-
- 22 McCulley JP, Aronowicz JD, Uchiyama E, Shine WE, Butovich IA. Correlations in a change in aqueous tear evaporation with a change in relative humidity and the impact. *Am J Ophthalmol.* 2006; 141: 758-60.
- 23 Cermak JM, Papas AS, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA. Nutrient intake in women with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57: 328-34.
- 24 Miljanović B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 887-93.
- 25 Sommer A. Vitamin A deficiency and the global response. *Forum Nutr.* 2003; 56: 33-5.
- 26 Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010; 29: 312-34.
- 27 Pan Q, Angelina A, Zambrano A, Marrone M, Stark WJ, Heflin T et al. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (8):CD009327.
- 28 [No authors listed]. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the diagnostic methodology subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007 ; 5 : 108-52.
- 29 El Hamdaoui M, Denoyer A, Baudouin C. L'œil sec : L'enquête diagnostique. In : Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Société Française d'ophtalmologie, rapport 2015 : Surface oculaire. Issy les Moulineaux : Elsevier-Masson ; 2015, 201- 212. [En ligne]. http://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100015.html. Consulté le 7 septembre 2018.
- 30 Baudouin C, Rousseau A, Tahiri Joutei Hassani R, Labetoulle M. Stratégies thérapeutiques dans la sécheresse oculaire. In : Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Société Française d'ophtalmologie, rapport 2015 : Surface oculaire. Issy les Moulineaux : Elsevier-Masson ; 2015, 631-642. [En ligne]. http://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100035.html. Consulté le 7 septembre 2018.

-
- 31 Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2007; 26: 805-9.
- 32 Bourkiza R, Lee V. A review of the complications of lacrimal occlusion with punctal and canalicular plugs. *Orbit*. 2012 ; 31 : 86-93.
- 33 Ono M, Takamura E, Shinozaki K, Tsumura T, Hamano T, Yagi Y et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138: 6-17.
- 34 Papas AS, Sherrer YS, Charney M, Golden HE, Medsger TA Jr, Walsh BT et al. Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjogren's syndrome patients with oral pilocarpine : a randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study. *J Clin Rheumatol*. 2004; 10 :169-77.
- 35 Schultz C. Safety and efficacy of cyclosporine in the treatment of chronic dry eye. *Ophthalmol Eye Dis*. 2014 ;6 :37-42.
- 36 Datta H, Sarkar K, Chatterjee PR. Amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders. *Journal of the Indian Medical Association*. 2004 ; 12 : 726-9.
- 37 Muraine M, Gueudry J. Greffes de membranes amniotiques : indications et techniques. In : Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Société Française d'ophtalmologie, rapport 2015 : Surface oculaire. Issy les Moulineaux : Elsevier-Masson ; 2015, 561-570. [En ligne].http://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100031.html. Consulté le 7 septembre 2018.
- 38 Brignole-Baudouin F, Warnet JM, Barritault D, Baudoin C. RGTA-based matrix therapy in severe experimental corneal lesions: safety and efficacy studies. *J Fr Ophtalmol*. 2013 ; 36 :740-7.
- 39 Anitua E, de la Fuente M, Muruzabal F, Riestra A, Merayo-Llodes J, Orive G. PRGF eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum. *Exp Eye Res*. 2015; 135 :118-26.
- 40 Anitua E, Muruzabal F, Tayebba A, Riestra A, Perez V, Merayo-Llodes J et al. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93 :605-14.

-
- 41 Anitua E, Muruzabal F, Pino A, Merayo-Llodes J, Orive G. Biological Stability of Plasma Rich in Growth Factors Eye Drops After Storage of 3 Months. *Cornea*. 2013 ; 32 : 1380- 6.
- 42 Baudouin C, Creuzot-Garcher C, Hoang-Xuan T, Rigeade MC, Brouquet Y, Bassols A et al. Severe impairment of health-related quality of life in patients suffering from ocular surface diseases. *J Fr Ophtalmol*. 2008; 31: 369-78.
- 43 Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143: 409-15.
- 44 Mertzanis P, Abetz L, Rajagopalan K, Espindle D, Chalmers R, Snyder C et al. The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a US normative sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 46-50.
- 45 Stevenson HA, Jones ME, Rostron JL, Longman LP, Field EA.. UK patients with primary Sjogren's syndrome are at increased risk from clinical depression. *Gerodontology*. 2004 ; 21 : 141-5.
- 46 Quinto GG, Campos M, Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq Bras Oftalmol*. 2008 ;71(6 Suppl) :47-54.
- 47 Muselier-Mathieu A, Creuzot-Garcher C. Traitements particuliers : Sérum autologue et thérapies matricielles. In : Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Société Française d'ophtalmologie, rapport 2015 : Surface oculaire. Issy les Moulineaux : Elsevier-Masson ; 2015, 571-584. [En ligne]. http://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100032.html. Consulté le 10 août 2018.
- 48 Bradley JC, Simoni J, Bradley RH, McCartney DL, Brown SM. Time and temperature-dependent stability of growth factor peptides in human autologous serum eye drops. *Cornea*. 2009 ;28 :200-5.
- 49 Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neutrophilic keratitis. *Eye (Lond)* 2003; 17: 989-95.
- 50 Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 1984; 27: 459-61.

