



**HAL**  
open science

# Analyse rétrospective des caractéristiques des patients répondeurs au collyre de sérum autologue

Natanael Levy

► **To cite this version:**

Natanael Levy. Analyse rétrospective des caractéristiques des patients répondeurs au collyre de sérum autologue. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02428890

**HAL Id: dumas-02428890**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02428890>**

Submitted on 6 Jan 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Analyse rétrospective des caractéristiques des patients répondeurs au collyre  
de sérum autologue**

**T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 7 Novembre 2019**

**Par Monsieur Natanael LEVY**

**Né le 19 mai 1992 à Marseille 08eme (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. d' OPHTALMOLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur DENIS Danièle**

**Président**

**Monsieur le Professeur AMBROSI Pierre**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) FOLETTI Jean-Marc**

**Assesseur**

**Madame le Docteur HO WANG YIN Gaëlle**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur MAGALON Jérémy**

**Assesseur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Analyse rétrospective des caractéristiques des patients répondeurs au collyre  
de sérum autologue**

**T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 7 Novembre 2019**

**Par Monsieur Natanael LEVY**

**Né le 19 mai 1992 à Marseille 08eme (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. d' OPHTALMOLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur DENIS Danièle**

**Président**

**Monsieur le Professeur AMBROSI Pierre**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) FOLETTI Jean-Marc**

**Assesseur**

**Madame le Docteur HO WANG YIN Gaëlle**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur MAGALON Jérémy**

**Assesseur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Administrateur provisoire**: Georges LEONETTI

**Affaires Générales** : Patrick DESSI  
**Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs** :

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission** :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)



**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDA (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

*ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité*  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)



**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)  
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)  
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  
 MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)  
 COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

**Madame le Professeur DENIS,**

*Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.*

*Votre dévouement et la rigueur dont vous faites preuve au quotidien sont un exemple à suivre.*

*Votre enseignement en ophtalmologie pédiatrique est reconnu de tous, et je suis heureux d'avoir pu travailler à vos côtés.*

*Merci de la confiance que vous m'avez témoignée et de votre investissement à mon égard.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon admiration et de mon respect.*

**Monsieur le Professeur AMBROSI,**

*Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.*

*Votre sagesse et votre rayonnement sont remarquables.*

*Je vous suis infiniment reconnaissant d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail et de me faire bénéficier de votre avis d'expert.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect.*

**Monsieur le Docteur FOLETTI,**

*Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.*

*Vos compétences et la pédagogie dont vous faites preuve pour les transmettre est exemplaire.*

*Merci pour vos enseignements en orbito-palpébral.*

*Merci également pour la bonne humeur partagée durant ce choix en chirurgie maxillo-facial.*

*Je vous serai toujours reconnaissant de votre accompagnement et j'espère pouvoir encore en profiter de nombreuses années.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude et de mon admiration.*

**Madame le Docteur Ho Wang Yin,**

*Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.*

*Vos compétences et votre bienveillance envers vos patients sont exemplaires.*

*Quand je vous ai rencontré en tant qu'externe, vous aviez déjà cette bonne humeur et cette capacité à transmettre avec plaisir. Depuis, nos chemins ne se sont que peu éloignés, et je sais que je peux toujours compter sur vos précieux conseils.*

*Je vous en suis très reconnaissant et vous remercie pour votre confiance à mon égard.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude et de mon admiration.*

**Monsieur le Docteur MAGALON,**

*Vous nous faites l'honneur de diriger cette thèse.*

*Vos compétences, votre rigueur et votre pédagogie sont des exemples à suivre.*

*Je vous en suis très reconnaissant et vous remercie pour votre confiance à mon égard.*

*Merci pour votre soutien et implication dans la rédaction de cette thèse, ayant abouti à publication.*

A mes Maîtres d'Internat,

Au Dr ALESSI Grégoire, tu es un pédagogue hors pair. Je te serai toujours reconnaissant de m'avoir accordé ta confiance alors que j'étais encore un jeune interne. J'ai apprécié passer des moments avec toi, à parler de médecine, de l'ophtalmologie ou même de sujets bien différents.

Au Dr COUPIER, merci de m'avoir accueilli et de m'avoir accordé toute votre confiance dès mon début d'internat.

Au Dr Jérémie HAMDAN, merci de ton accompagnement lorsque j'étais encore externe puis pendant ma première année d'internat. Ton efficacité et ta rigueur sont des exemples à suivre et je t'en remercie.

Au Dr Hélène PROUST, je vous remercie pour les moments passés à vos côtés durant mon internat. Vous m'avez énormément appris, par votre rigueur, et votre souci de perfection.



Au Dr Magali SAMPO, toi qui était mon interne lors de mon stage d'externat d'ophtalmologie. Tu as su de donner le goût à cette spécialité et je t'en remercie. Depuis, quelques années se sont écoulées mais ta disponibilité est restée identique.

Au Dr Emilie ZANIN, je te remercie pour ta pédagogie et pour cette capacité que tu as à savoir mettre à l'aise et en confiance les gens. Tu m'as transmis des bases solides en ophtalmopédiatrie et je t'en remercie.

Au Dr Alban COMET, merci pour ta disponibilité, ton efficacité et pour la bonne humeur dont tu sais faire preuve et qui est si importante pour un travail d'équipe de qualité !

Au Dr Pierre Gascon, tu étais mon conférencier, puis mon interne, mon co-interne puis mon chef. Merci pour ton enseignement en rétine médicale et tes conseils avisés.

Au Dr Hélène GUIGUE, tu étais mon premier binôme lors de mon arrivée au CHU. Tu m'as appris à la fois médicalement et chirurgicalement et je t'en remercie. Merci pour ta confiance et ta disponibilité.

Au Dr Aurore AZIZ-ALESSI, merci pour ta gentillesse et pour tes conseils éclairés. Merci également pour ton enseignement en ophtalmopédiatrie.

Au Dr Lauren SAUVAN, merci pour ta grande gentillesse. Tu es quelqu'un de très disponible et généreuse. Merci pour tes explications en glaucome et pour ton enseignement.

Au Dr Silvia Soare, nous avons été co-internes ensemble, j'ai apprécié ces temps passés à tes côtés et je t'en remercie.

Aux Professeurs DUTOUR-MEYER et GABORIT, un grand merci pour m'avoir accueilli au sein de votre équipe. Vos connaissances sont impressionnantes et ce fût un privilège pour moi de pouvoir travailler avec vous.

Au Dr Maud RIGHINI-CHOSSEGROS, j'ai beaucoup apprécié partager des consultations à vos côtés. Nos échanges étaient particulièrement enrichissants et constructifs et je vous en remercie. Merci également pour vos conseils précieux.

Au Dr Elodie CHAZALON, un grand merci pour m'avoir accueilli pour ce semestre passé où je me suis senti responsabilisé et épaulé à la fois. Votre rigueur et votre énergie ont été une grande source de motivation.

Au Dr Guillaume HOLWECK, merci pour tous tes conseils et astuces que tu m'auras transmis. Cela a vraiment été un plaisir de travailler avec toi et je t'en remercie.

Au Dr Anne LE CORRE, merci pour ta disponibilité et ta gentillesse.

Au Dr Samantha Bonnel-Basely, j'ai énormément apprécié travailler à tes côtés, que ce soit en tant que co-interne ou lorsque tu étais ma chef. Tu as su me rassurer quand il le fallait, et me donner confiance en moi. Tu es quelqu'un dotée d'énormes qualités, professionnellement parlant, mais j'ai appris à te connaître d'un point de vue personnel également. Merci pour ta disponibilité, ton enseignement médico-chirurgical, et ta confiance.

Au Pr Chossegros, merci pour votre accueil en service de Maxillo-facial. Merci pour votre disponibilité et pour vos encouragements. Vous m'avez appris énormément et donné des conseils pour l'avenir et je vous en remercie.

Au Pr Guyot, merci pour votre enseignement chirurgical en chirurgie cutanée et orbitopalpébral. Vous avez éveillé ma curiosité sur cette surspécialité qu'est l'orbitopalpébral et je vous en remercie.

Au Dr Arnaud Mélanie, merci pour ton enseignement, ta bonne humeur et ton soutien durant mes gardes de maxillofacial.

Au Dr Pauline Pouzoulet, merci pour ton accueil en maxillofacial. Merci pour la rigueur que tu m'as transmise et pour ta joie de vivre.

Au Dr Avignon Simon, merci pour ta disponibilité et pour tes conseils.

Au Dr Nicolas Graillon, merci pour ton enseignement et ta rigueur.

A mes Co-Internes et Amis,

Francesco, tu es le premier à qui je fais une dédicace, le premier que j'ai connu en tant que co-externe dans le service d'ophtalmologie de la Timone. Dès qu'on s'est parlé, je crois qu'on a compris qu'on allait bien s'entendre. J'ai été très heureux de te retrouver dès mon deuxième choix d'interne sur Aix. J'ai beaucoup apprécié ces soirées à l'internat ou place des cardeurs à discuter sans voir le temps passer...

Tu es maintenant devenu mon ami et tu as fondé une magnifique famille, que j'apprécie. Je sais que je peux compter sur toi et je t'en remercie.

Michaël, nous n'avons jamais travaillé ensemble mais nous nous sommes toujours très bien entendus. Tu es quelqu'un de spontané et d'attachant.

Marie Beylerian, ta bonne humeur est très agréable durant nos semestres passés ensemble.

Natacha Stolowy, merci pour ce semestre passé ensemble, je te souhaite tout le meilleur possible.

Valentine Baufrant, j'ai beaucoup apprécié ce semestre à tes côtés, tu es quelqu'un de fiable, efficace et dévouée, reste comme tu es.

Emmanuelle Bertrand, j'ai apprécié ces semestres avec toi, tu es généreuse, toujours de bonne humeur, efficace.

Thomas Arnould, j'ai appris à te connaître à toi et Alice, vous formez un couple magnifique. J'apprécie nos moments passés à l'hôpital et en dehors (Jacquinot et al s'en souviennent 😊) et je te souhaite le meilleur pour la suite.

Prithvi Ramtohol, ton travail et ta rigueur sont exemplaires.

Florian Dalmas, tu es quelqu'un de passionné et tu fais de ton mieux pour y arriver. Ton investissement en orbito-palpébral est remarquable et je te souhaite de réussir.

Marion Chagny, nous n'avons pas encore le plaisir d'être en choix ensemble. Tu es quelqu'un d'agréable et je serais heureux de travailler avec toi.

Ruben Fitoussi, tu as passé ton premier semestre sur Nord avec moi. J'ai apprécié ton caractère volontaire et investi, je te souhaite le meilleur pour la suite.

A mes autres co-internes d'ophtalmologie:

Arthur, Céline, Chafic, Michael A, Ruben F, Mathilde, Elias, Tony, Valentin, Victoire, Hugo, Charles, Allan, Florence, Thibault, Kévin (on va peut-être arriver à se faire un semestre ensemble un jour !), Jérémie B, Juliette, Marie C, Anne, Alexandra, je vous souhaite à tous le meilleur pour la suite et espère avoir de vos nouvelles.

A mes co-internes de CMF :

Jihane (la sportive qui aime les enfants... enfin les grands enfants), Ambre (la buveuse de Perrier, attention au Glam quand même), Emerico (spécialiste en prothèse-Kippa et en Haduken), Estelle (la meilleure dentiste de la côte), Pierre, Antoine, Jawad, Philippe, Malik, Victor

Je vous souhaite tout le meilleur pour la suite et j'espère avoir de vos nouvelles.

A ma famille,

A mes parents :

Cette thèse représente l'aboutissement de onze années d'étude et aujourd'hui nous y sommes.

Je vous suis infiniment reconnaissant de m'avoir toujours accompagné et soutenu dans tous les projets que j'ai entrepris.

Merci d'avoir assuré le fameux service après-vente.

Papa, merci de m'avoir toujours soutenu et d'avoir cru en moi, même dans mes moments de doute et même de façon déraisonnée. Ta simplicité et ton savoir vivre sont des exemples à suivre.

Maman, merci de m'avoir été présente, quelque soit l'heure du jour ou de la nuit. Ton courage, ta capacité de travail et à mener tous les combats à la fois sont des exemples à suivre.

A mon frère Benjamin et à mes sœurs Déborah et Edna, merci d'avoir été là et de m'avoir soutenu dans les bons et moins bons moments.

A Léa,

Cela fait maintenant environ 7 ans qu'on est ensemble, que tu me rends heureux.

Ce travail représente l'aboutissement de plusieurs années, que tu auras partagé à mes côtés.

Merci d'avoir su m'écouter, me supporter et me conseiller.

Je sais la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés.

A Christophe Breuleux, j'ai eu la chance de te rencontrer il y a environ dix ans. Tu as su m'accompagner depuis ma première année de médecine dans les bons et moins bons moments et je t'en remercie. Tu es quelqu'un d'adorable, franc sur qui on peut compter, je te souhaite le meilleur pour la suite.

A Michael Lerda, je t'ai connu un peu après Chris, ça a ensuite matché entre nous, tu es quelqu'un d'attachant. J'ai de bons souvenirs de nos années de faculté, de nos soirées à la résidence étudiante, nos parties de Fifa interminables et de nos années d'externat qu'on a su rendre plus agréables ensemble. Tu es maintenant le papa d'une petite princesse, et je vous souhaite à toi, Mathilde et Iris, tout le bonheur possible.

A Anaé et Bachra, pour ces sous-colles mémorables, je vous souhaite un avenir personnel et professionnel magnifique, vous le méritez.

A mes amis, Léa Cailleau, Laure Bensimon, Benjamin Maccadré, Benjamin Daoudi, Chloé Ammar et David, David Meslem, Jérôme et Adeline, Vanessa et Michael Rosenberg, Célia Nathanson, Tiffany, Laurent, Jonathan Abouteboul, Daniel, Angélique et Franck Assadourian, Kevin Aziza et Eliore, Sarah Habert et à tous ceux que j'ai oubliés.

## **TABLE DES MATIERES**

### **I. Sécheresse oculaire et collyre de sérum autologue**

- 1) Introduction**
- 2) Définition de la sécheresse oculaire**
- 3) Epidémiologie de la sécheresse oculaire**
- 4) Physiopathologie de la sécheresse oculaire**
  - 4.1) Le film lacrymal**
    - 4.1.1) L'unité fonctionnelle lacrymale**
    - 4.1.2) Anatomie du film lacrymal**
      - 4.1.2.a) La couche lipique**
      - 4.1.2.b) La couche aqueuse**
      - 4.1.2.c) La couche muqueuse**
  - 4.2) Instabilité du film lacrymal**
  - 4.3) Hyperosmolarité**
  - 4.4) Régulation hormonale de l'activité de la glande lacrymale principale et des glandes de Meibomius**
    - 4.4.1) Glande lacrymale et androgènes**
    - 4.4.2) Glande de Meibomius et hormones**
    - 4.4.3) Conséquences pratiques des modifications du statut hormonal**
- 5) Classification des sécheresses oculaires**
  - 5.1) Sécheresse oculaire par déficience aqueuse**
    - 5.1.1) Syndrome de Gougerot-Sjögren**
    - 5.1.2) Obstruction des canaux excréteurs des glandes lacrymales**
    - 5.1.3) Déficits fonctionnels des glandes lacrymales**
    - 5.1.4) Iatrogénie des traitements systémiques**
    - 5.1.5) Blocage du réflexe sensitivo-moteur**
  - 5.2) Sécheresses oculaires par évaporation**
    - 5.2.1) Déficit en vitamine A**
    - 5.2.2) Dysfonction des glandes de Meibomius**
  - 5.3) Autres pathologies**
    - 5.3.1) Maladie du greffon contre l'hôte**
    - 5.3.2) Pemphigoïde oculaire cicatricielle**

- 6) Facteurs de risques – Comorbidités**
  - 6.1) Facteurs endogènes**
    - 6.1.1) Age**
    - 6.1.2) Ethnie**
    - 6.1.3) Statut hormonal**
  - 6.2) Facteurs exogènes**
    - 6.2.1) Facteurs environnementaux**
    - 6.2.2) Environnement visuel**
    - 6.2.3) Régime alimentaire**
  - 6.3) Facteurs de risques systémiques**
  - 6.4) Facteurs de risques ophtalmologiques**
- 7) Impact sur la qualité de vie**
- 8) Coût financier de l'œil sec**
- 9) Traitement de l'œil sec**
  - 9.1) Algorithme de prise en charge**
  - 9.2) Traitements de l'insuffisance lacrymale**
  - 9.3) Approches par conservation des larmes**
  - 9.4) Autres méthodes**
- 10) Le collyre de sérum autologue : Introduction**
- 11) Composition**
- 12) Indication**
- 13) Effets indésirables et contre-indications**
- 14) Statut réglementaire**
- 15) Centres nationaux**
- 16) Aspect financier**
- 17) Circuit de délivrance**
- 18) Conservation**
- 19) Dispensation**
- 20) Efficacité clinique**
- 21) Controverses**

## **22) Perspectives**

**22.1) Sérum allogénique adulte**

**22.2) Sérum de cordon ombilical**

**22.3) Préparations de plaquettes**

**22.4) Plasma riche en facteurs de croissance (Kit Endoret)**

**22.5) Autres perspectives**

## **II. Article original :**

### **1) Introduction**

### **2) Matériel et Méthodes**

**2.1) Recrutement de patients**

**2.2) Critères d'efficacité**

**2.3) Production du CSA**

**2.4) Délivrance des flacons**

**2.5) Paramètres biologiques quantifiés**

**2.6) Analyse statistique**

### **3) Résultats**

**3.1) Caractéristiques des patients**

**3.2) Caractéristiques biologiques du CSA**

**3.3) Efficacité du CSA**

**3.4) Relations entre les caractéristiques des patients et la réponse au traitement**

### **4) Discussion**

### **5) Conclusion**

### **6) Annexes**

### **7) Références bibliographiques**



## **I. Sécheresse oculaire et collyre de sérum autologue**

### **1) Introduction**

La sécheresse oculaire est une pathologie fréquente, souvent sous-estimée et sous-diagnostiquée.

Les principaux symptômes incluent la douleur, sensation de brûlure, fatigue oculaire, rougeur, vision trouble, intolérance aux lentilles de contact, sensibilité à la lumière et sensation de corps étranger.

Le traitement des formes minimales à modérées est en général simple et efficace, basé sur l'utilisation de larmes artificielles ou de vitamine A. En revanche, celui des formes sévères est souvent décevant, même avec le recours aux immunosuppresseurs. Le sérum humain contient des molécules naturellement bénéfiques pour la surface oculaire, telles que des facteurs de croissance ou des vitamines. Ainsi, le sérum humain est utilisé comme traitement de la sécheresse oculaire sous forme de collyre depuis de nombreuses années.

Les propriétés biochimiques, du sérum, comme le pH et l'osmolarité, sont proches de celles des larmes, leur conférant une bonne tolérance. De plus, 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.

Cependant, leur fabrication est complexe à mettre en œuvre en partie du fait d'un manque d'encadrement réglementaire. L'hôpital de la Conception (Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille) assure néanmoins cette prise en charge, dans le cadre d'une collaboration entre le service d'ophtalmologie, le laboratoire de culture et thérapie cellulaire et la pharmacie en rétrocession. Il fait partie des rares établissements français à proposer cette thérapeutique au niveau national. Cette faible offre sur le territoire pourrait être liée au fait que la littérature scientifique décrit de manière disparate l'efficacité des collyres de sérum autologue (CSA). De plus, le manque de standardisation des pratiques et de réglementation pour encadrer cette pratique constitue également un frein au développement de cette activité.

Afin d'évaluer l'efficacité du CSA dans les sécheresses oculaires sévères réfractaires aux traitements conventionnels, nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective sur des patients traités par CSA de notre centre.

La présentation de cette étude sera précédée par un rappel sur la sécheresse oculaire, son évaluation et sa prise en charge, puis une partie sera dédiée aux collyres de sérum autologue.

## **2) Définition la sécheresse oculaire**

La première définition internationale de la sécheresse oculaire est apparue en 2007, grâce au travail de l'International Dry Eye WorkShop (DEWS) qui la définit comme « une affection multifactorielle des larmes et de la surface oculaire entraînant des symptômes d'inconfort, des 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 » (1).

Le TFOS DEWS II (Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye WorkShop II) a proposé en 2017 une nouvelle définition : « La sécheresse oculaire est une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal et accompagnée de symptômes oculaires, dans laquelle l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal, l'inflammation et les lésions de la surface oculaire ainsi que des anomalies neurosensorielles jouent des rôles étiologiques » (2).

Il s'agit donc bien d'une « maladie », avec des conséquences sur la qualité de vie. Cette nouvelle définition inclut la notion de symptômes oculaires au sens large du terme. Les anomalies neurosensorielles ont également été rajoutées. Ceci permet de mieux considérer des maladies non évidentes comprenant des atteintes de la surface oculaire sans symptômes concomitants, des maladies neurotrophiques et des cas dans lesquels des symptômes existent sans signes démontrables sur la surface oculaire, y compris des douleurs neuropathiques.

Ainsi, l'élément important est la perte de l'homéostasie du film lacrymal.

## **3) Epidémiologie de la sécheresse oculaire**

La sécheresse oculaire est une pathologie fréquente, affectant plus de 340 millions de personnes. Elle représente jusqu'à 25 % des motifs des consultations en ophtalmologie. Il s'agit d'un problème de santé publique du fait de sa prévalence, son coût financier et son retentissement sur la qualité de vie des patients.

Une évaluation épidémiologique précise de la sécheresse oculaire est difficile. En effet, les définitions et tests diagnostiques de sécheresse oculaire sont inhomogènes. En 1995, une réunion d'experts initiée conjointement par le National Eye Institute (NEI) et l'industrie pharmaceutique a conclu qu'« il y avait un manque de données concernant la fréquence de

l'œil sec dans la population et la façon dont cette fréquence variait selon l'âge, le sexe et l'ethnie » (3).

Des progrès considérables ont depuis été réalisés et plusieurs rapports épidémiologiques ont été publiés. Par exemple, dans la Beaver Dam Eye Study (4), 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). La prévalence de la sécheresse oculaire varie de 3,9 % à près de 93 % selon les séries (5–8). Les études épidémiologiques indiquent que le sexe féminin et l'âge avancé augmentent le risque de sécheresse oculaire.

Ainsi, bien que l'utilisation de nombreux tests diagnostiques soit aujourd'hui répandue en pratique courante, il n'existe pas de consensus portant sur l'utilisation combinée de plusieurs tests pour déterminer la présence de la maladie avec les meilleures valeurs prédictives.

#### **4) Physiopathologie de la sécheresse oculaire**

##### **4.1) Le film lacrymal**

Pour maintenir une bonne qualité visuelle, le film lacrymal doit être constamment renouvelé par la sécrétion de larmes et le clignement palpébral. L'hydratation de la surface oculaire est assurée par les larmes maintenant un film ininterrompu.

##### **4.1.1) L'unité fonctionnelle lacrymale**

L'homéostasie des larmes est produite de manière réflexe par l'unité fonctionnelle lacrymale (UFL) qui est formée de la surface oculaire, de ses annexes sécrétoires et des nerfs qui les connectent. L'innervation trigéminal des épithéliums de la surface oculaire correspond à la branche afférente de la boucle de rétroaction. L'innervation parasymphatique, sécrété-motrice des annexes oculaires, notamment les glandes lacrymales (principale, palpébrale et accessoire), les glandes de Meibomius et les cellules caliciformes conjonctivales, représente la branche efférente de cette boucle. Un autre arc réflexe qui sert à protéger la surface oculaire correspond à celui qui assure le clignement des paupières.

#### **4.1.2) Anatomie du film lacrymal**

Le film lacrymal (FL) doit permettre une bonne qualité réfractive, une défense antimicrobienne efficace et doit être capable de protéger la surface oculaire contre toutes les attaques extérieures.

Il est composé d'eau, d'enzymes, de protéines, de sucres, d'immunoglobulines, de lipides, de différents métabolites et de cellules exfoliées multinucléées. Sa variation dans le temps explique qu'il est difficile de définir sa composition exacte à un moment donné. Le volume du film lacrymal est d'environ 7 à 9  $\mu\text{l}$  avec une sécrétion basale de 1 à 2  $\mu\text{l}/\text{min}$  (9).

La constitution du FL dépend de trois éléments : la sécrétion des larmes, l'étalement correct de celles-ci à la surface oculaire et leur résorption en partie par les voies lacrymales et en partie par évaporation à la surface oculaire.

Le flux lacrymal est évalué par fluorophotométrie à 0,9 à 1,2  $\mu\text{l}/\text{min}$ . Le FL n'est cependant pas homogène puisque les lipides ne peuvent être mélangés à la phase aqueuse et ils constituent en fait un niveau hydrophobique indépendant. En raison de leur densité moins élevée, ce niveau lipidique s'étale à la surface et constitue donc le film lacrymal lipidique étalé à la surface d'un niveau aqueux hydrophile enrichi en eau, protéines, hydrocarbures, sels et d'autres composés moins hydrophiles. Les mesures par interférométrie évaluent l'épaisseur de cette phase lipidique de 40 à 90 nm, alors que la phase aqueuse est 100 fois plus épaisse, de l'ordre de 4  $\mu\text{m}$  (10) . Toutefois, cette organisation est dynamique et le film lacrymal modifie ses caractéristiques en permanence. Cette organisation en trois niveaux n'est donc que purement théorique. Il existe un ratio de lipides important en superficie et une concentration de mucines et de glycocalyx majoritaire en profondeur.

Dans notre pratique courante, la mesure du break-up-time (BUT) constitue un bon reflet de l'état du film lacrymal. Il s'agit du temps écoulé avant l'apparition de la première rupture du film lacrymal. Cette mesure permet d'apprécier la cohésion du film lacrymal et ses capacités à se répartir de façon homogène et prolongée à la surface oculaire sous l'effet d'une ouverture prolongée forcée des paupières.

Le FL s'organise en trois niveaux : les couches lipidique, aqueuse et muqueuse. Celles-ci sont étroitement intriquées : le niveau lipidique va s'étaler en surface afin de limiter l'évaporation,

le mucus est dilué dans l'eau et adhère étroitement aux cellules cornéoconjonctivales superficielles.

#### **4.1.2.a) La couche lipidique**

La couche lipidique, la plus superficielle, limite l'évaporation des larmes et assure une bonne adhérence des lipides à la surface du niveau aqueux.

Les lipides sont sécrétés par les glandes de Meibomius, glandes sébacées mises en évidence en 1666 par Heinrich Meibom. Ce sont des glandes tubulo-acineuses holocrines alignées le long de la bordure des paupières. Chez l'homme on trouve de 30 à 40 glandes au niveau de la paupière supérieure et de 20 à 30 au niveau de la paupière inférieure. Les productions meibomiennes sont sécrétées au niveau des orifices des glandes de Meibomius, situés derrière la ligne d'implantation des cils. Le meibum est produit en continu. Il peut être expulsé de façon plus importante lors d'un clignement forcé par exemple. La faible température de fusion des lipides (19–32 °C) facilite leur excrétion dans un environnement tissulaire à une température de 37 °C.

La couche lipidique varie dans sa composition d'un patient à l'autre et selon le moment de la journée. Elle s'étale à la surface du film lacrymal. Le niveau lipidique est un mélange complexe de triglycérides, d'acides gras libres, de di-esters de cholestérol, de cires, de cholestérol libre produits en grande partie par les glandes de Meibomius (11).

#### **4.1.2.b) La couche aqueuse**

La sécrétion est assurée par les glandes lacrymales accessoires de Krause et de Wolfring pour la sécrétion de base, et par la glande lacrymale principale pour la sécrétion réflexe. La glande lacrymale principale est située dans la partie supéro-temporale de l'orbite, tandis que les glandes lacrymales accessoires sont situées dans le stroma de la conjonctive palpébrale.

La glande lacrymale principale est responsable de la sécrétion lacrymale en réponse à une stimulation au niveau de la cornée. Elle sécrète la phase aqueuse des larmes par les canaux excréteurs qui se déversent au niveau des culs-de-sac conjonctivaux. La glande lacrymale principale est un tissu multilobé constitué d'acini, de canaux et de cellules épithéliales. Un fluide lacrymal riche en protéines et en électrolytes est produit par les cellules acineuses et sécrété par les canaux. L'aquaporine 5, protéine de transport formant un canal hydrique, serait

impliqué dans la sécrétion d'eau par la glande lacrymale. La glande lacrymale principale est riche en cellules du système immunitaire, lymphocytes B et T, cellules dendritiques et macrophages jouant un rôle majeur dans la réaction inflammatoire au niveau de la surface oculaire. La glande lacrymale principale est le site principal de production de protéines lacrymales impliquées dans la défense immune spécifique (IgA) ou non spécifique (lactoferrine, lysozyme)

La phase aqueuse joue un rôle antimicrobien essentiel en raison de son fort taux en lysozyme, en  $\beta$ -lysines et en lactoferrine mais également par sa haute concentration en anticorps. L'IgA, immunoglobuline la plus abondante des larmes, constitue la première ligne de défense de la conjonctive.

La phase mucino-aqueuse du film lacrymal, en contact avec l'épithélium cornéen, représente quantitativement la principale composante du film lacrymal. Elle est composée majoritairement d'eau (98 %) mais contient également des gaz dissous. Elle est riche en : mucines libres, électrolytes, facteurs de croissance, hormones, cytokines, immunoglobulines (Ig) et cellules inflammatoires et desquamées (12). Les électrolytes présents dans les larmes comprennent les ions sodium, potassium, magnésium, calcium, chlorure, bicarbonate et phosphate (13). Ils induisent une osmolarité normale des larmes de 304 mOsm/l en moyenne et un pH constant entre 7,14 et 7,82 (14).

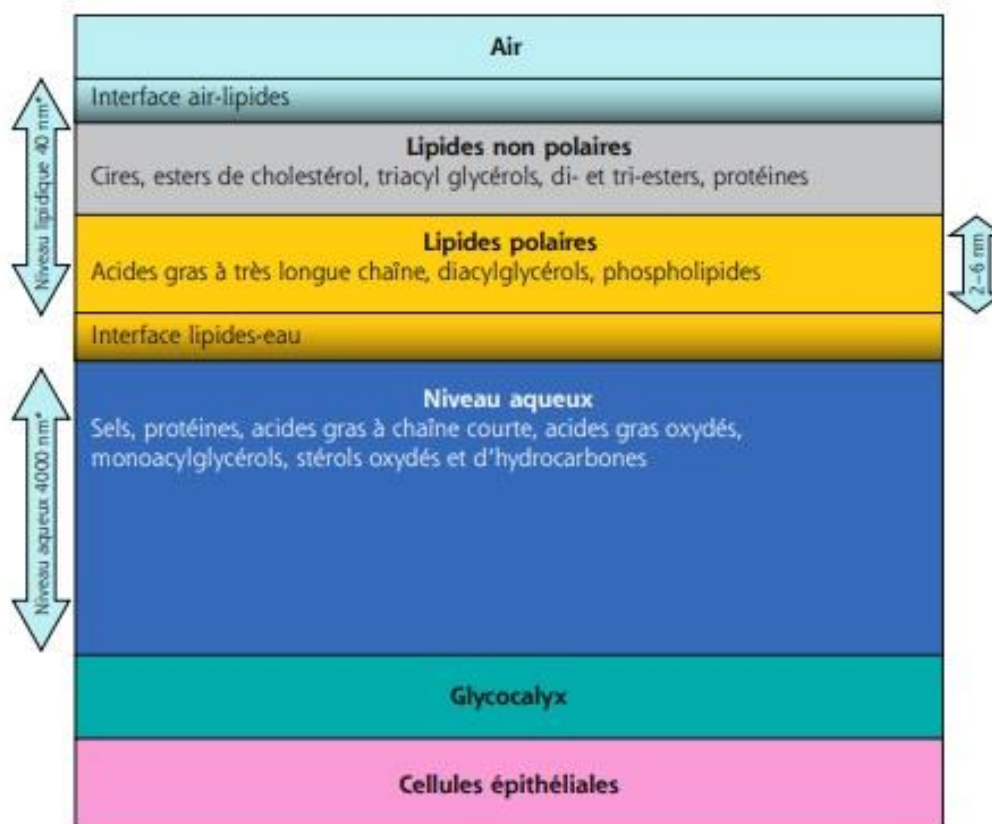
Dans les conditions normales, les protéines sont synthétisées dans la glande lacrymale principale pour 99 % d'entre elles.

#### **4.1.2.c) La couche muqueuse**

La couche de mucus est la plus profonde du film lacrymal. Elle adhère étroitement aux cellules épithéliales sous-jacentes. Son épaisseur varie de 0,8  $\mu\text{m}$  en avant de la cornée à 1,4  $\mu\text{m}$  en avant de la conjonctive pour ce qui est de la portion directement au contact des cellules cornéoconjonctivales. Cette couche muqueuse est en effet combinée au niveau aqueux pour sa plus grande partie, constituant ainsi un gel de mucines qui rend hydrophiles les membranes des cellules épithéliales conjonctivales et cornéennes naturellement hydrophobes. Les mucines membranaires sont les principales composantes du glycocalyx et sont particulièrement exprimées au niveau des villosités des cellules. Les mucines membranaires comme les mucines sécrétées sont anormales dans les affections de la surface oculaire. Les mucines permettent d'assurer l'ancrage du film lacrymal à la surface des cellules cornéennes

et conjonctivales. Cet ancrage passe donc par la relation entre mucines membranaires et mucines libres diluées dans le film lacrymal. Dans les larmes, les chaînes hydrocarbonées des mucines améliorent l'hydratation et la lubrification de la surface oculaire: les mucines s'organisent en gels grâce à des domaines riches en cystéine. Elles favorisent aussi l'élimination des germes pathogènes à la surface cornéenne. Au niveau du glycocalyx, les chaînes hydrocarbonées muciniques jouent également un rôle primordial. Elles participent à la rigidité des chaînes glycoprotéiques membranaires. Elles diminuent les possibilités d'adhésion des germes à la surface de l'épithélium. Ces mécanismes protecteurs sont propres aux mucines et indépendants de facteurs liés aux germes et à leur virulence. La couche muqueuse est organisée sous forme d'un niveau de concentration croissante de la superficie vers la profondeur. Les mucines se retrouvent soit sous forme libre, soit sous forme membranaire. La couche muqueuse profonde contribue à la formation du glycocalyx. Les trois couches participent toutes aux principales fonctions de défenses du film lacrymal.

**Figure 1 : Organisation du film lacrymal en différents niveaux (modifié d'après Butovitch) (11)**



L'œil ouvert est soumis à un stress par évaporation mais est protégé par des mécanismes d'homéostasie. Une perturbation de cette homéostasie aboutit à la sécheresse oculaire dont les causes possibles sont multiples, et parfois intriquées. La classification étiologique de base oppose l'insuffisance de sécrétion à l'hyperévaporation. L'inflammation et la composante neurogène constituent des acteurs importants.

#### **4.2) Instabilité du film lacrymal**

La stabilité du film lacrymal dépend en grande partie de la qualité des lipides de surface (15). L'épaisseur de la couche lipidique du film lacrymal influence le temps de rupture du film lacrymal (break-up time, BUT), spontané (non invasive BUT) ou mesuré avec de la fluorescéine. Cependant, il n'y a pas une corrélation parfaite, les zones de rupture ne se situant pas toujours au niveau de la couche de lipides la plus fine (16). Les lipides produits par les glandes de Meibomius semblent particulièrement efficaces pour maintenir la stabilité du film lacrymal et réduire l'évaporation (17). Le rôle des mucines dans la stabilité du film lacrymal a aussi été mis en évidence, agissant comme agents mouillants (18). Ils favorisent l'adhérence du complexe aqueux lacrymal à la surface des cellules épithéliales cornéennes. L'instabilité lacrymale constitue un mécanisme causal à part entière de sécheresse oculaire. Elle entraîne une évaporation accrue de la composante aqueuse du film lacrymal.