-
- 51 Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83: 390-5.
- 52 Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology.* 1999; 106: 1984-9.
- 53 Beylerian M, Lazaro M, Magalon J, Veran J , Darque A, Grimaud F et al. Autologous serum tears: Long-term treatment in dry eye syndrome. *J Fr Ophtalmol.* 2018 ;41 :246-254.
- 54 Azari AA, Rapuano CJ. Autologous serum eye drops for the treatment of ocular surface disease. *Eye Contact Lens.* 2015 ;41 :133-40.
- 55 Hwang J, Chung S-H, Jeon S, Kwok SK, Park SH, Kim MS. Comparison of clinical efficacies of autologous serum eye drops in patients with primary and secondary Sjögren syndrome. *Cornea.* 2014 ;33 :663-7.
- 56 Rocha EM, Pelegriño FS, de Paiva CS, Vigorito AC, de Souza CA . GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25: 1101-3.
- 57 Azari AA, Karadag R, Kanavi MR, Nehls S, Barney N, Kim K et al. Safety and efficacy of autologous serum eye drop for treatment of dry eyes in graft-versus-host disease. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017; 36 :152-156.
- 58 Hussain M, Shtein RM, Sugar A, Soong HK, Woodward MA, DeLoss K et al. Long-term use of autologous serum 50% eye drops for the treatment of dry eye disease. *Cornea.* 2014; 33 :1245-51.
- 59 Guadilla AM, Balado P, Baeza A, Merino M. Effectiveness of topical autologous serum treatment in neurotrophic keratopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013; 88: 302-6.
- 60 Jeng BH. Use of autologous serum in the treatment of ocular surface disorders. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129: 1610-2.
- 61 Jeng BH, Dupps WJ Jr. Autologous serum 50 % eyedrops in the treatment of persistent corneal epithelial defects. *Cornea.* 2009 ; 28 : 1104-8.

-
- 62 Code de la santé publique, article L5121-1. [En ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665>. Consulté le 1^{er} septembre 2018.
- 63 Ministère des solidarités et de la santé. Médicaments rétrocedés – rétrocession. [En ligne] <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/medicaments-retrocedes-retrocession>. Consulté le 1^{er} septembre 2018.
- 64 Ministère de la santé et des sports. Règles de facturation des soins dispensés dans les établissements de santé (rétrocession des médicaments), version 15/09/09. [En ligne] http://www.theriaque.org/apps/journal/documents/retrocession_medicaments-2.pdf. Consulté le 8 septembre 2018.
- 65 Code de la Santé Publique, article L5126-4. [En ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006690077&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20081224>. Consulté le 8 septembre 2018.
- 66 Code de la santé publique, article L6132-1. [En ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690869&dateTexte=&categorieLien=cid>. Consulté le 8 septembre 2018.
- 67 López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Ramírez N, Méndez MT, Raposo R, Stability of Growth Factors in Autologous Serum Eyedrops After Long-Term Storage, *Curr Eye Res.* 2016; 41 :292-8.
- 68 Fischer KR, Opitz A, Böeck M, Geerling G. Stability of serum eye drops after storage of 6 months. *Cornea.* 2012 ;31: 1313-8.
- 69 Blasetti F, Usai D, Sotgia S, Carru C, Zanetti S, Pinna A. A protocol for microbiologically safe preparation, storage, and use of autologous serum eye-drops in low-income countries. *J Infect Dev Ctries.* 2015 ; 9 :55-9.