L'instabilité du film lacrymal peut apparaître sans survenue préalable d'une hyperosmolarité lacrymale. Dans ce cas, une rupture précoce du film lacrymal est la source principale de l'hyperosmolarité du film lacrymal apparaissant, au début, localement au niveau du site de rupture puis augmentant en intensité, pouvant être détectée à un certain moment dans des échantillons des larmes du ménisque. Ceci représente une forme de sécheresse oculaire liée à la surface oculaire de la forme évaporative.

Dans la forme évaporative, lié à une dysfonction des glandes de Meibomius (DGM), l'hyperosmolarité des larmes résulte d'une déficience de la couche lipidique du film lacrymal. Dans la déficience aqueuse, l'apparition d'une rupture précoce au cours de l'évolution de la maladie peut ajouter une cause d'évaporation secondaire au syndrome sec. Il existe différentes causes de déficience aqueuse. La déficience aqueuse peut résulter du blocage du signal sensoriel vers la glande lacrymale qui est essentiel pour maintenir l'homéostasie osmolaire.



Une anesthésie locale bilatérale peut provoquer à la fois une diminution de la sécrétion des larmes et de la fréquence des clignements.

La notion de temps de rupture du film lacrymal est à corrélérer à la fréquence des battements palpébraux, considérée comme normale lorsque les clignements palpébraux surviennent avant la rupture du film lacrymal. L'instabilité du film lacrymal augmente l'osmolarité de la surface oculaire exposée à l'air. Elle associe lésions épithéliales, perturbation des glycocalyx et perte en cellules à mucus (19).

Une sécheresse oculaire due à un blocage réflexe peut être provoqué par un abus chronique d'anesthésiques locaux, des lésions du trijumeau et une chirurgie réfractive. L'apport des sécrétions aqueuses peut également être limité en raison d'une obstruction des canaux lacrymaux, qui peut survenir dans n'importe quelle forme de maladie cicatricielle de la conjonctive (trachome, érythème polymorphe, une réaction du greffon contre l'hôte ou des brûlures d'origine chimique). De nombreux médicaments à usage systémique tels que les antihistaminiques, les bêtabloquants, les antispasmodiques, les diurétiques et certains psychotropes, peuvent entraîner une diminution de la sécrétion lacrymale et constituent des facteurs de risque pour la sécheresse oculaire.

La pilocarpine et le timolol, des médicaments anti-glaucome, ont également des effets directs sur les cellules épithéliales des glandes de Meibomius humaines qui peuvent influencer la morphologie, la survie et/ou la capacité de prolifération de celles-ci et peuvent induire un DGM.

Dans le monde occidental, la cause la plus fréquente de déficience aqueuse est une infiltration inflammatoire des glandes lacrymales, que l'on rencontre le plus dans des maladies auto-immunes comme la sécheresse lié au syndrome de Sjogren et, avec une intensité moindre dans la sécheresse non lié au syndrome de Sjögren.

L'inflammation provoque à la fois un dysfonctionnement des cellules épithéliales acineuses et canaliculaires et/ou une destruction et un blocage neurosécrétoire potentiellement réversibles. Les anticorps circulants anti-récepteurs muscariniques, M3, peuvent également provoquer un blocage du récepteur. L'inflammation est favorisée par des taux faibles d'androgènes tissulaires. Une lésion épithéliale et un glycocalyx déficient, une perte de volume lacrymal et des mucines des cellules caliciformes, conduisent à une augmentation des lésions par frottement et des symptômes en lien avec les frottements. L'hyperosmolarité des larmes et les lésions épithéliales dues à la sécheresse oculaire stimulent les terminaisons nerveuses cornéennes, provoquant des symptômes de gêne, une augmentation de la fréquence des

clignements et potentiellement, une augmentation réflexe, compensatoire, de la sécrétion des larmes. Cette sécrétion compensatoire est plus probable dans la forme évaporative, dans lequel la fonction des glandes lacrymales est potentiellement normale.

#### **4. 3) Hyperosmolarité**

L'hyperosmolarité des larmes est considérée comme un mécanisme central causant ou favorisant une inflammation de la surface oculaire.

Ce phénomène biologique réduit le volume cellulaire et augmente la concentration en solutés, ceci étant à l'origine d'un stress oxydant et de dommages irréversibles sur l'ADN conduisant à la mort cellulaire (20). L'hyperosmolarité entraîne une cascade de réactions inflammatoires au sein des cellules épithéliales impliquant la voie des MAP kinases et de NF- $\kappa$ B (21) avec la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\alpha$ , IL- 1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  et métalloprotéinases, en particulier MMP-9) qui activent et recrutent des cellules inflammatoires au niveau de la surface oculaire (22). Ces médiateurs, associés à l'hyperosmolarité lacrymale elle-même, semblent provoquer la perte des cellules caliciformes et des cellules épithéliales et entraîner des lésions du glycocalyx épithélial. Des médiateurs inflammatoires provenant des lymphocytes T activés et recrutés au niveau de la surface oculaire, renforcent les lésions.

Le résultat est l'épithéliopathie ponctuée caractéristique de la sécheresse oculaire et une instabilité du film lacrymal qui conduit, à une rupture précoce de celui-ci. Cette rupture amplifie l'hyperosmolarité lacrymale et complète les événements du cercle vicieux qui conduisent aux lésions de la surface oculaire. Enfin, ces phénomènes semblent être à l'origine de l'auto-entretien de la maladie.

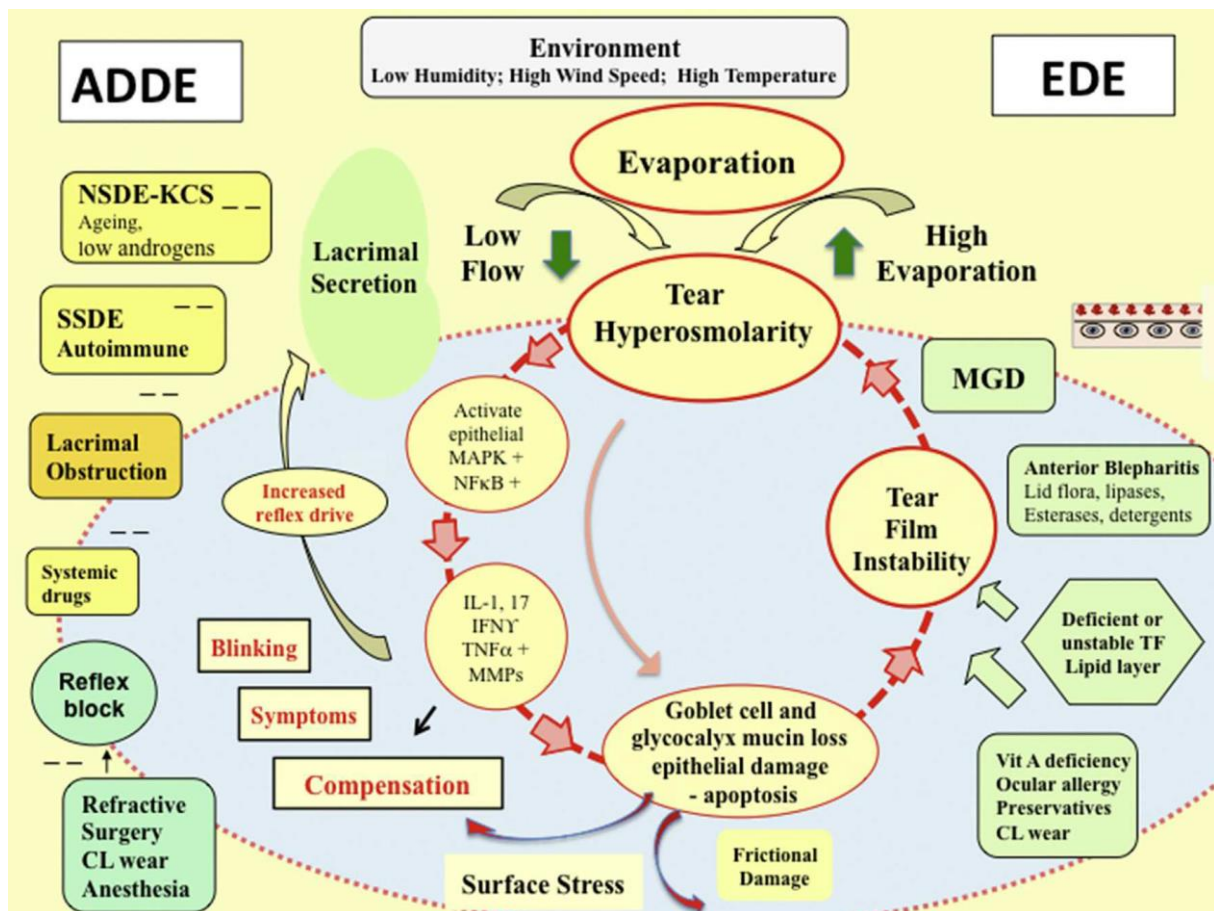
L'hyperosmolarité est la conséquence de l'évaporation de l'eau contenue dans le film lacrymal exposé à l'air dans des situations d'insuffisance de sécrétion et/ou d'une évaporation excessive (23). L'épaisseur du film lacrymal est l'objet de variations importantes, en fonction de l'environnement et du clignement.

Aux stades débutants de la sécheresse oculaire, les lésions causées par l'inflammation, l'hyperosmolarité et les stress mécaniques provoquent une stimulation réflexe du nerf trijumeau. L'activité réflexe du nerf trijumeau augmente la fréquence des clignements palpébraux et le flux de sécrétion lacrymale. L'hyperosmolarité est donc compensée par une augmentation de sécrétion et de clignements. Ceci, pourrait expliquer l'augmentation lors du test de Schirmer chez les patients avec dysfonctionnement meibomien (24). Cependant, cette

augmentation de sécrétion lacrymale aurait des conséquences, notamment la libération de médiateurs inflammatoires (25) et un épuisement des glandes lacrymales (26)

Dans la déficience aqueuse, l'hyperosmolarité des larmes résulte de la diminution de la sécrétion lacrymale, dans des conditions d'évaporation normales de l'oeil. Dans la forme évaporative, l'hyperosmolarité des larmes est due à l'évaporation excessive en présence de glandes lacrymales fonctionnant normalement.

**Figure 2 :** Le cercle vicieux de la sécheresse oculaire (Source DEWS 2 (27))



Légende :

EDE = Evaporative dry eye = sécheresse évaporative

ADDE = Aqueous deficient dry eye = sécheresse par déficit sécrétoire

CL = Contact lens = lentilles de contact / MGD = Meibomian Gland Dysfunction

SSDE = Sjögren Syndrome Dry Eye / NSDE = Non-Sjögren Syndrome

#### **4.4) Régulation hormonale de l'activité de la glande lacrymale principale et des glandes de Meibomius**

##### **4.4.1) Glande lacrymale et androgènes**

La glande lacrymale principale exprime les récepteurs aux hormones sexuelles, en particulier aux androgènes, ainsi que la 5 $\alpha$ -réductase, enzyme clé du métabolisme des androgènes. Les androgènes modulent l'anatomie de la glande lacrymale principale et sont nécessaires au maintien de ses activités métabolique et sécrétrice (28).

##### **4.4.2) Glandes de Meibomius et hormones**

En tant que glandes sébacées, l'activité sécrétrice des glandes de Meibomius est régulée par les hormones sexuelles (29). Une déficience en androgènes, en cas de traitement anti-androgénique par exemple, conduit à une atteinte morphologique des glandes de Meibomius, associée à une perte de la qualité et de la quantité de leurs sécrétions lipidiques (30).

##### **4.4.3) Conséquences pratiques des modifications du statut hormonal**

L'influence des hormones dans la sécrétion lacrymale est bien attestée, avec des taux de syndromes secs plus élevés chez les femmes que chez les hommes, et par le fait que la grande majorité des patients atteints de syndrome de Sjögren sont des femmes (31,32). Les femmes étant plus sensibles aux problèmes de sécheresse oculaire que les hommes, les œstrogènes ont été longtemps considérés comme les hormones clés dans la régulation de l'activité des glandes lacrymales. Il est maintenant admis que ce sont les androgènes qui participent de manière primordiale à cette régulation (25). Les effets du traitement hormonal substitutif ont fait l'objet d'une littérature abondante avec de nombreux résultats contradictoires : certains auteurs rapportent une amélioration des signes de sécheresse sous traitement hormonal substitutif (33), alors que d'autres ne retrouvent aucun effet (34).

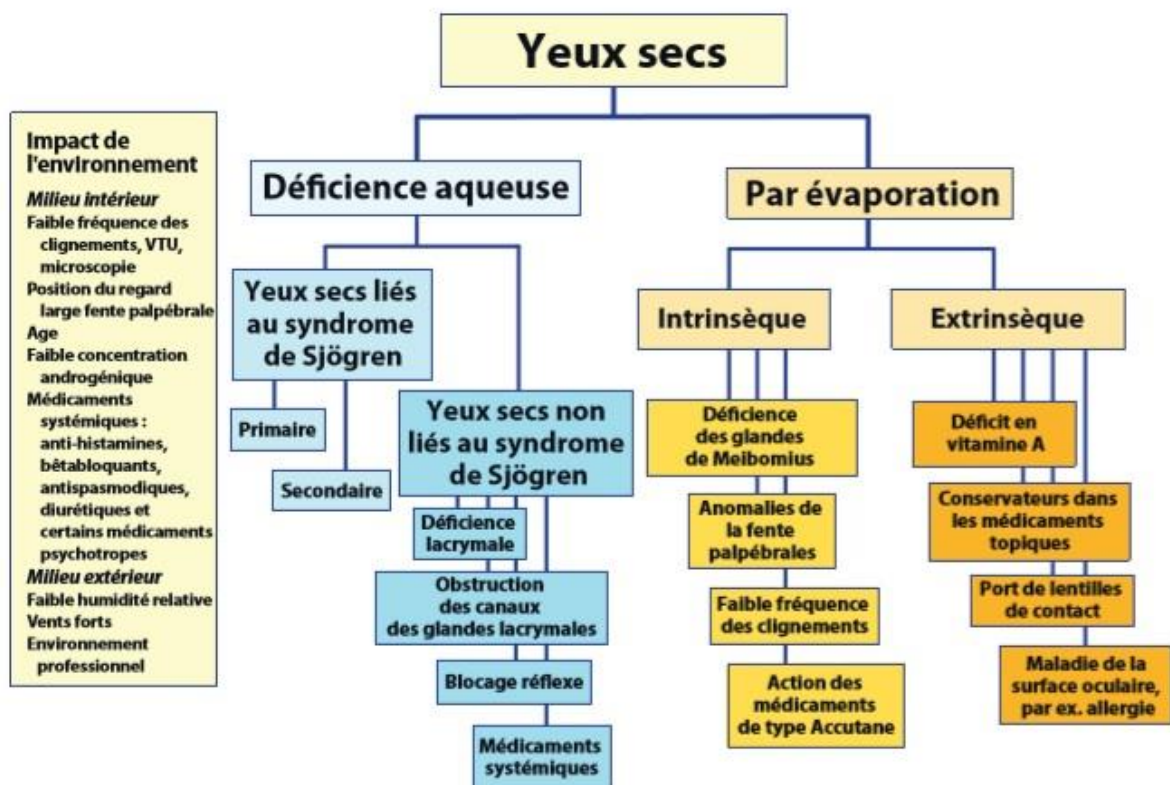
## 5) Classification de la sécheresse

Le système de classification présenté dans le rapport du DEWS comporte deux catégories principales, par déficience aqueuse et évaporative.

On distingue classiquement les sécheresses évaporatives et par déficit de sécrétion bien qu'il existe un continuum entre ces deux formes. En effet, la coexistence des déficiences à la fois pour la quantité et la qualité des larmes n'est pas rare en raison de la nature cyclique, auto-entretenu de la sécheresse oculaire. Une fois qu'un individu s'engage dans le « cercle vicieux », quel qu'en soit le point de départ, l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal ainsi que l'inflammation qui s'ensuivent entraînent souvent des changements dommageables supplémentaires, estompant alors la distinction entre les étiologies sous-jacentes des formes par déficience aqueuse et évaporative (27).

La déficience aqueuse correspond à des troubles affectant les glandes lacrymales, alors que la sécheresse oculaire évaporative est plutôt associée à des troubles liés aux paupières (par exemple DGM et anomalies du clignement) ou à la surface oculaire (comme les maladies liées à la mucine ou aux lentilles de contact).

**Figure 3 : Principales étiologies de la sécheresse oculaire (Traduit du DEWS (1))**



## **5.1) Sécheresses oculaires par déficience aqueuse**

### **5.1.1) Syndrome de Gougerot-Sjögren**

Il s'agit d'une maladie inflammatoire auto-immune, chronique ciblant les glandes exocrines. C'est la plus fréquente des maladies inflammatoires rhumatoïdes, avec une prévalence allant jusqu'à 4,8 % en fonction des études (35). Les femmes sont plus souvent atteintes avec un ratio de neuf pour un. La maladie peut survenir à tout âge, mais c'est le plus souvent vers 45-50 ans qu'apparaissent les premiers symptômes. Les causes de la maladie sont encore incertaines, avec de probables origines génétiques, environnementales et hormonales. Les glandes lacrymales et salivaires sont infiltrées par des lymphocytes T, entraînant une mort des cellules des canaux excréteurs et des acini séreux. L'hyposécrétion résultant de la destruction des glandes explique le tableau clinique typique de xérophtalmie et de xérostomie présenté par ces patients. Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est considéré comme primitif lorsqu'il est isolé, et secondaire lorsqu'on le retrouve associé à d'autres maladies auto-immunes.

Il existe une triade clinique, associant kératoconjonctivite sèche, xérostomie et atteinte articulaire. L'atteinte clinique de la cornée est plus importante au niveau de la fente interpalpebrale, avec la présence d'une kératite ponctuée superficielle, parfois dense et dont les points peuvent être confluents. La présence de filaments muqueux est évocatrice et constitue un critère de sévérité.