-
- 70 Code de la santé publique. Arrêté du 23 décembre 2006 fixant le référentiel de prescription des transports prévu à l'article R. 322-10-1 du code de la sécurité sociale. [En ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000645199>. Consulté le 15 septembre 2018.
- 71 Assurance maladie. Frais de transport : modalités de prise en charge et remboursements. [En ligne] <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/remboursements/rembourse/transport/transport>. Consulté le 19 juillet 2018.
- 72 Code la santé publique. Arrêté du 12 juillet 2010 relatif à l'indemnisation des gardes effectuées par les internes, les résidents en médecine et les étudiants désignés pour occuper provisoirement un poste d'interne dans les établissements publics de santé autres que les hôpitaux locaux – Annexe VIII : rémunération des internes et des résidents en médecine, des internes en pharmacie et des internes en odontologue. (Articles R. 6153-1 à 6153-45 du code de la santé publique). [En ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022502911&dateTexte=&categorieLien=id>. Consulté le 30 septembre 2018.

ANNEXES

Annexe 1 - Questionnaire sur les affections de la surface oculaire. Présentation française de l'Ocular Surface Disease Index (OSDI). © Allergan, Inc.

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

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

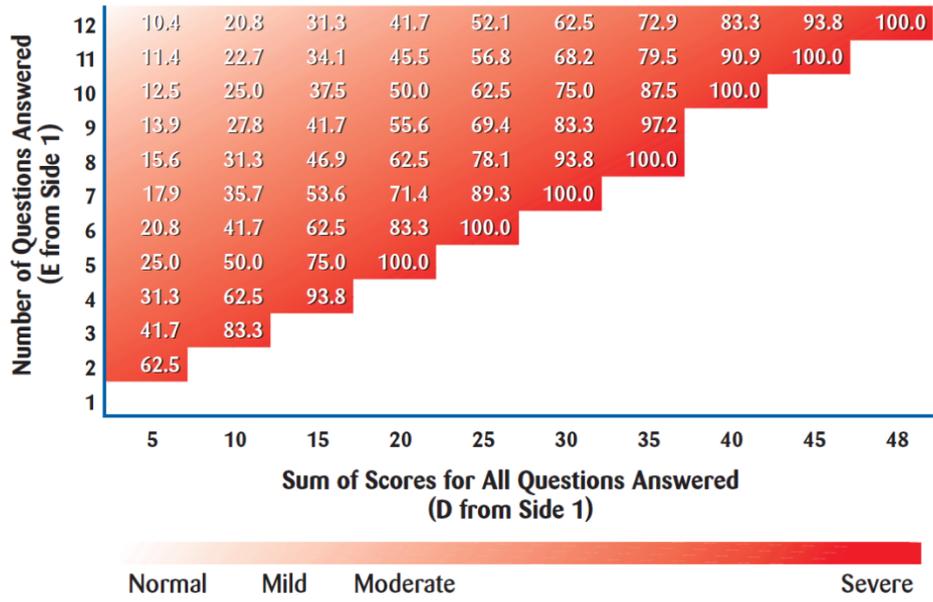
		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais
1	Sensibilité des yeux à la lumière ?					
2	Sensation de sable dans les yeux ?					
3	Douleur ou irritation au niveau des yeux ?					
4	Vision trouble ?					
5	Mauvaise vision ?					

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

		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)
6	lire ?						
7	conduire de nuit ?						
8	utiliser un ordinateur ou un distributeur automatique de billet ?						
9	regarder la télévision ?						

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

		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)
10	quand il y avait du vent ?						
11	quand vous étiez dans un endroit peu humide (air très sec) ?						
12	quand vous étiez dans un endroit climatisé ?						



Annexe 2 – Questionnaire de McMonnies

Veillez répondre au questionnaire ci-dessous en soulignant les réponses qui vous correspondent le mieux :

Sexe : féminin / masculin.

Âge : moins de 25 ans / 25 - 45 ans ^(M1/F3) / plus de 45 ans ^(M2/F6).

Porte actuellement : aucune lentille de contact / des lentilles de contact rigides / des lentilles souples hydrophiles.