Les critères diagnostiques établis en 2002 par l'American-European Consensus Group (AECG) ont été révisés en 2012 par la Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (36), où 2 critères sur 3 permettent de poser le diagnostic. Aucun test de laboratoire ne suffit à poser le diagnostic. Il existe une combinaison d'éléments évocateurs :

- élévation de la vitesse de sédimentation
- anémie normocytaire normochrome, leucopénie et hypergammaglobulinémie polyclonale.

Des auto-anticorps sont présents, dans la majorité des cas anti-Ro/SS-A et anti-La/SS-B pour le syndrome primaire, mais également le facteur rhumatoïde et les anticorps antinucléaires en cas de syndrome secondaire.

Le rôle diagnostique de l’histopathologie des glandes salivaires accessoires est toujours considéré comme gold standard. La distinction entre formes primaires et secondaires serait purement biologique, sans variation sur le plan clinique. Les principales connectivites associées sont le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde (35). En plus de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux disséminé, la périartérite noueuse, la maladie de Wegener, la sclérodermie systémique, la sclérose biliaire primitive peuvent aussi être des causes de SGS secondaire (37). Certaines infections pourraient également jouer un rôle dans la survenue d’une maladie de Sjögren, telles que le virus d’Epstein-Barr, le cytomégalovirus, l’Helicobacter pylori pour les plus connues (38). La gravité de la maladie est liée à l’atteinte extraglandulaire et semble liée à une prévalence accrue de lymphomes non hodgkinien (risque multiplié par 40 environ).

**Tableau 1 : Critères diagnostiques de la maladie de Gougerot-Sjögren (39)**

Signes oculaires	Kératoconjonctivite avec un score de coloration $\geq 3$ sur 5, selon Whitcher et al. (39) (en utilisant de préférence la fluorescéine ou le vert de lissamine ; le temps de rupture du film lacrymal ainsi que le test de Schirmer peuvent tout de même être employés).  Sont exclus les patients utilisant des collyres pour le glaucome et/ou ayant subi une intervention chirurgicale sur la cornée ou les paupières
Biopsie des glandes salivaires accessoires	Sialadénite focale lymphocytaire avec un score $\geq 1$  Le caractère focal est défini par la concentration en lymphocytes $\geq 50$ pour 4 mm <sup>2</sup> de tissu glandulaire en comparaison aux acini muqueux normaux
Auto-anticorps	Présence dans le sang d’anticorps anti-SS-A/ Ro et/ou anti-SS-B/ La (ou facteur rhumatoïde et/ou anticorps antinucléaire [ANCA] $\geq 1:320$ )
Critères d’exclusion	Radiothérapie tête–cou, hépatite C, sida, sarcoïdose, amylose, greffon contre l’hôte, maladies liées à IgG4

### **5.1.2) Obstruction des canaux excréteurs des glandes lacrymales**

L'obstruction des canaux et du conduit principal des glandes lacrymales peut induire une sécheresse lacrymale par hyposécrétion.

Le trachome est une kératoconjonctivite causée par *Chlamydiae trachomatis* dont les séquelles cicatricielles sur la conjonctive tarsale supérieure entraînent un trichiasis et une obstruction des glandes de Meibomius (40). La sécheresse est une conséquence de cet état auquel se surajoutent une obstruction des canaux lacrymaux, une malposition palpébrale et un déficit de la couche lipidique du film lacrymal.

La pemphigoïde des membranes muqueuses ou pemphigoïde cicatricielle est une dermatose des muqueuses marquée par une éruption bulleuse avec formation ultérieure de cicatrices. Histologiquement, des dépôts d'immunoglobuline G, d'IgA et/ou de C3 sont présents sur la membrane basale épidermique (41). La sécheresse est la conséquence de l'obstruction lacrymale, du dysfonctionnement meibomien cicatriciel et des remaniements palpébraux. Les cicatrices séquellaires peuvent entraîner une sécheresse oculaire de la même façon que la pemphigoïde cicatricielle. Enfin, les brûlures chimiques et thermiques diffuses peuvent induire des cicatrices obturant le conduit lacrymal, provoquant une sécheresse par insuffisance de sécrétion (42).

### **5.1.3) Déficiences fonctionnelles des glandes lacrymales**

Une cause principale semble être liée à l'âge. Il a été montré un lien significatif entre le vieillissement et l'osmolarité, le volume et l'évaporation des larmes (43). Il est admis que des anomalies des conduits lacrymaux sont plus présentes dans les populations âgées (44). Les infiltrats lymphocytaires touchant les glandes lacrymales sont similaires aux anomalies retrouvées en cas de SGS débutant. Cette fibrose progressive des canaux lacrymaux, pouvant aller jusqu'à l'atrophie, serait la conséquence d'épisodes de conjonctivites répétées ou d'inflammations infracliniques.

L'alacrymie congénitale est une cause rare de sécheresse par hyposécrétion. D'origine génétique, elle regroupe différentes formes associées ou non à des malformations.

Une infiltration des glandes lacrymales peut être responsable d'une hyposécrétion, visible dans certaines pathologies acquises comme les lymphomes (45), ou le syndrome



d'immunodéficience acquise, avec une prédominance de lymphocytes T CD8 infiltrés dans les glandes lacrymales (46). Enfin, il existe des causes traumatiques et iatrogènes (exérèse de la glande lacrymale...)

#### **5.1.4) Iatrogénie des traitements systémiques**

De nombreux médicaments pris par voie systémique agissent sur l'inhibition du réflexe sensitivomoteur (47), avec pour résultante une sécheresse par hyposécrétion lacrymale. Les principales classes thérapeutiques de médicaments systémiques sont résumées dans le tableau 2.

**Tableau 2: Principales classes médicamenteuses susceptibles de causer une sécheresse oculaire par hyposécrétion**

Antidépresseurs	Rétinoïdes +++	Antihypertenseurs	Anxiolytiques +++
Opiacés	Quinines	Antimuscariniques	Diurétiques ++
Sédatifs	Anti- arythmiques	Anti- androgènes	Anticholinergiques
Antiviraux	Antiémétiques	Antihistaminiques	Antipyrétiques
Antalgiques	Antiparkinsoniens	Antipsychotiques	Bronchodilatateurs
Hypnotiques	Agents chélateurs	Chimiothérapies	Décongestionnants

### **5.1.5) Blocage du réflexe sensitivo-moteur**

#### **a) Hypoesthésie cornéenne**

La sensibilité cornéenne peut être évaluée de manière qualitative et quantitative. L'instrument de référence est l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet. Il permet une mesure quantitative de la sensibilité grâce à l'application d'un fil de nylon de 0 à 6 cm de long, sur la surface cornéenne. Plus la sensibilité est retrouvée avec un fil de nylon long, meilleure est la sensibilité, car la force appliquée est alors plus faible, et inversement.

Cependant, le plus souvent, la sensibilité cornéenne est évaluée de manière qualitative, peu précise, par l'étude bilatérale du ressenti du patient en touchant sa cornée avec un morceau de coton.

Il existe un réflexe sensitif lorsque les yeux sont ouverts provenant de la surface oculaire exposée à l'air. Une réduction de l'arc réflexe de la surface oculaire peut provoquer une sécheresse par deux mécanismes, premièrement en réduisant la sécrétion lacrymale réflexe et deuxièmement en réduisant la fréquence des clignements, augmentant ainsi l'hyperévaporation (26,48). De plus, l'anesthésie cornéenne topique entraîne une réduction des clignements et de la production de larmes (49)

Les porteurs de lentilles de contact sont plus exposés aux problèmes de sécheresse oculaire. Une des causes est liée à la diminution de la sensibilité cornéenne provoquée par le port des lentilles (50). Le diabète a été identifié comme facteur de risque de sécheresse (51).

La kératite neurotrophique (KN) est une atteinte dégénérative chronique de l'épithélium cornéen, causée par le dysfonctionnement total ou partiel de l'innervation trigémينية (52). Même en l'absence de traumatisme, une kératite ponctuée superficielle peut apparaître puis évoluer vers une ulcération épithéliale, puis vers un ulcère stromal et finalement vers la perforation cornéenne.

Les signes fonctionnels de la KN associent une baisse de l'acuité visuelle, une hyperhémie conjonctivale modérée, un larmoiement et une douleur absente ou modérée. La kératite neurotrophique évolue selon trois stades de gravité croissante décrits par Mackie et al (53).

**Tableau 3 : Classification de la KN selon Mackie et al (53)**

Stade 1 :	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hyperhémie conjonctivale</li><li>- Diminution du temps de rupture du film lacrymal ou BUT</li><li>- Kératite ponctuée superficielle</li></ul>
Stade 2 :	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ulcération épithéliale persistante à bord arrondi ou ovalaire</li><li>- Entourée d'une zone de fragilité épithéliale</li><li>- Œdème stromal</li><li>- Tyndall cellulaire et protéique en chambre antérieure</li><li>- Épaississement des bords de l'ulcère qui peuvent s'enrouler</li></ul>
Stade 3 :	<ul style="list-style-type: none"><li>- Lyse stromale</li><li>- Perforation possible</li><li>- Néovascularisation</li></ul>

Les étiologies de la KN sont:

- Locales
  - Post-infectieux après kératite zostérienne, varicelleuse, ou herpétique.
  - Après administration de certains collyres: abus d'anesthésiques locaux, collyres AINS, collyres conservés...
  - Après chirurgies oculaires: LASIK, kératoplasties, chirurgies vitréorétiniennes, photocoagulation rétinienne.
  - Post brûlure oculaire ou toute autre inflammation ou traumatisme chronique de l'épithélium cornéen
  - Ulcère neurotrophique après irradiation du massif facial (protonthérapie, curiethérapie, radiothérapie externe)

- Intracrâniennes
  - Atteinte de la cinquième paire crânienne congénitale ou secondaire à un anévrisme, un traumatisme chirurgical ou non, une étiologie tumorale
  
- Générales
  - Diabète
  - Déficit en vitamine A

La cause la plus fréquente d'hypoesthésie ou d'anesthésie cornéenne est représentée par les séquelles d'infections cornéennes herpétiques ou zostériennes. Puis, viennent les lésions tumorales ou atteintes post-chirurgicales de la cinquième paire crânienne.

Les collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne doivent pas ou doivent être utilisés avec une extrême prudence chez des patients présentant des facteurs de risques locaux ou généraux de souffrance de la surface oculaire. De plus, il faut suspendre le traitement par AINS en collyre quand sont observées des complications cornéennes en période post-opératoire.

Le traitement de la kératite neurotrophique est souvent difficile. Tout d'abord, il faut éviter tout collyre toxique pour la surface oculaire.

### **b) Blocage du réflexe moteur**

Les lésions du nerf crânien VII (facial) impliquant la portion appelée nerf intermédiaire induisent une sécheresse oculaire par perte de la fonction sécrétoire motrice de la glande lacrymale. Le nerf intermédiaire porte les fibres nerveuses post-ganglionnaires et parasympathiques aboutissant à la glande lacrymale. La sécheresse oculaire est liée au déficit de sécrétion lacrymale associé à la fermeture palpébrale incomplète.

## **5.2) Sécheresses oculaires par évaporation**

### **5.2.1) Déficit en vitamine A**

Il est causé par une malnutrition, une malabsorption intestinale, un alcoolisme chronique ou un régime alimentaire très dissocié. Les symptômes associent une irritation oculaire à une cécité nocturne.

La sécheresse oculaire est inter-palpébrale. Il existe des plaques d'épithélium kératinisé (tâches de Bitot). Le tableau peut aller jusqu'à l'ulcère épithélial et la fonte stromale. Le traitement consiste en une supplémentation vitaminique A orale ou intra-musculaire.

Le déficit en vitamine A est responsable de sécheresse oculaire par deux mécanismes distincts. La vitamine A est essentielle pour le développement des cellules à mucus et l'expression des mucines à la base du glycocalyx.

Dans la xérophtalmie, où il existe un déficit en vitamine A, le film lacrymal est très instable avec un temps de rupture très réduit. Il a été montré également que les patients avec un déficit en vitamine A avaient des acini lacrymaux endommagés, exposant également à une sécheresse oculaire par insuffisance de sécrétion (54).

### **5.2.2) Dysfonction des glandes de Meibomius**

Il s'agit d'une anomalie chronique, diffuse des glandes de Meibomius, caractérisée communément par une obstruction des canaux terminaux et/ou des changements en termes de qualité et de quantité des sécrétions glandulaires.

Il s'agit de la cause la plus fréquente de sécheresse oculaire par hyperévaporation (55), mais elle joue aussi un rôle dans les sécheresses par hyposécrétion. De façon générale, la prévalence des DGM serait très élevée, variant de 20 à 60 % de la population selon les études et leur localisation géographique (56).

Il existe deux formes de DGM classées en fonction de la sécrétion des glandes : faible et haute délivrance. Les dysfonctionnements par faible délivrance sont les formes de DGM avec

hyposécrétion et obstruction des glandes (forme la plus fréquente). L'obstruction des glandes est provoquée par une hyperkératinisation du conduit principal de la glande (56) évoluant vers l'atrophie progressive des glandes obstruées. Les formes avec hypersécrétion sont secondaires aux pathologies dermatologiques telles que la rosacée et la dermite séborrhéique. Les lipides produits par les glandes de Meibomius altérées diminuent la qualité du film lacrymal en modifiant sa composition.

L'atteinte palpébrale est une cause d'inflammation locale, faisant intervenir des facteurs microbiens et parasitaires, mais aussi de déficit lipidique quantitatif et/ou qualitatif.

Les causes de DGM sont multiples. La dysfonction peut être primaire ou secondaire. Initialement décrite chez les porteurs de lentilles de contact, elle est aussi présente chez les patients après chirurgie réfractive par LASIK. Le rôle des médicaments dans la DGM n'a pas été spécifiquement étudié en dehors de l'isotrétinoïne qui entraîne une diminution de la densité des acini séreux associée à une réduction du volume et une augmentation de la viscosité du meibum.

### **5.3) Autres pathologies**

#### **5.3.1) Maladie du greffon contre l'hôte (GVH)**

La GVH résulte d'un conflit immunitaire provoqué par des cellules immunocompétentes résiduelles provenant des cellules souches hématopoïétiques allogéniques du donneur. La complication oculaire essentielle est la sécheresse oculaire survenant au stade chronique de la maladie. Elle peut perturber très sévèrement la qualité de vie du patient, et être responsable de complications cornéennes parfois cécitantes. Le traitement de cette sécheresse oculaire est souvent très décevant.

La GVH dans sa forme chronique est la première cause de morbidité à long terme et de mortalité après transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Les complications oculaires de la GVH chronique sont fréquentes et parfois graves.

L'incidence de la GVH est élevée, la maladie survenant avec un degré variable dans la moitié des cas après transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Le pronostic de la GVH

est très sévère, de nombreux patients décédant soit de complications de la maladie, soit des effets secondaires de la chimiothérapie immunosuppressive.

L'incidence de la forme chronique est très élevée, d'environ 50 %.

### **5.3.1b) Physiopathologie de la GVH**

La physiopathologie est complexe avec de nombreuses inconnues. Elle fait intervenir des mécanismes immunitaires impliquant les lymphocytes B et T du donneur et des autres cellules dans un réseau d'interactions (57). Une communauté d'identité HLA entre patient et donneur n'empêche pas toujours la maladie de se déclarer à cause de différences génétiques en dehors des loci HLA ou d'antigènes d'histocompatibilité mineurs.

Trois conditions sont nécessaires pour développer une GVH :

- la greffe contient des cellules immunocompétentes ;
- l'hôte possède de nombreux iso-antigènes manquants chez le donneur ;
- l'hôte ne peut développer une réponse immune efficace.

### **5.3.1c) Cliniquement**

Elle comporte une forme classique, survenant 20 jours après la greffe, et est caractérisée par une éruption cutanée papulomaculaire érythémateuse avec prurit et sensation de coup de soleil. Les atteintes viscérales intéressent essentiellement les intestins sous la forme de diarrhées douloureuses et le foie avec une hépatite cholestatique. Les complications de la GVH aiguë sont les hémorragies, les infections (bactériennes, mycosiques, virales : herpétiques, pneumopathie interstitielle à cytomégalovirus) et les effets secondaires de la chimiothérapie.

La phase chronique se manifeste après greffe de moelle allogénique, soit après une phase de rémission de la maladie aiguë, soit dans la continuité de la phase aiguë mal contrôlée. Le diagnostic de la GVH est en général facile cliniquement.

La présentation de la maladie peut être très polymorphe avec une atteinte tissulaire isolée ou multisystémique. La biopsie peut parfois aider à distinguer les formes frontières entre GVH aiguë et chronique. Parmi les complications tardives figurent les infections dont notamment

celles à *Pneumocystis carinii* et le zona, et les cancers secondaires comme les carcinomes épidermoïdes. La mortalité à 10 ans après le début de la GVH chronique est de 60 %.

La complication oculaire qui caractérise la GVH aiguë est la conjonctivite. Elle survient environ 2 semaines après le début de la maladie. Elle serait de mauvais pronostic avec 90 % de mortalité si elle s'accompagne de chémosis, d'exsudation sérosanguine, de pseudo-membranes et/ou de désépithélialisation cornéenne. 12 % des patients avec GVH aiguë développent une conjonctivite de ce type (58).

Les signes oculaires au cours de la GVH chronique sont en rapport avec l'atteinte de la conjonctive et de la glande lacrymale. 11% des patients développent une conjonctivite chronique qui peut se compliquer de fibrose comme dans la pemphigoïde cicatricielle (58). La conjonctivite s'accompagne souvent d'une atteinte systémique.

Des lésions palpébrales sont possibles à type de poliose, madarose, lagophtalmie et entropion.

L'atteinte inflammatoire des glandes lacrymales survient au cours de la GVH aiguë et chronique. Elle est responsable d'une sécheresse oculaire quasi irréversible qui est aggravée par une éventuelle fibrose conjonctivale. Sa survenue précoce est un facteur de mauvais pronostic visuel car la sécheresse oculaire est souvent majeure et les complications cornéennes inévitables et sévères : kératite filamenteuse, kératopathie superficielle ponctuée, ulcères cornéens, fonte cornéenne aboutissant à la perforation. Environ la moitié des patients avec GVH chronique développent une sécheresse oculaire similaire à celle du syndrome de Gougerot- Sjögren. Des sclérites antérieures et postérieures ont aussi été décrites (59).

Une cataracte peut apparaître liée à une corticothérapie ou à l'irradiation corporelle. Des infections oculaires favorisées par l'immunodépression médicamenteuse induite : endophtalmie fongique en particulier à *Candida albicans*, rarement dans la période immédiate suivant la greffe. Tardivement et dans moins de 0,5 % des cas peuvent survenir une rétinite virale à *Herpes zoster virus* ou à cytomégalovirus et une rétinite toxoplasmique

Le traitement prophylactique de la GVH aiguë comprend principalement les inhibiteurs de la calcineurine dont la ciclosporine et l'élimination des lymphocytes de la moelle du donneur par séparation mécanique ou sérum anti-lymphocytaire.



Le traitement curatif de la GVH aigue repose sur la prednisone et la ciclosporine dont il faut augmenter les doses dans les formes résistantes. Les associations avec l'azathioprine, le mycophénolate mofétil et la thalidomide ont été essayées avec des résultats variables.

Le traitement préventif de la GVH chronique n'existe quasiment pas. Seules les globulines antithymocytes diminueraient l'incidence et la sévérité de la maladie (57). Le rituximab semble aussi prometteur (60). De nombreux progrès ont été néanmoins réalisés dans la prise en charge globale des patients pour les soulager de leur symptomatologie et prévenir les complications infectieuses plus particulièrement.

Le traitement curatif de la GVH chronique est décevant et repose sur la corticothérapie par voie orale dont la posologie peut être diminuée grâce à la ciclosporine.

Localement, l'inflammation oculaire peut être améliorée par une corticothérapie locale dont il faut surveiller les effets secondaires potentiels (61). La ciclosporine semble aussi apporter quelques bénéfices (62).

La sécheresse oculaire qui est la complication oculaire principale de la GVH chronique n'est pas bien soulagée par les collyres anti-inflammatoires.

Son traitement symptomatique repose sur les substituts des larmes, éventuellement le sérum autologue voire allogénique (63) et les bouchons lacrymaux. Une meibomite peut contribuer à l'oeil sec par excès d'évaporation des larmes et doit être traitée par des mesures d'hygiène des paupières avec compresses chaudes et massages, voire par antibiothérapie par voie orale avec des cyclines. Dans les formes avec complications cornéennes sévères, on peut avoir recours à la greffe de membrane amniotique, aux différentes variantes de greffes de cellules souches limbiques, au recouvrement conjonctival, à la tarsorrhaphie et à la greffe de cornée. Récemment, les nouveaux verres scléaux permettent de prévenir ces complications cornéennes tout en améliorant significativement le confort oculaire et la vision (64).

### **5.3.2) Pemphigoïde oculaire cicatricielle (POC)**

La POC est une maladie auto-immune chronique caractérisée par une inflammation progressive fibrosante de la conjonctive (65–67). Elle appartient à un groupe hétérogène de maladies inflammatoires chroniques souvent associées à des atteintes systémiques, à des atteintes de la peau et d'autres muqueuses mettant en jeu parfois le pronostic vital. La POC est une maladie rare dont l'incidence est difficile à établir avec précision (66). L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans avec des extrêmes allant de 30 à 90 ans (65,67). Aucune prédilection raciale ou géographique n'a encore été rapportée (65,68).

La maladie est potentiellement cécitante par ses lésions cornéennes. Un diagnostic précoce améliore le pronostic. L'objectif étant de traiter avant le processus de fibrose initié.

La pathogénie de la POC reste encore imparfaitement connue, il est clair que cette maladie résulte d'une dysrégulation immunitaire et répond à un mécanisme d'hypersensibilité de type II.

Six auto-antigènes potentiels ont été identifiés au niveau de la membrane basale conjonctivale et de l'épiderme. La diversité de ces cibles de la membrane basale laisse penser que la POC représente en fait un ensemble de mécanismes physiopathogéniques dont la résultante anatomo-pathologique serait identique (66). Cependant l'auto-antigène de loin le plus important est la sous-unité  $\beta 4$  de l'intégrine  $\alpha 6\beta 4$  (69).

Le facteur déclenchant, chez un patient génétiquement prédisposé, peut-être un médicament ou un microbe.

La manifestation oculaire initiale de la POC est une conjonctivite unilatérale d'évolution chronique (66). Les symptômes consistent principalement en une irritation oculaire, une sensation de brûlure, un larmoiement, une sécrétion filamenteuse de mucus dans les culs-de-sac conjonctivaux, une rougeur conjonctivale et une kératopathie ponctuée superficielle irrégulière, mais très rarement des vésicules (65,66). Une bilatéralisation peut se produire. On peut diagnostiquer une fibrose sous-épithéliale sous forme de fines stries blanches au niveau des conjonctives tarsales inférieures et/ou supérieures (66).

Classification des stades évolutifs (67) :

- le stade I de la POC est caractérisé par la conjonctivite chronique avec fibrose sous-épithéliale visible sous la forme de stries blanches au niveau des conjonctives tarsales (66) ;
- le stade II correspond au comblement du fornix inférieur ;
- le stade III se distingue par la formation de symblépharons qui sont associés à divers degrés de kératopathie, néo-vascularisation cornéenne, trichiasis, dystichiasis, kératinisation des conjonctives palpébrales et déficience lacrymale ;
- le stade IV, terminal, est marqué par l'ankyloblépharon, un syndrome de sécheresse oculaire sévère et un xérosis

Environ la moitié des patients souffrant de POC ont ou auront une atteinte extra-oculaire (65). A l'interrogatoire, on peut ainsi retrouver une atteinte de la peau, du cuir chevelu, des muqueuses buccales et nasales, du pharynx, du larynx, de l'oesophage, du vagin, de l'urètre, et/ou de l'anus (66). La prise en charge de la maladie doit être alors multidisciplinaire. Si la fibrose dans certaines localisations peut ne pas évoluer, certaines lésions comme les ulcérations des muqueuses n'en sont pas moins très invalidantes.

Il est crucial d'établir avec certitude le diagnostic de POC afin de mettre en oeuvre le traitement pour préserver la vision. En immunofluorescence directe, la biopsie de la conjonctive atteinte doit mettre en évidence un élément pathognomonique pour le diagnostic de POC : le dépôt linéaire immun d'IgG, C3 et/ou IgA sur la membrane basale épithéliale (70). La présence simultanée d'IgG et IgA dans la membrane basale serait un élément associé à des formes plus sévères de la maladie (71). Il est de plus possible de détecter dans le sérum des anticorps circulants dirigés contre la membrane basale épithéliale de la conjonctive grâce à des tests radio-immunologiques très sensibles. Des anticorps circulants contre l'épithélium conjonctival ainsi que des anticorps anti-nucléaires sont aussi parfois retrouvés (72,73).

En revanche, une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic de POC ; en cas de forte présomption basée sur la clinique, les pièces de biopsie éventuellement répétées peuvent être traitées avec des techniques de marquage plus sensibles telles l'immunoperoxidase.

Le but final du traitement est de supprimer l'inflammation, et de guérir le patient en prévenant au mieux les séquelles cicatricielles (65). Le choix du traitement doit être adapté à la gravité et/ou au stade évolutif de la maladie et en fonction du nombre et du type de sites touchés.

Cependant les patients avec atteinte oculaire sont systématiquement considérés comme à « haut risque » et requièrent un traitement par voie systémique (68,70,74). Les traitements locaux à base de corticoïdes et de substituts des larmes sont totalement inefficaces pour ralentir la progression de la POC. Les collyres lubrifiants sans conservateurs, le sérum autologue et les bouchons lacrymaux soulagent les symptômes de sécheresse oculaire. Les injections sous-conjonctivales de corticoïdes peuvent être bénéfiques temporairement. Une hygiène des paupières et les autres traitements de la blépharite peuvent améliorer les signes fonctionnels. Les corticoïdes par voie systémique en monothérapie ne sont pas non plus indiqués. Ils n'assurent pas un contrôle stable de la maladie (66,67,75).

Les corticoïdes par voie systémique peuvent néanmoins être utilisés afin de juguler provisoirement l'inflammation, le temps que le traitement immunomodulateur systémique fasse son effet (67). La dapsonne par voie systémique constitue aussi un complément utile au début dans les formes graves (66,75,76). Le mycophénolate mofetil s'est également révélé très efficace en association avec les corticoïdes par voie générale dans des séries de cas (77–80). Les effets secondaires étaient de surcroît peu importants (77). L'azathioprine dans la POC a fait l'objet d'une évaluation par Saw et al. et le groupe d'étude de cohortes SITE. L'azathioprine permettait de contrôler la progression de la POC (81,82) avec un taux de succès inférieur à celui du mycophénolate mofetil et du méthotrexate, et des effets secondaires plus fréquents (74,83,84).

Le cyclophosphamide, un agent alkylant, est utilisé avec succès depuis quelques décennies dans le traitement des POC modérées à sévères (68). Il s'avère le plus efficace (environ 91 % de taux de succès) (83). L'étude de Thorne et al. a révélé que le cyclophosphamide associé aux corticoïdes par voie orale augmentait les chances de rémission oculaire dans la POC par un facteur de 8,5 par rapport à la dapsonne, les corticoïdes en monothérapie et les immunomodulateurs classiques (85). Ces bons chiffres ne justifient pas pour autant que tout patient reçoive du cyclophosphamide ; en effet, ce médicament n'est pas anodin et doit faire l'objet d'une surveillance toute particulière.

Les immunoglobulines par voie intraveineuse sont une autre option thérapeutique pour les patients répondant mal aux traitements conventionnels.

La chirurgie intervient pour traiter un trichiasis, un dystichiasis, un entropion ou une lagophtalmie, mais seulement après contrôle de l'inflammation depuis au moins 3 mois. Cette règle est fondamentale au risque de voir la chirurgie aggraver la POC.

Malheureusement, le pronostic est très imprévisible, les patients répondant de façon variable aux traitements. La rapidité de prise en charge est importante. En effet, le diagnostic est souvent fait à un stade avancé de la POC (III ou plus).

L'inflammation oculaire peut être jugulée dans la majorité des cas grâce à un traitement approprié, précoce et agressif. La fibrose cicatricielle peut constituer une complication significative quand elle entraîne des rétractions tissulaires.

En conclusion, la POC est une maladie chronique délétère qui peut compromettre gravement la vision si elle n'est pas traitée. Elle est insidieuse et a des implications systémiques. Les progrès récents ont aidé à une meilleure connaissance et prise en charge de la maladie.

## **6) Facteurs de risque et comorbidités de la sécheresse oculaire**

### **6.1) Facteurs endogènes**

#### **6.1.1) Age**

La prévalence de la sécheresse oculaire augmente avec l'âge avec plus de la moitié des sujets souffrant de sécheresse oculaire ont plus de 65 ans. Ceci est confirmé par les grandes études épidémiologiques de la sécheresse oculaire, la fréquence de la sécheresse est significativement liée au vieillissement de la population (86–88).

#### **6.1.2) Ethnie**

Les données de la Women's Health Study indiquent que la prévalence de symptômes sévères est probablement plus élevée chez les Latino-Américains et les Asiatiques par rapport aux Blancs (7). Les données de plusieurs études réalisées en Asie suggèrent une fréquence plus élevée de la sécheresse oculaire chez les asiatiques. Ainsi, dans la Henan Eye Study réalisée en 2010 en Chine (89), les symptômes de sécheresse oculaire étaient présents chez 50,1 % des sujets.

#### **6.1.3) Statut hormonal**

Le nombre de femmes touchées par la sécheresse oculaire est supérieur à celui des hommes (1). Le rôle des hormones sexuelles dans l'homéostasie de la surface oculaire a déjà été établi (90). Les androgènes régulent le développement, la différenciation et la synthèse des lipides

par les glandes de Meibomius. Le taux des hormones sexuelles diminue avec l'âge aussi bien chez l'homme que chez la femme (90). La diminution des hormones sexuelles avec l'âge s'associe à une augmentation de la sécheresse oculaire chez les hommes et les femmes (1). Le rôle de la prise de contraceptifs oraux dans la genèse de la sécheresse oculaire est controversé.

## **6.2) Facteurs exogènes**

### **6.2.1) Facteurs environnementaux**

Ils sont non négligeables. Ils comprennent les environnements artificiels faiblement humides, qu'ils soient chauffés ou climatisés, tels que les voyages en avion, le travail en bureau, ou encore les endroits avec une pollution intérieure ou des fumées. Plusieurs études épidémiologiques réalisées dans des environnements fermés et faiblement humides ont rapporté une exacerbation des plaintes d'irritation oculaire, telles que brûlure, sécheresse, picotement, et sensation d'avoir du sable dans les yeux (91,92). Dans ces conditions, la sécheresse oculaire est liée à l'augmentation de l'évaporation. Le travail en bureau conjugue souvent plusieurs conditions défavorables pour la surface oculaire : pollution intérieure, températures et taux d'humidité inadéquats, présence d'allergènes, et problèmes de ventilation et d'aération.

### **6.2.2) Environnement visuel**

L'utilisation prolongée d'écrans est caractérisée par un maintien de l'attention visuelle et une fixité du regard qui peuvent entraîner une asthénopie, des difficultés d'accommodation et une diminution de la fréquence des clignements. Selon Cardona et al. (93), le travail sur écran est statistiquement associé à une réduction de 30 à 50 % de la fréquence et de l'amplitude des clignements par rapport au niveau de base. L'ensemble de ces microtraumatismes répétés est responsable de ce qui est désigné comme un « syndrome visuel sur ordinateur » ou computer vision syndrome (CVS). Parmi tous les aspects du CVS, la sécheresse oculaire semble être une composante importante favorisant les symptômes rapportés (94).

### **6.2.3) Régime alimentaire**

Le rôle des acides gras essentiels dans la sécheresse oculaire est solidement établi (95,96). Cermak et al. ont rapporté que les femmes atteintes d'un syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) avaient un apport en acides gras oméga-3 significativement inférieur par rapport à des sujets témoins du même âge (95). Dans une large série portant sur plus de 32 000 femmes, Miljanovic et al. ont démontré que la consommation de chaque gramme supplémentaire d'acides gras oméga-3 était associée à une réduction d'environ 30 % du risque de sécheresse oculaire (96).

La carence en vitamine A est un autre facteur de risque de la sécheresse oculaire bien identifié.

### **6. 3) Facteurs de risques systémiques**

Les collagénoses et les connectivites sont des maladies autoimmunes qui englobent plusieurs entités cliniques telles que la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique. Dans ce contexte auto-immun, la sécheresse oculaire peut être soit isolée, soit associée à un syndrome de Gougerot Sjögren (20–22).

Les dysthyroïdies sont des comorbidités de la sécheresse oculaire, de part leur association avec la kératoconjonctivite limbique supérieure de Théodore, le floppy eyelid syndrome et les kératites d'exposition dans le cadre des exophtalmies (97).

D'autres facteurs de risque systémiques incluent le diabète sucré, la sarcoïdose, l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus T-lymphotrope 1 humain (HTLV1).

Parmi les autres facteurs de risques systémiques de la sécheresse oculaire, on cite les troubles anxieux et dépressifs qui peuvent être aussi bien une cause qu'une conséquence de la sécheresse oculaire (98)

Enfin, il existe parfois une prédisposition physiologique à la sécheresse oculaire (99). Celle-ci comprend une plus grande ouverture palpébrale, une ptose ainsi qu'un faible taux de clignements, souvent aggravé par certaines activités quotidiennes (utilisation prolongée d'un ordinateur, télévision et lecture)

#### **6.4) Facteurs de risques ophtalmologiques**

De nombreuses pathologies ophtalmologiques sont reliées à la sécheresse oculaire, soit comme cause de la sécheresse, soit comme conséquence.

Les plus fréquentes et les plus étudiées des comorbidités ophtalmologiques de la sécheresse oculaire sont la rosacée et la dysfonction meibomien (1,90). Les autres comorbidités ophtalmologiques comprennent les allergies oculaires, les kéralgies récidivantes dans le cadre de dystrophies cornéennes, les conjunctivochalasis, les ptérygions, les kératoconjunctivites chroniques telles que le trachome ainsi que les anomalies palpébrales telles que l'entropion, l'ectopion, le trichiasis, le distichiasis, le blépharospasme et le floppy eyelid syndrome (100). L'ensemble de ces comorbidités ophtalmologiques s'associe à une altération du film lacrymal et de la surface oculaire.

#### **7) Impact de l'oeil sec sur la qualité de vie**

L'impact de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie est inclus dans la définition même de la maladie (1,101). Le retentissement de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie est difficile à évaluer. Il dépend du degré de douleurs et de symptômes irritatifs, de l'impact sur la performance visuelle (conduite automobile, la lecture ou le travail sur écran), du retentissement psychologique et enfin de la nécessité d'instiller fréquemment des larmes artificielles qui peut affecter les interactions sociales et professionnelles. Dans une étude parue en 2007 (102), les patients atteints d'une sécheresse oculaire étaient environ trois fois plus susceptibles de rapporter des problèmes dans leurs activités courantes que ceux qui n'étaient pas atteints d'une sécheresse oculaire. Les patients atteints de sécheresse oculaire avaient ainsi plus de problèmes pour lire, effectuer leur activité professionnelle, utiliser un ordinateur, regarder la télévision, conduire de jour et de nuit.



## **8) Coût financier de l'œil sec**

Le coût économique est important pour la société de part ses coûts directs et indirects. Le coût direct de la sécheresse oculaire comprend les consultations, les tests diagnostiques ainsi que le coût des traitements pharmacologiques ou non (1).