- 1 Vous a-t-on déjà prescrit des gouttes ou un autre traitement contre la sécheresse oculaire ?
Oui⁶ / Non⁰ / Ne sais pas⁰
- 2 Avez-vous déjà rencontré un ou plusieurs des symptômes oculaires suivants ? (Merci de *souligner* ce qui s'applique à vous.) 1. Douleurs 2. Irritations 3. Sècheresse 4. Sensation de rugosité 5. Brûlures
- 3 À quelle fréquence vos yeux présentent-ils ces symptômes ? (*souligner*) Jamais⁰ / Parfois¹ Souvent⁴ / En permanence⁸
- 4 Vos yeux sont-ils inhabituellement sensibles à la fumée de cigarette, au brouillard, à la climatisation ou au chauffage central ? Oui⁴ / Non⁰ / Parfois²
- 5 Vos yeux deviennent-ils très rouges et irrités lorsque vous faites de la natation ?
Sans objet⁰ / Oui² / Non⁰ / Parfois¹
- 6 Vos yeux sont-ils secs et irrités si vous avez bu de l'alcool la veille ?
Sans objet⁰ / Oui⁴ / Non⁰ / Parfois²
- 7 Prenez-vous (veuillez *souligner*) des comprimés antihistaminiques² ou utilisez-vous des gouttes antihistaminiques², des diurétiques², des somnifères¹, des tranquillisants¹, des contraceptifs oraux¹, un traitement contre un ulcère duodénal¹, des problèmes digestifs¹, de l'hypertension¹, des antidépresseurs¹ ou ...? (Indiquez tout traitement que vous prenez et qui n'est pas répertorié ici.)
- 8 Souffrez-vous d'arthrite ? Oui² / Non⁰ / Ne sais pas⁰
- 9 Rencontrez-vous des problèmes de sécheresse dans le nez, la bouche, la gorge, la poitrine ou le vagin ? Jamais⁰ / Parfois¹ / Souvent² / Constamment⁴
- 10 Souffrez-vous de problèmes de la thyroïde ? Oui² / Non⁰ / Ne sais pas⁰
- 11 Dormez-vous les yeux partiellement ouverts ? Oui² / Non⁰ / Parfois¹
- 12 Ressentez-vous une irritation des yeux lorsque vous vous réveillez ? Oui² / Non⁰ / Parfois¹

Scores : Normal (< 10) Sècheresse marginale (10 - 20) Sècheresse pathologique (>20)

Annexe 3 – Notice explicative des CSA à l'AP-HM



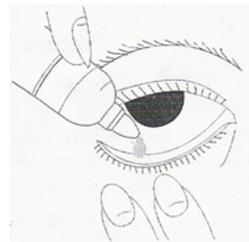
Service Ophtalmologie
Service de Thérapie Cellulaire
Service de la Pharmacie Rétrocession

FICHE de CONSEILS PATIENT

**Vous êtes traité par un collyre :
Voici quelques conseils pour optimiser votre traitement.**

Conseils d'utilisation :

- Se laver les mains avec de l'eau et du savon avant et après chaque utilisation. Bien les essuyer.
- Réchauffer le collyre dans la main pendant quelques minutes.
- Nettoyer l'œil avec du sérum physiologique stérile.
- Tirer la paupière inférieure vers le bas.
- Instiller chaque goutte dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil atteint **en évitant de toucher l'œil avec l'embout du flacon**. Ne pas exercer de pression sur le globe oculaire lors du dépôt.
- Fermer l'œil pour bien répartir le collyre et éviter de le frotter.



Attention :

- Bien respecter la posologie et la durée du traitement prescrites par votre médecin.
- Tenir le collyre hors de portée des enfants.

Modalités de conservation :

- Avant ouverture : à conserver suivant les indications inscrites sur l'étiquette du flacon
- Après ouverture : à conserver au réfrigérateur
- Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon.

Interactions :

- Attendre 15 minutes après instillation avant d'utiliser des larmes artificielles ou un autre collyre.
- Ne pas porter de lentilles de contact pendant toute la durée du traitement.

Effet indésirable pouvant être rencontré :

- Légère sensation douloureuse lors de l'instillation, qui s'améliore après quelques minutes.

**Les services d'Ophtalmologie, de Thérapie cellulaire et de Pharmacie Rétrocession
restent disponibles pour toute autre information.**

Service d'Ophtalmologie : 04 91 38 65 52

Service de Thérapie cellulaire 04 91 38 13 43

Service de Pharmacie Rétrocession : 04 91 38 39 36

QUESTIONNAIRE PATIENT : CSA ET ACCES AUX SOINS

Vous êtes :

- Un homme Une femme

Quel âge avez-vous ?

- Moins de 30 ans
 Entre 30 et 50 ans
 Entre 50 et 70 ans
 Plus de 70 ans

Depuis quand êtes-vous traité par collyres de sérum autologue ?

.....
.....

Qui vient chercher les collyres de sérum autologue ?

- Vous-même Un proche Autre :

.....

Par quel moyen vous rendez-vous à la pharmacie ?

- En voiture
 En transport en commun
 En taxi
 En train
 En avion
 Autre :

Combien de temps mettez-vous pour vous rendre à la pharmacie depuis votre domicile ?

- Moins de 30 min
 Entre 30 min et 1h
 Entre 1h et 2h
 Plus de 2h :

Vous déplacez-vous sur Marseille uniquement pour récupérer vos collyres ?