Selon une étude réalisée sur six pays européens en 2006 (France, Allemagne, Italie, Espagne, Suède et Royaume-Uni), le coût direct moyen de la prise en charge de la sécheresse oculaire était de 600 dollars par patient et par an (103). Ce coût variait entre 270 dollars par patient et par an en France et 1 100 dollars par patient et par an au Royaume-Uni. Mais ces chiffres étaient très probablement sous-estimés (automédication, suivi par le généraliste...). À côté des coûts directs qui paraissent déjà considérables, les coûts indirects sont encore plus importants. Ils comprennent l'absentéisme, la baisse de productivité ainsi que l'impact sur les interactions sociales (104). D'après Yu et al. (105), les coûts indirects de la sécheresse oculaire sont estimés entre 12 000 et 18 000 dollars par patient et par an. Cela représenterait un coût indirect total de plus de 55 milliards de dollars par an pour les États-Unis. Il est actuellement démontré que la sécheresse oculaire diminue le rendement de travail des employés de bureau (105). Afin d'évaluer de façon fiable la productivité au travail, une échelle spécifique a été validée ; il s'agit du questionnaire WPAISHP (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire : Specific Health Problem) (106). Ce score a récemment été utilisé par Yu et al. pour évaluer la productivité des patients atteints de sécheresse oculaire (105). D'après les résultats de cette étude, le coût indirect lié à la baisse de productivité chez les patients atteints de sécheresse oculaire était plus important que celui qui était lié à l'absentéisme. Cette baisse de productivité était directement corrélée à la sévérité des symptômes. L'insuffisance globale de travail était ainsi significativement plus élevée chez les patients atteints de sécheresse oculaire sévère (33 %) que chez ceux atteints de sécheresse modérée (16 %) ou légère (12 %). Enfin, il a été démontré que le traitement des symptômes de la sécheresse oculaire pourrait contribuer à l'amélioration de la productivité au travail (105,107). Selon une étude japonaise, les avantages économiques attendus du traitement de la sécheresse oculaire chez les travailleurs sont considérables. Ces avantages sont estimés entre 4 et 8 milliards de dollars lorsque 50 % des employés atteints de sécheresse oculaire ont reçu un traitement médical (107).

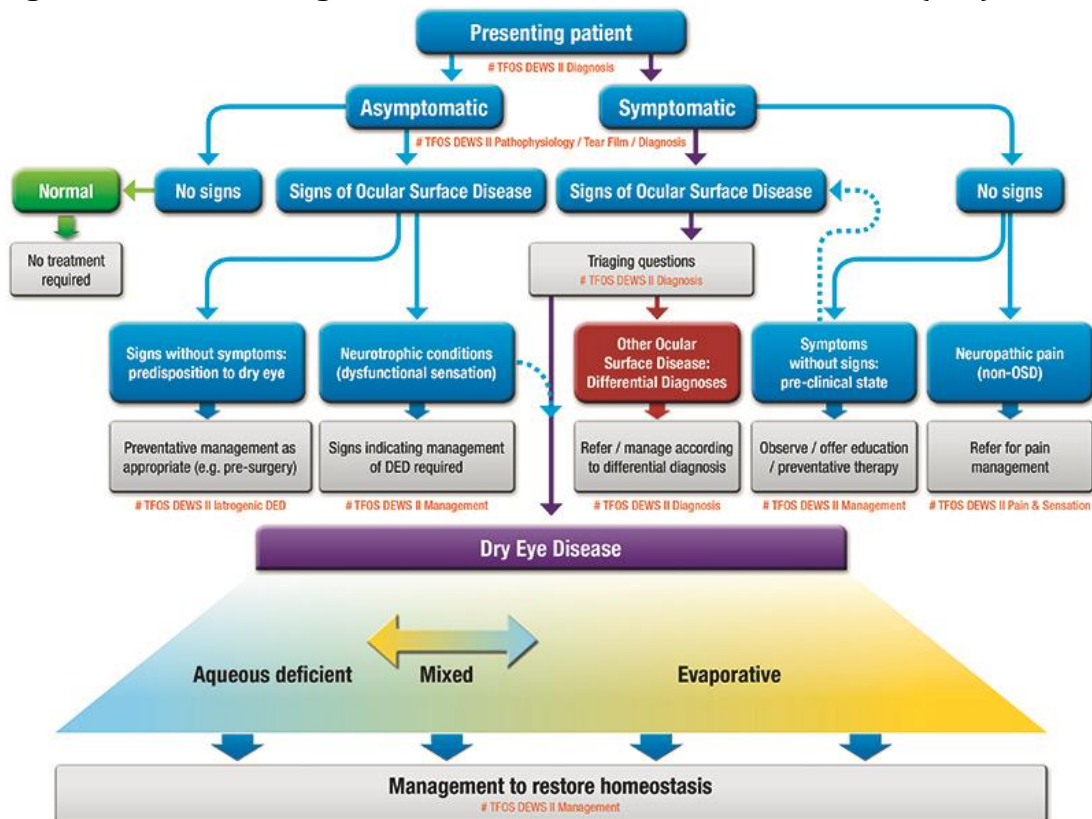
## 9) Traitements de l'œil sec

### 9.1) Algorithme de prise en charge

Le TFOS DEWS 2 a proposé un algorithme de décision clinique, commençant par l'évaluation des symptômes et suivi par l'examen des signes de maladie de la surface oculaire.

La sécheresse oculaire comporte à la fois des symptômes et des signes et peut se différencier des autres maladies de la surface oculaire grâce à l'utilisation de questions de catégorisation et de tests complémentaires. Les patients présentant des symptômes sans signes cliniques démontrables n'entrent pas dans le groupe sécheresse oculaire mais sont répartis en maladie de la surface oculaire préclinique ou douleur neuropathique. À l'inverse, les patients asymptomatiques présentant des signes cliniques se répartissent en patients avec une sensibilité cornéenne faible et en patients avec des signes prodromiques qui risquent de développer un SSO manifeste avec le temps ou un facteur déclenchant, par exemple, après une intervention chirurgicale ophtalmologique.

**Figure 4: Prise en charge de la sécheresse oculaire selon le DEWS 2 (101):**

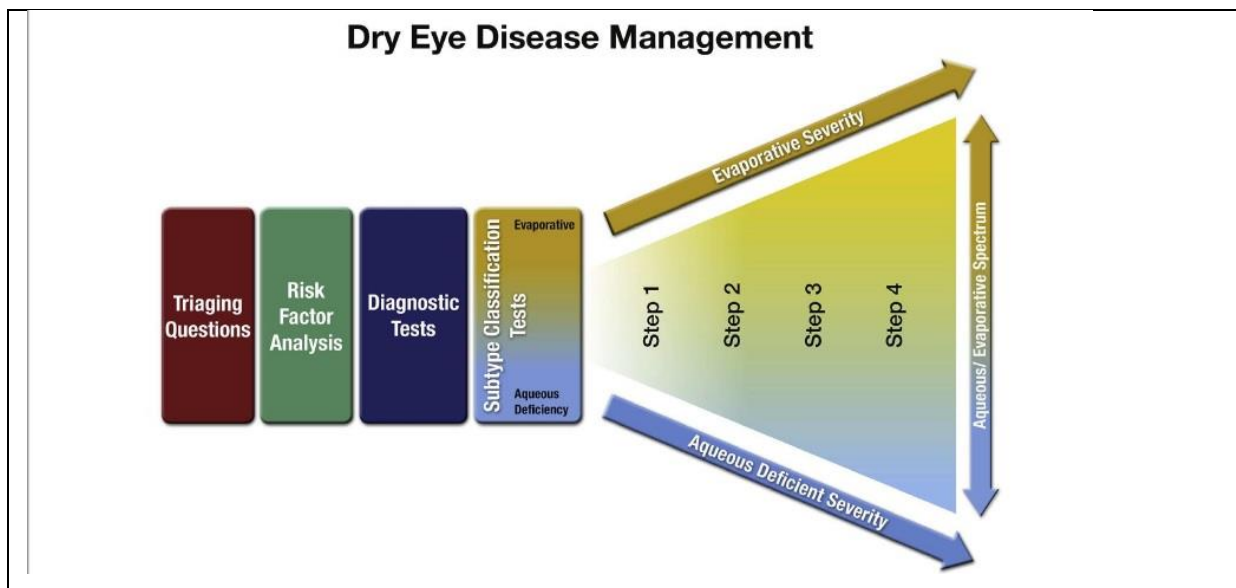


Les approches thérapeutiques dans les syndromes secs sont variables selon la gravité : (108)

Le but de la prise en charge est de restaurer l'homéostasie.

- 1) Supprimer les facteurs aggravants (médicaments induisant une sécheresse, tabac, postes de travail...)
- 2) Apporter des facteurs lubrifiants permettant de compenser le manque de larmes (larmes artificielles, gels)
- 3) Limiter l'évacuation des larmes (clous méatiques...)
- 4) Traiter les réactions inflammatoires presque toujours associées (anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, ciclosporine)
- 5) Traiter la surface oculaire par apport de facteurs spécifiques (facteurs de croissance, fibronectine, acide rétinoïque, membrane amniotique).

**Figure 5 : Prise en charge échelonnée et recommandations de traitement pour le syndrome sec oculaire d'après le DEWS 2 :**



## Étape 1

- Education concernant la maladie, sa prise en charge, son traitement et son pronostic
- Modification de l'environnement local
- Education concernant les modifications alimentaires potentielles (y compris une supplémentation orale en acides gras essentiels)
- Identification et modification/élimination potentielle des médicaments systémiques et topiques mis en cause
- Lubrifiants oculaires de différents types
- Hygiène de la paupière et compresses

## Étape 2

Si les options ci-dessus ne sont pas adaptées, envisager :

- Lubrifiants oculaires sans conservateur pour minimiser la toxicité induite par les conservateurs
- Traitement à base d'huile d'arbre à thé pour le Demodex (le cas échéant)
- Conservation des larmes : Occlusion des points lacrymaux ; Lunettes/lunettes de protection à chambre humide
- Traitements de nuit (tels que des dispositifs comportant une chambre d'humidité ou une pommade)
- Traitement en cabinet, chauffage physique et expression des glandes de Meibomius (y compris des traitements assistés par des dispositifs tels que le LipiFlow)
- Traitement en cabinet par lumière intense pulsée pour le DGM
- Prescription de médicaments pour la prise en charge de la sécheresse oculaire :
  - \* Antibiotique ou combinaison antibiotique/stéroïde appliqué(e) sur le bord de la paupière en cas de blépharite antérieure (le cas échéant)
  - \* Corticoïde topique (à durée limitée)
  - \* Sécrétagogues topiques (diquafosol)
  - \* Médicaments immunomodulateurs topiques autres que des glucocorticoïdes (tels que la ciclosporine)
  - \* Médicaments topiques antagonistes du LFA-1 (comme le lifitegrast)
  - \* Macrolides oraux ou antibiotiques de la famille des tétracyclines

### **Étape 3**

Si les options ci-dessus ne sont pas adaptées, envisager :

- Sécrétagogues oraux
- Gouttes ophtalmiques de sérum autologue/allogénique
- Options de lentilles de contact thérapeutiques : Lentilles pansements / Lentilles sclérales rigides

### **Étape 4**

Si les options ci-dessus ne sont pas adaptées, envisager :

- Corticoïde topique pendant une durée plus longue
- Greffes de membrane amniotique
- Occlusion chirurgicale des points lacrymaux
- Autres approches chirurgicales (par exemple tarsorrhaphie, transplantation de glandes salivaires)

## **9.2) Traitements de l'insuffisance lacrymale**

Les larmes artificielles constituent le traitement de choix de l'insuffisance lacrymale. Il s'agit d'une large variété de produits qui ciblent généralement une ou plusieurs couches du film lacrymal. Les effets indésirables sont la sensation de vision trouble et de gêne oculaire. Des gouttes de viscosité élevée sont recommandées pour la nuit, associées à des gouttes de faible viscosité pendant la journée. Toutefois, ces produits ne ciblent pas la physiopathologie sous-jacente de la sécheresse oculaire. Il existe relativement peu d'essais contrôlés randomisés destinés à comparer la supériorité d'une larme par rapport aux autres pour le traitement de la sécheresse oculaire.

### **9.2.1) Supplémentation aqueuse**

Agents d'accroissement de la viscosité : Citons le carbomère 940, carboxyméthylcellulose (CMC), le dextrane, l'acide hyaluronique, le HP-Guar, l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), l'alcool polyvinylique, la polyvinylpyrrolidone, et le polyéthylène glycol. Ils permettent une augmentation de l'épaisseur du film lacrymal, la protection contre la dessiccation, la stimulation de la rétention des larmes au niveau de la surface oculaire, la protection de la surface oculaire, l'augmentation de la densité de cellules caliciformes et le soulagement des symptômes de sécheresse oculaire.

L'acide hyaluronique : Il s'agit d'un glycosaminoglycane anionique, présent dans le liquide synovial articulaire, l'humeur vitrée et l'humeur aqueuse. De nombreuses études ont démontré sa capacité à adhérer aux cellules de la surface oculaire et ses propriétés de cicatrisation (109).

Osmoprotecteurs : Il s'agit par exemple de la carnitine et la bétaine. Ils permettent de protéger les cellules soumises à une perturbation osmotique extrême en équilibrant la pression osmotique sans perturber le métabolisme cellulaire.

### **9.2.2) Supplémentation en lipides**

La couche lipidique du FL joue un rôle important pour limiter l'évaporation des larmes. Les émulsions peuvent être catégorisées en trois types d'après la taille des gouttelettes. Il a été démontré que les émulsions délivrent efficacement les médicaments lipophiles. Une nano-émulsion o/w cationique a été montrée comme ayant un avantage intrinsèque sur la surface oculaire (110).

### **9.3) Approches par conservation des larmes**

Il s'agit de l'occlusion soit temporaire, soit définitive des points lacrymaux. Elle est le plus souvent réalisée par des bouchons lacrymaux, resorbables ou non, mais peut être réalisée à l'aide de colle à base de cyanoacrylate.

Les complications principales sont avant tout la perte du bouchon, l'épiphora, les érosions conjonctivales par frottement mécanique, la migration dans le canalicule et également l'inflammation méatique, voire le granulome pyogénique du méat.

Une occlusion chirurgicale des points lacrymaux est possible, ou même d'autres méthodes (cautérisation thermique totale ou partielle...).

En cas de cause inflammatoire, l'occlusion est controversée, car elle pourrait prolonger la présence de cytokines pro-inflammatoires sur la surface oculaire.

L'épiphora est un problème potentiel si les points lacrymaux supérieurs et inférieurs sont totalement et définitivement fermés.

### **9.4) Autres méthodes**

#### **- Hygiène des paupières**

Elle est largement considérée comme le principal traitement efficace pour la DGM et la blépharite. Toutefois, l'observance est globalement faible.

Elle nécessite l'utilisation de compresses chaudes, pour faire fondre les matériaux qui obstruent les canaux sécrétoires. La température et la durée de la toilette palpébrale ne sont cependant pas clairement définies.

Une faible dose d'antibiotique topique est parfois associée, plutôt à visée anti-inflammatoire. L'infestation par Demodex peut être traitée par des produits topiques à base d'arbre à thé ou de l'ivermectine orale.

- Lunettes à chambre humide

Il s'agit de lunettes plus ou moins hermétiques qui ont pour but de limiter de façon passive l'évaporation lacrymale et maintenir un degré d'humidité élevé. Il existe plusieurs modèles du plus simple au plus sophistiqué. Les lunettes chauffantes à chambre humide peuvent être utilisées dans le traitement des dysfonctionnements meibomiens pour réaliser les soins d'hygiène palpébrale pour fluidifier les sécrétions meibomiennes avant le massage palpébral.

- Traitements anti-inflammatoires

L'utilisation de stéroïdes topiques tels que la fluorométholone ou l'hydrocortisone peut également être envisagée. Ils auront une probabilité moindre d'augmenter la pression intraoculaire et d'induire la formation de cataracte.

Des immunomodulateurs tels que la cyclosporine A peuvent être utilisés. Elle a été approuvée en 2003 par la FDA pour le traitement des sécheresses modérées à grave.

Il s'agit d'un antimétabolite fongique qui inhibe l'activation de l'IL-2 des lymphocytes T.

Elle est utilisée de manière systémique comme traitement anti-rejet chez les patients subissant une transplantation d'organe et dans les maladies auto-immunes, ainsi que par voie topique dans le traitement des allergies oculaires, et maladies oculaires auto-immunes. La cyclosporine en collyre huileux a une bonne pénétration tissulaire conjonctivale et cornéenne, mais n'a pas de passage intra oculaire. Elle provoque une diminution de nombreux marqueurs de l'inflammation, réduit l'osmolarité lacrymale, possède un effet anti-apoptose.

Plusieurs concentrations sont disponibles, l'Ikervis® à 0.01%, le Restasis® à 0.05% (en ATU uniquement pour les patients présentant un Gougerot) et des préparations hospitalières de 0.05 à 2%. La tolérance locale de la cyclosporine en collyre est souvent médiocre chez l'adulte, avec une sensation de brûlure à l'instillation, parfois responsable d'un arrêt de traitement. Le passage systémique est très faible, voire inexistant. En pratique, il peut être conseillé au patient de comprimer les méats après instillation pour diminuer le passage nasal et la résorption du produit.

Le tacrolimus a également été utilisé dans les sécheresses sévères avec des résultats encourageants. Il s'agit d'un immunomodulateur agissant de façon analogue à la cyclosporine, par inhibition de la calcineurine, mais avec une puissance bien supérieure. Il n'est pas



commercialisé actuellement en France sous forme de collyre (uniquement sous forme de pommade).

Au total, les immunosuppresseurs topiques oculaires représentent une avancée majeure dans la prise en charge du syndrome sec.

- Lentilles sclérales rigides perméables au gaz

Il s'agit de grandes lentilles rigides, de 16 à 23 mm de diamètre, passant en pont au dessus de la cornée, sans la toucher, et reposant uniquement sur la conjonctive périlimbique. Elles servent de réservoir de larmes entre la lentille et la surface oculaire. Elles constituent une protection efficace de la surface oculaire et optimisent la fonction visuelle chez ces patients.

- Mucolytiques

Ils peuvent être utilisés pour le traitement palliatif de la kératite filamenteuse, qui est une complication potentielle de la sécheresse oculaire. L'acétyl-cystéine, serait efficace pour diminuer les symptômes subjectifs de la sécheresse oculaire mais sans effets sur les symptômes objectifs.

- Antagoniste du récepteur TRPV1

Un canal à potentiel de récepteur transitoire vanilloïde de type 1 (TRPV1, transient receptor potential vanillin) a été observé dans le tissu présent au niveau de la surface oculaire. Il peut être activé par hypertonicité pour induire douleur et inflammation. L'administration topique de SYL1001, un petit ARN interférent (ARNsi) ciblant TRPV1 (à une dose de 1,125 % une fois par jour), a entraîné une diminution significative des scores de symptômes chez des sujets atteints de sécheresse oculaire par rapport à un placebo. L'inhibition sélective de la production du récepteur TRPV1 peut réduire les symptômes de sécheresse oculaire et pourrait constituer une nouvelle opportunité thérapeutique pour soulager la sécheresse oculaire, mais de nouvelles recherches seront nécessaires pour étudier cette hypothèse.

- Stimulation des lipides

Le facteur de croissance de type insulinique 1 (Insulin-like growth factor 1, IGF-1) possède des effets de stimulation des lipides sur les cellules des glandes de Meibomius *in vitro* (111).

- Facteur de croissance des nerfs humain recombinant (RH-NGF)

Le NGF est impliqué dans la régulation de la croissance, la prolifération et la survie des neurones. Il est présent naturellement dans les larmes. Chez l'homme, une amélioration de la sensibilité cornéenne, de la production lacrymale et de l'acuité visuelle a également été observée après l'administration topique de gouttes ophtalmiques de NGF d'origine murine (112). La cénégermine (Oxervate, Dompe®) est une forme recombinante du facteur de croissance des cellules nerveuses humain produit par *Escherichia coli*. L'indication thérapeutique retenue par la Haute autorité de santé (HAS) est le traitement de la kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou sévère (ulcère cornéen) chez les adultes. La dose recommandée est d'une goutte d'Oxervate dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil atteint 6 fois par jour, à 2 heures d'intervalle, en commençant le matin et pendant une période de 12 heures. Le traitement doit être poursuivi pendant huit semaines. La commission de la HAS recommande que la prescription d'Oxervate soit réservée aux ophtalmologistes hospitaliers.

- La tarsorrhaphie

Malgré son caractère inesthétique, elle est utile dans la prise en charge de certains ulcères, notamment ceux d'origine neurotrophiques. Elle peut être pratiquée en cas de malpositions palpébrales associées, en cas de kératoplastie « à chaud » pour les perforations de grande taille ou dans les cas réfractaires aux alternatives thérapeutiques moins mutilantes. Ainsi, la tarsorrhaphie même en l'absence de lagophtalmie, permet le plus souvent d'obtenir la cicatrisation épithéliale. Les injections de toxine botulique peuvent quant à elles permettre de passer un cap.

- Thérapie matricielle

Une autre approche consiste à améliorer le micro-environnement cellulaire, il s'agit de la « thérapie matricielle » qui est en cours d'évaluation. Le Cacicol® (RGTA en collyre, dispositif médical, Laboratoires Théa, France), pourrait être efficace dans le traitement de l'ulcère neurotrophique en se substituant aux héparanes sulfates de la matrice extracellulaire dégradée. Il reconstituerait alors le microenvironnement cellulaire et protégerait les facteurs de croissance au sein de l'épithélium lésé (113).

- Greffe de membrane amniotique

Au stade d'ulcère stromal, la préservation de l'intégrité du globe oculaire prévaut sur la réhabilitation de la fonction visuelle. La greffe de membrane amniotique en une ou plusieurs couches est parfois nécessaire dans les ulcères réfractaires ou en cas d'ulcères pré ou perforatifs d'emblée. Celle-ci est le plus souvent suturée, parfois collée. Elle possède des propriétés anti-inflammatoires, procicatrisantes et fournit également un support physique qui facilite la migration des cellules.

- Substituts de larmes biologiques

Le plus connu est le collyre de sérum autologue, qui a été découvert dans les années 1970 et permet de traiter des pathologies sévères de la surface oculaire.

Les collyres de sérum de cordon ombilical, allogénique et préparations de plaquettes constituent des alternatives.

## **10) Le collyre de sérum autologue : Introduction**

Le collyre à base de sérum autologue (CSA) a été utilisé dans les années 1970 pour traiter les pathologies de la surface oculaire (114) et pour la première fois en 1984 chez des patients avec des sécheresses oculaires sévères et syndrome de Gougerot- Sjögren (115). Le CSA est classiquement utilisé en troisième intention dans le traitement de pathologies variables (Gougerot-Sjögren, kératite neurotrophique, GVH, POC...).

Le CSA est considéré comme efficace et peu risqué pour traiter des sécheresses oculaires sévères puisque le sérum humain est comparable aux larmes en terme de pH et d'osmolarité (116) et amène des composants de la surface oculaire tels que la vitamine A, la fibronectine, le facteur de croissance épithéliale (EGF), le facteur de croissance transformant bêta (TGF- $\beta$ ), qui agissent sur la prolifération, la différenciation, et la maturation de l'épithélium cornéen (117–120).

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le CSA et d'autres dérivés du sang améliorent la cicatrisation de l'épithélium cornéen, du fait de la présence de ces facteurs (121–124).

Il a aussi été montré que le CSA modulait la cicatrisation cornéenne stromale en contrôlant l'activité de métalloprotéase matricielle (125) et contient des antagonistes au récepteur de l'interleukine 1, qui diminue les signes de sécheresse dans les modèles murins (126,127).

Ce potentiel anti-inflammatoire du CSA est particulièrement intéressant puisque la composition des larmes de patients ayant une sécheresse oculaire montre des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires (128–131).

Les preuves provenant de cultures cellulaires suggèrent que la prolifération des cellules épithéliales augmente en diluant le sérum à 20% ou moins. La migration épithéliale et le dépôt de la matrice extracellulaire à partir des fibroblastes sont davantage stimulés par du sérum à 50 ou 100% (125,132).

Le CSA est produit simplement par centrifugation de sang périphérique non coagulé, et peut être dilué dans une solution saline ou des larmes artificielles (117). Cependant, l'utilisation du CSA est controversée pour différentes raisons :

- Il n'existe aucun consensus sur le procédé de fabrication qui peut varier (sans ou avec anticoagulant), la dilution (de 20% à du CSA pur), le temps d'attente avant centrifugation ou les paramètres de centrifugation.
- Ce processus est réalisé par des banques de sang et est centralisé. Il est réalisé après des études sérologiques.
- La composition du sérum est hautement variable d'un patient à l'autre, dépendant des nombreuses étiologies et de l'activité de la maladie.
- Des problèmes de stockage et de coût existent.

## **11) Composition**

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 tels que :

- Facteurs de croissance :
  - EGF (epidermal growth factor) : il stimule la prolifération des cellules épithéliales de la cornée mais également leur migration. Il stimule la synthèse de fibronectine par les cellules épithéliales et la synthèse d'ADN par les cellules épithéliales et les fibroblastes stromaux.
  - NGF (nerve growth factor) : il restaure la fonction des neurones endommagés. Il augmente la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales.
  - TGF- $\beta$  (facteur de croissance transformant  $\beta$ ) : 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 croissance ont révélé des effets positifs sur la cicatrisation épithéliale (112).
  - Vitamine A : elle est nécessaire dans la multiplication cellulaire et la trophicité épithéliale et tissulaire mais également au niveau rétinien.

- Fibronectine : elle joue un rôle majeur dans le traitement des lésions oculaires dans le syndrome de l'oeil 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- $\beta$  et de fibronectine mais possède moins d'immunoglobulines A (IgA) et d'EGF que les larmes.

**Tableau 4 : Comparaison des propriétés du sérum et des larmes**

**Comparison of the biochemical properties of normal human tears and serum**

	<b>Tears</b>	<b>Serum</b>
pH	7.4	7.4
Osmolarity	298	296
EGF (ng/ml)	0.2-3.0	0.5
TGF- $\beta$ (ng/ml)	2-10	6-33
Vitamin A (mg/ml)	0.02	46
Lysozyme (mg/ml)	1.4	6
IgA ( $\mu$ g/ml)	1190	2
Fibronectin ( $\mu$ 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. 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.

## **12) Indication du CSA**

L'utilisation du sérum autologue a été proposée pour la première fois en 1984 dans les sécheresses oculaires lors des syndromes de Gougerot-Sjögren (115). 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 (133).

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

- Syndrome sec avec kératoconjonctivite sèche (en particulier syndrome de Gougerot-Sjögren, ou survenant dans le cadre d'une GVH 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 (post-herpès, diabète, greffe de cornée...)
- Kératalgies récidivantes ;
- Insuffisances limbiques ;
- Kératite limbique supérieur de Théodore.

Dans une étude cas-témoins rétrospective, portant sur 16 patients souffrant de neuropathie cornéenne avec sécheresse oculaire, un traitement par CSA pendant 3-4 mois a permis une diminution significative de la gravité des symptômes et des améliorations substantielles dans différents paramètres nerveux (134).

### **13) Effets indésirables et contre-indications**

Ils sont peu fréquents et en général bien tolérés :

- 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 (support d'une croissance microbienne).

Si la contamination du CSA est fréquente après une utilisation prolongée, les complications de cette contamination sont généralement rares. Afin de limiter les risques d'infection, des précautions dans la préparation, manipulation et stockage sont nécessaires. Certains composants du sérum peuvent avoir des effets bactériostatiques comme le lysozyme, le complément et les IgG. Cependant, même si les CSA sont préparés dans des conditions stériles, il a été observé des risques de contamination et d'infection (135). Les complications résultant d'une contamination sont relativement rares.

L'utilisation du CSA est contre-indiquée en cas d'abcès de cornée, 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.

### **14) 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 (136):

- « *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. Cependant, dans les deux cas, il reste soumis au statut de médicament.

### **15) Centres nationaux produisant du CSA**

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 observée subjectivement 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.

## **16) Statut financier**

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.

Conformément à l'article L.5126-4 du Code de la Santé Publique (137), 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 « rétrocédés » par les PUI aux patients.

Le prix du flacon à la pharmacie de l'hôpital de la Conception a été fixé à 130 € TTC

## **17) Circuit habituel de délivrance du CSA**

La prescription initiale est faite par des ophtalmologues hospitaliers du fait du cadre réglementaire particulier.

### **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 laboratoire de culture et thérapie cellulaire (LCTC).

### **La préparation**

La préparation des CSA est effectuée en respectant les Bonnes Pratiques de Préparation 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 poste de sécurité microbiologique de type II B.

### **Annexe 1 : Fabrication du CSA**

La fabrication de ces collyres nécessite 10 étapes :

- Prélèvement de sang périphérique ;
- Les tubes sont laissés 1h pour coagulation ;
- Centrifugation pendant 10 mn à 3000 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.

Vingt deux flacons sont produits à la suite du 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 24 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 la chaîne du froid grâce à un transport en glacière. 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.

## **18) 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.

Le LCTC est un des rares laboratoires à étudier les compositions en facteurs de croissance chez les patients traités par CSA.

A - 20° C, il a été prouvé que la composition du sérum autologue était stable jusqu'à 9 mois (138).

Des études montrent que les concentrations en EGF, vitamine A, TGF-β1, PDGF-AB et albumine ne sont pas significativement modifiées par une conservation au réfrigérateur (4°C) pendant 1 mois (139,140).

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.

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

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.

## **19) Dispensation du CSA**

Elle est assurée par le service de rétrocession de la pharmacie. 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 (Annexes 2 et 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.

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 collyre. Lors du premier prélèvement, le patient doit présenter le consentement au traitement signé.

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 dispensations 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.

## **20) Efficacité clinique du CSA**

Le CSA possède un avantage potentiel par rapport aux autres thérapies du fait de sa composition biochimique, son absence de conservateur et ses caractéristiques biochimiques, relativement semblables aux larmes.

Nous avons réalisé une recherche sur Pubmed comparant le sérum autologue aux traitements conventionnels chez les patients présentant une sécheresse oculaire.

Nous avons décidé d'inclure les essais contrôlés randomisés. En réalisant une recherche bibliographique sur Pubmed avec les mots clés suivants : « autologous serum eye drops dry eye » et en cochant la case « clinical trial », 19 résultats étaient disponibles en Aout 2019.

Nous avons sélectionné les études correspondant à notre sujet.

Tananuvat et al (141) ont évalué l'efficacité du CSA dilué à 20% pendant 2 mois chez des patients ayant un syndrome sec dans un essai prospectif contrôlé randomisé. Leurs résultats en termes de critères subjectifs, objectifs (test à la fluorescéine, Rose Bengal et cytologie conjonctivale) étaient non significatifs. Cependant, il s'agit d'une étude monocentrique avec un faible effectif.

Urzua et al (142) ont montré une amélioration statistiquement significative de l'OSDI chez 12 patients présentant une sécheresse oculaire, et traités par sérum autologue dilué à 20 % pendant deux semaines par rapport aux larmes artificielles. Il n'y avait cependant pas d'amélioration de l'Oxford et du BUT.

Une équipe espagnole a évalué l'efficacité du sérum autologue chez 26 patients présentant une maladie de Gougerot Sjögren dans une étude prospective, randomisée, comparative, en double aveugle. Ils ont également comparé la dilution et évalué l'acide hyaluronique versus une solution saline pendant deux mois. La concentration et la stabilité du pH, des facteurs de croissance EGF, TGF  $\beta$ , PDGF-AB, de l'albumine ont également été mesurés (143). Les auteurs ont montré que les concentrations des facteurs étaient stables un mois après conservation à + 4°C dans les échantillons frais et décongelés. Le traitement par sérum autologue a significativement amélioré le grade de métaplasie squameuse au niveau cornéen et conjonctival. Les symptômes subjectifs étaient significativement améliorés dans les deux groupes traités par sérum autologue, et cette différence était plus importante dans le groupe acide hyaluronique et ce, de manière significative. Ils ont conclu que la dilution avec de l'acide hyaluronique augmentait l'efficacité du CSA sur la surface oculaire, améliorait la tolérance du traitement et permettait au patient de diminuer le nombre d'instillations de collyre.

Noble et al. (118) ont évalué l'efficacité du sérum autologue dilué à 50% par rapport au traitement conventionnel dans un essai prospectif contrôlé randomisé. Ils ont évalué des scores objectifs (test à la fluorescéine, rose Bengal), subjectifs et la cytologie. Ils ont montré que le sérum autologue était efficace sur les signes subjectifs et sur la cytologie et ce de manière statistiquement significative.

- **Tananuvat et al 2001 (141)**

Objectif	Evaluer l'efficacité et la sécurité du CSA
Méthode	Essai contrôlé randomisé prospectif Etude Australienne versus Placebo (sérum salé) Protocole / consentement approuvé par comité d'éthique local
Critères d'inclusion	Sécheresse oculaire bilatérale
Critères d'exclusion	Infection oculaire active / Conjonctivite allergique Inflammation non liée à la sécheresse oculaire Chirurgie oculaire récente
Evaluation	BUT, Schirmer, Fluorescéine, Cytologie conjonctivale Symptômes : absent, minime, modéré, sévère A 1 semaine, 1 mois, 2 mois
Déroulement de l'étude	Instillation 6 fois / jour dans un œil CSA dilué à 20 %, l'autre œil solution saline sans conservateur Poursuite du traitement habituel par larmes artificielles
Sécurité	Echantillon mis en culture
Statistique	Test de Mann-Withney U et test de Wilcoxon
Résultats	13 patients inclus 1 patient exclu (POC asymétrique) Age moyen 59.5 ans <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de la fréquence d'utilisation des larmes artificielles dans les deux groupes</li> <li>- Tendence à l'amélioration des symptômes, signes objectifs et cytologie</li> <li>- Pas de modification du Schirmer et BUT</li> </ul> </li> <li>• Sécurité : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de croissance bactérienne</li> <li>- 2 cas de conjonctivites sans conséquence</li> </ul> </li> </ul>

- Urzua et al 2012(142)

Objectif	Evaluer l'amélioration des symptômes (OSDI) après traitement par collyre de sérum autologue de courte durée
Méthode	Essai contrôlé randomisé en double aveugle Etude enregistré dans <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> , ID number: NCT00779987. Après accord du comité d'éthique de Santiago, Chili
Critères d'inclusion	Sécheresse oculaire sévère non liée à un Gougerot avec OSDI > 40 + 1 paramètre objectif parmi : TBUT < 5sec ou Oxford >0, ou Schirmer <5mm / 5 min
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autre pathologie de la surface oculaire</li> <li>- Anémie sévère</li> <li>- Utilisation antérieure du CSA, de corticoïdes locaux, ciclosporine</li> <li>- Allergie</li> </ul>
Evaluation	CJP : Amélioration de l'OSDI CJSecondaire : Oxford, BUT
Déroulement de l'étude	CSA dilué à 20 % versus larmes artificielles type Systane®, Alcon Groupe 1 : 2 semaines CSA 4 fois/jour puis Wash-out d'une semaine (0.9% NaCl 4fois/jour puis 2 semaines Systane Groupe 2 : inverse
Statistique	Test de Student
Résultats	12 patients inclus dont 11 femmes Age moyen : 52 ans <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de l'OSDI significativement plus importante dans le groupe CSA</li> <li>- Pas de modification significative de l'Oxford et du TBUT</li> <li>- Après Wash-out, pas de différences d'OSDI entre les deux groupes comparés aux scores initiaux</li> </ul> </li> </ul>