- Oui Non

Sur une échelle de 1 à 10 comment évaluez-vous l'efficacité de votre traitement ?

0 —————> 10

Avez-vous déjà pensé à arrêter votre traitement à cause des déplacements ?

Oui Non

S'il était possible de rapprocher le lieu de délivrance de vos collyres, à quel hôpital aimeriez-vous les récupérer ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Commentaires :

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Annexe 5 – Fiche de transport des CSA vers le CH d'Avignon



FICHE DE TRANSPORT DE COLLYRE DE SERUM AUTOLOGUE

Patient

Nom :
Prénom :
Date de naissance :
N° téléphone :

Transport en carboglace

N° de lot :
Date de transport :
Heure de transport :
Nombre de flacons transportés :

LIEU DE PRISE EN CHARGE

Nom établissement : Hôpital de la Conception

Service : Pharmacie à usage intérieur

147 Boulevard Baille, 13005, Marseille

Personne à contacter : ALBERT DARQUE

N° téléphone :

Nom du remettant :

VISA DU REMETTANT :

Heure de prise en charge :

VISA DU TRANSPORTEUR :

LIEU DE LIVRAISON

Nom établissement : Hôpital Henri Duffaut

Service : Pharmacie à usage intérieur

305 Rue Raoul Follereau, 84000, Avignon

Personne à contacter :

N° téléphone :

Nom du réceptionnaire :

VISA DU RECEPTIONNAIRE :

Heure de prise en charge :

VISA DU TRANSPORTEUR :

RETROCESSION DES FLACONS AUX PATIENTS

Date de délivrance :

Heure de délivrance :

Transfert en glacière OUI NON

QUESTIONNAIRE PATIENT :
ETUDE DE SATISFACTION SUR LA LIVRAISON DES CSA AU
CH D'AVIGNON

Date :

Nom :

Prénom :

① Depuis combien de temps bénéficiez-vous du traitement par collyres de sérum autologue (en mois) ?

.....
.....

② Comment évaluez-vous l'efficacité de votre traitement sur une échelle de de 1 à 10

.....
.....

③ Combien de fois êtes-vous venu chercher votre traitement et dans quel hôpital ?

.....
.....

④ A quelle distance habitez-vous par rapport à l'hôpital d'Avignon ?

.....
.....

⑤ A combien estimez-vous votre satisfaction concernant la délivrance du produit sur une échelle de 1 à 10 ?

.....
.....

⑥ Comment évaluez-vous votre motivation à venir récupérer votre produit à **Marseille** sur une échelle de 1 à 10 ?

.....
.....

⑦ Comment évaluez-vous votre motivation à venir récupérer votre produit à **Avignon** sur une échelle de 1 à 10 ?

.....
.....

⑧ Donnez-nous votre avis sur la logistique d'acheminement.

.....
.....

⑨ Si vous deviez participer financièrement à ce transport, quel serait votre propension au paiement ?

.....
.....

Serment de Galien

Je jure, en présence de mes 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 jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RESUME

Le syndrome sec oculaire est une pathologie multifactorielle de la surface oculaire présentant une prévalence élevée et qui constitue la principale pathologie ophtalmologique du sujet âgé. Ce syndrome invalidant est responsable d'un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients avec des conséquences psychologiques et sur leurs activités quotidiennes. Le traitement de dernier recours dans les formes sévères, le collyre de sérum autologue (CSA), constitue une méthode efficace et rapide permettant une amélioration des symptômes et des signes cliniques. Cependant, ce traitement n'est disponible qu'auprès de quelques centres en France dont la Rétrocession de l'Assistance Publique de Marseille. Afin de se procurer ces collyres, les patients, conscients de leur efficacité, sont prêts à parcourir de longues distances tous les mois. Ces transports n'étant pas pris en charge par l'assurance maladie, ils présentent un impact financier important et nécessitent une mobilisation souvent pénible. Ainsi, le contexte réglementaire et financier du produit, l'hétérogénéité de répartition des centres produisant ces collyres et les modalités de conservation au cours du transport représentent des contraintes majeures à l'accessibilité au traitement. Afin d'améliorer le parcours de soin du patient, nous avons mis en œuvre une solution pour alléger ces contraintes. Le circuit repose sur un service de livraison au plus près de leur domicile, dans des pharmacies hospitalières « relais » de la région via un transport adéquat permettant la conservation des CSA. Ce partenariat pharmaceutique inter-hospitalier a été mis en place pour expérimentation avec le CH d'Avignon.

Mots clés : rétrocession, parcours de soin, partenariat inter-hospitalier, collyre de sérum autologue, syndrome sec oculaire.