- **Kojima 2005 (148)**

Objectif	Evaluer l'efficacité du CSA dans le traitement de la sécheresse oculaire sévère
Méthode	Essai contrôlé randomisé prospectif Japonais
Critères d'inclusion	Critères diagnostic du groupe Japonais de recherche sur la sécheresse oculaire Patients Gougerot et non Gougerot Sjögren
Critères d'exclusion	Antécédents d'occlusion des points lacrymaux
Evaluation	Test à la Fluorescéine, Schirmer, Rose Bengal, BUT Symptômes subjectifs avant et 2 semaines après traitement
Déroulement de l'étude	Après 2 semaines de Wash-out, randomisation en deux groupes : Groupe 1 : Larmes artificielles sans conservateur uniquement, Groupe 2 : CSA 20 % 6 fois par jour uniquement
Sécurité	0
Statistique	Test non paramétrique de Mann Whitney U
Résultats	80% de femmes 17/20 patients avec Maladie de Gougerot Amélioration significative des symptômes dans le groupe CSA Amélioration significative du Rose Bengal et de la fluorescéine dans le groupe traité par CSA Schirmer et BUT non significatif

- **Celebi 2014 (146)**

Objectif	Evaluer l'efficacité du CSA dans le traitement de la sécheresse oculaire sévère
Méthode	Essai contrôlé randomisé prospectif en double aveugle <b>Turque</b>
Critères d'inclusion	Patients réfractaires aux traitements conventionnels (dont ciclosporine 0.05% pendant plus de 3 mois) BUT < 5 sec, Schirmer < 5 mm, Oxford $\geq$ 1, OSDI > 40
Critères d'exclusion	Infection oculaire active, allergie oculaire Inflammation non liée à la sécheresse oculaire Port de LSH, Antécédent de chirurgie réfractive, glaucome associé, GVH, anémie sévère < 11g/dL, AVC ou IDM mal contrôlé, grossesse/allaitement Impossibilité de terminer l'étude
Evaluation	OSDI, Oxford, BUT, Schirmer
Déroulement de l'étude	2 périodes de 1 mois de traitement Wash-out 2 semaines avant le début de l'étude et 2 semaines de Wash-out entre les deux traitements (avec solution saline isotonique NaCl 0.9%) CSA 20 % 4 fois /jour comparé au Refresh®, Allergan
Sécurité	0
Statistique	Test de Student apparié, Test de Wilcoxon, Test de Mann-Whitney U
Résultats	20 patients inclus dont 18 femmes Amélioration OSDI, BUT significatives dans le groupe CSA après le premier mois de traitement Schirmer et Oxford non améliorés de manière significative dans le groupe CSA par rapport au groupe larmes

## **21) Controverses**

Dans la partie traitement du DEWS 2 (144), consensus international de la Tear film & Ocular Surface Society, le groupe de travail a évalué l'efficacité du CSA dans le traitement de la sécheresse oculaire. 14 études cliniques avec un total de 349 patients sont rapportées. Ils concluent au caractère disparate de ces études, en ce qui concerne les modalités de production du CSA, les critères d'évaluation, la fréquence du dosage et la durée de traitement.

Dans tous ces essais, avec un suivi entre 1 et 3 mois, 60 à 80 % des patients ont présenté une amélioration de leurs symptômes. Egalement, les BUT, Oxford et cytologie conjonctivale étaient améliorés. Les tests de Schirmer restaient inchangés.

Au niveau national, dans la commission de transparence de l'Oxervate du 10 janvier 2018, la HAS évoque une utilisation du sérum autologue dans le traitement de la kératite neurotrophique. Toutefois, elle estime que les données cliniques sont insuffisantes pour valider leur utilisation et posent des problèmes d'approvisionnement et de production en fonction des pays.

Une revue de la littérature concernant le CSA dans le cadre du traitement de la sécheresse oculaire a été réalisée en 2017 et résume les résultats de 5 essais contrôlés randomisés (135). Les auteurs concluent en faveur d'un bénéfice potentiel du CSA dilué à 20% sur les critères objectifs et subjectifs. Il pourrait y avoir un bénéfice par rapport aux larmes artificielles à court terme, mais aucune preuve après deux semaines de traitement. Ils conseillent également de réaliser des essais contrôlés randomisés utilisant des questionnaires standardisés mais aussi des tests cliniques objectifs et des biomarqueurs pour tester l'efficacité du CSA dans la sécheresse oculaire.

Une publication d'un panel d'experts Nord Américains sur le traitement de la sécheresse oculaire chez des patients ayant un Gougerot-Sjögren recommande l'utilisation de CSA en cas de sécheresse réfractaire (145). La publication précise que les mécanismes d'actions du CSA ne sont pas encore bien compris, mais que le CSA apporte des améliorations à la fois subjectives et objectives par rapport aux larmes artificielles.

Le Royal College Of Ophthalmologists a cherché à évaluer l'efficacité du CSA dans les pathologies sévères de la surface oculaire (116). En effet, le CSA est un traitement spécialisé, onéreux, et devant être réservé aux pathologies sévères après échec des traitements conventionnels. Il n'existe aucune recommandation précise pour introduire un traitement par CSA chez un patient. De même, il n'existe aucune recommandation d'utilisation après son introduction ou sur son arrêt, aboutissant à des pratiques variables et une inégalité d'accès à ce traitement. Le but de ces recommandations était de définir des critères d'utilisation et de surveillance des patients traités par le CSA améliorant leur prise en charge. Il s'agissait d'évaluer le CSA versus traitement conventionnel dans le traitement des pathologies de la surface oculaire. Ils ont effectué une revue de la littérature Pubmed. Ils recommandent que les patients traités par CSA ou allogénique soient inscrits à un programme national où sont notifiés les résultats déclarés par les patients (OSDI par exemple) et des signes objectifs (par exemple un Score d'Oxford). La fréquence, la durée du traitement, les éventuelles interruptions, ainsi que les effets indésirables graves doivent être également consignés. Une surveillance de l'efficacité du traitement doit être réalisée conjointement par le patient et par des tests cliniques dans un registre centralisé, permettant d'apporter des résultats cliniques à long terme. Ils recommandent également de tenter d'interrompre le traitement pour vérifier si les symptômes et les signes de rémission ont été observés et s'il y a rémission prolongée. Leurs stratégies d'arrêt sont différentes selon les groupes cliniques. Par exemple, pour les pathologies chroniques de la surface oculaire telles que la POC, Syndrome de Gougerot, GVH, un essai d'arrêt du traitement devrait être envisagé après 1 an de traitement, avant de réintroduire le traitement en cas de rechute. Les défauts épithéliaux persistants doivent être traités avec du CSA pendant une période de traitement définie, par exemple jusqu'à six semaines après la guérison de la malformation épithéliale.

En cas d'aide à la cicatrisation post chirurgie ou en cas de lésions cornéennes aiguës, l'arrêt du traitement devrait être envisagé 6 mois après (116).

L'absence de consensus international est due à l'absence d'essais contrôlés randomisés de grande ampleur utilisant des questionnaires standardisés mais aussi des tests cliniques objectifs pour tester l'efficacité du CSA dans la sécheresse oculaire.

En effet, diverses critiques peuvent être faites sur les essais portant sur le CSA. Il s'agit le plus souvent de petits effectifs, il existe souvent des biais de sélection (avec une majorité de femmes retrouvé dans la plupart des études). La plupart de ces études utilisent un consentement local, sont monocentriques et ne sont pas préalablement enregistrés (141).

En outre, les modalités de randomisation ne sont pas clairement énumérées. Dans l'étude de Tananuvat et al (141), la randomisation se fait par bloc de 2, ce qui augmente le risque de biais.

Les modalités d'évaluation sont également variables. Le critère de jugement principal comprend uniquement des critères subjectifs dans certaines études (142). Certains essais sollicitent l'arrêt du traitement conventionnel lors du passage au traitement par CSA (118), d'autres l'évaluent en complément de traitement (141).

Celebi et al (146) ont évalué l'efficacité du CSA chez 20 patients réfractaires aux traitements conventionnels. Il pourrait s'agir d'une évaluation intéressante dans la mesure où ce traitement est réservé en deuxième ou troisième intention après échec du traitement conventionnel.

Dans la majorité des essais précédemment rapportés, il s'agit de femmes essentiellement sauf dans l'essai concernant la sécheresse post LASIK de Noda-Tsuruya et al, ce qui pourrait constituer un biais de sélection.

Les résultats rapportés par les essais contrôlés sont variables, peut-être aussi du fait de la difficulté de maintenir le double aveugle par les patients et investigateurs. En effet, le collyre de sérum autologue est jaunâtre et sa densité est plus importante que les larmes artificielles. Une des solutions pour maintenir le double aveugle étant de faire prélever par la même personne au début de l'étude, qui conditionne les flacons, et les recouvre d'aluminium empêchant ainsi les patients de savoir quelles gouttes ils utilisent. De plus, il faudrait prélever tous les patients, information qui n'est pas explicitement précisée dans toutes les études.

Ainsi, on pourrait imaginer que certains essais avec résultats défavorables ne sont pas publiés.

D'autres éléments rendent l'analyse des essais cliniques complexe. Les critères de jugement sont variables d'une étude à l'autre. Pour poser un diagnostic de sécheresse oculaire, nous disposons de questionnaires validés (type OSDI) mais également d'un panel de tests objectifs. En effet, il n'existe pas de corrélation parfaite entre signes objectifs et symptômes, surtout dans le cas de sécheresse minime (147). Cependant, certains essais se basent uniquement sur des critères subjectifs, d'autres utilisent des critères objectifs et subjectifs.

Le processus de fabrication du CSA ne fait pas l'objet d'un consensus universel. La dilution est variable d'une étude à l'autre avec des pourcentages variant du CSA pur à une dilution à

20%. Certains auteurs diluent le sérum avec de l'acide hyaluronique avec de bons résultats, d'autres utilisent le CSA avec des lentilles rigides augmentant le contact avec la surface oculaire.

Le temps de coagulation et les paramètres de centrifugation sont également variables d'une étude à l'autre, Geerling et al (117) propose deux heures de coagulation suivi d'une centrifugation à 3000 g pendant 15 minutes alors que Kojima et al (148) propose 1500 rpm pendant 5 minutes, Noda Tsuruya et al (149) propose 2200 rpm pendant 20 minutes, Tananuvat et al (141) propose 4200 rpm pendant 15 minutes, et Urzua et al (142) 3500 rpm pendant 5 minutes. Ces variations des procédés de fabrication peuvent aboutir à des différences d'efficacité du traitement.

Il a également été démontré que des concentrations plus importantes d'EGF et plus faibles de TGF- $\beta$  sont obtenus en augmentant la vitesse de centrifugation (150).

Les patients doivent conserver le CSA au réfrigérateur. Ce mode de conservation permet de diminuer le risque infectieux et prévient la dégradation des facteurs de croissance (117). Une étude thaïlandaise (150) a démontré que les composants biologiques étaient stables pendant 6 mois s'ils étaient maintenus à -20°C. Cependant, cette contrainte peut entraîner des biais si les patients ne respectent pas ce mode de conservation.

La tolérance du CSA est globalement bonne du fait de l'absence de conservateurs. Parfois, quelques symptômes d'inconfort sont rapportés, ou d'eczéma palpébral (141). L'instillation de CSA peut être à l'origine d'infection oculaire. En effet, bien que le CSA soit préparé dans des environnements stériles, des contaminations sont possibles pendant la préparation, stockage et utilisation, à l'origine d'infection (117). Tananuvat et al. (141) ont rapporté deux cas de conjonctivite avec régression sans conséquence après traitement.

Cependant, du fait de la présence de certains composants possédant des effets bactériostatiques (par exemple, le lysosyme), l'ajout d'un agent bactériostatique au CSA n'est pas nécessaire. Enfin des problèmes de coût et de stockage existent. La posologie ne fait également pas consensus, variant de 4 fois par jour à 8 fois dans la plupart des études.

Ainsi, les pratiques concernant l'utilisation du CSA sont hétérogènes, les différentes pathologies potentiellement traitables par le CSA et le sérum des patients traités également.

## **22) Perspectives**

### **22.1) Sérum allogénique adulte**

Il constitue une alternative au CSA chez certains patients, nourrissons, personnes âgées, atteints d'une anémie chronique ou réticents aux ponctions veineuses par exemple. Il est plus rapide à produire car pouvant être préparé à partir de sang stocké et donc plus pratique. Cependant, il existe un risque théorique de réaction immunitaire à des antigènes étrangers. Dans une étude concernant 16 patients atteints de GVH, un traitement par sérum allogénique provenant du conjoint ou de donneurs apparentés, administré 6 à 8 fois par jour pendant 4 semaines a permis une amélioration de l'Ocular Surface Disease Index (OSDI), de la coloration cornéenne à la fluorescéine, du tear Break-up Time (tBUT), de la densité de cellules caliciformes et de l'osmolarité lacrymale (63). Harritshoj et al ont rapporté une série de 20 patients atteints de sécheresse oculaire dans le cadre de GVH et d'autres maladies dysimmunitaires. Dans cette série, 16/20 (80%) patients présentaient des améliorations objectives et subjectives après traitement par sérum allogénique dilué à 20%, 6 fois par jour pendant 2 à 4 semaines (151). Ces auteurs ont utilisé des donneurs masculins ABO pour exclure le risque de réactivité immunitaire des anticorps anti-ABO avec les antigènes de la surface oculaire. Cependant, des gouttes de sérums non appariés ont été obtenues à partir de différents donneurs des deux sexes des groupes sanguins AB en Nouvelle-Zélande depuis 2007, sans effets indésirables signalés (152).

### **22.2) Sérum de cordon ombilical**

Il possède des avantages similaires à ceux du sérum allogénique : quantités importantes (jusqu'à 250 mL) à partir d'un même donneur et peut être utilisé pour de nombreux patients.

Pour préparer le sérum de cordon ombilical, le sang du cordon ombilical doit être prélevé de la veine du cordon ombilical après l'accouchement. Après centrifugation, le sérum est dilué à 20 % et administré 4 à 6 fois par jour.

Il possède une concentration plus élevée de composants des larmes tels que l'EGF, le NGF et le facteur de croissance transformant (TGF) par rapport au sérum du sang périphérique (153).

Une comparaison du sérum de cordon ombilical avec du CSA administré 6 à 10 fois par jour dans le syndrome de Gougerot-Sjögren a montré une amélioration dans les deux groupes (diminution des symptômes, scores cornéens et augmentation de la densité de cellules caliciformes) mais supérieure à celle induite par le sérum autologue (154).

### **22.3) Préparations de plaquettes**

Les plaquettes sont un réservoir de facteurs de croissance biologiquement actifs. Dans une étude prospective, Alio et al ont montré que l'utilisation d'un plasma riche en plaquettes 4 à 6 fois par jour chez 18 patients atteints de sécheresse oculaire entraînait une amélioration des symptômes chez 89 % et une amélioration de la coloration cornéenne chez 72 % des patients après 1 mois (155).

### **22.4) Plasma riche en facteurs de croissance (Kit Endoret)**

Le laboratoire HORUS PHARMA commercialise depuis peu un nouveau système permettant l'obtention de PRGF (plasma rich in growth factor) sous forme de collyres : ENDORET® Kit d'ophtalmologie.

**Figure 6 : ENDORET® Kit d'ophtalmologie**



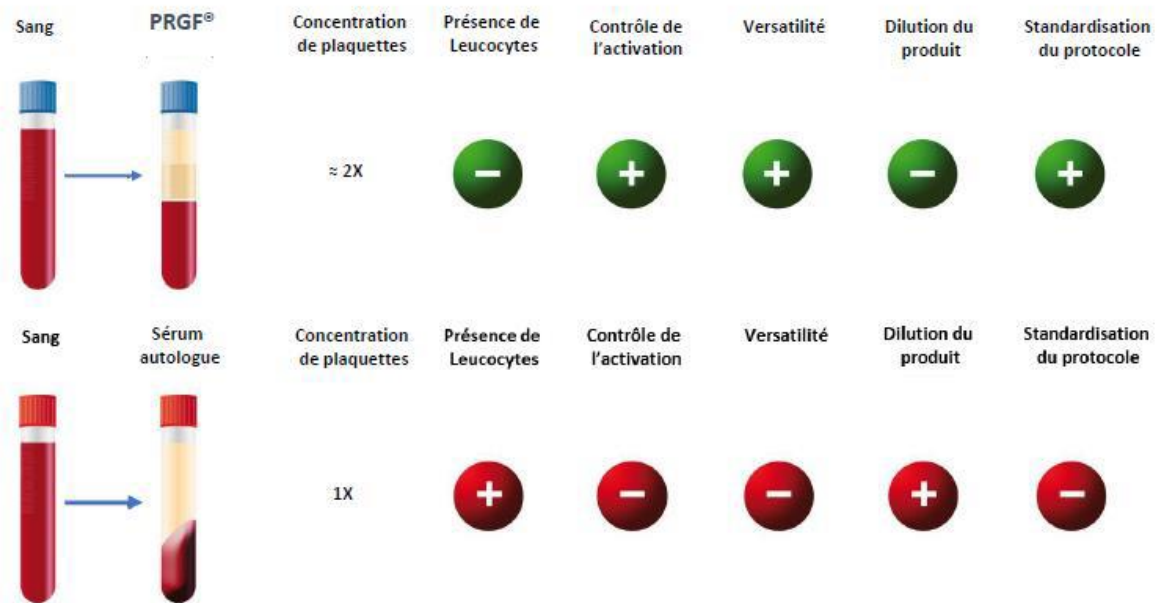


Les collyres sont produits selon le protocole suivant :

- Le prélèvement est réalisé à l'aide d'un tube de prélèvement contenant un anticoagulant (citrate 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 (156,157).

**Figure 7 : Comparaison des propriétés entre les collyres de PRGF et les CSA**



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 (158).

Cette nouvelle technique de production plus simple et plus rapide que celle des CSA pourrait permettre d'augmenter le nombre de patients traités.

Une équipe espagnole a évalué le PRGF dans le traitement de défauts épithéliaux persistants (159). 20 yeux de 18 patients ont été inclus. La cicatrisation a été obtenue chez 17/20 patients en 10.9 semaines en moyenne. Les auteurs ont conclu que le PRGF en collyre était très efficace dans le traitement des défauts épithéliaux persistants.

### **22.5) Autres perspectives**

Des auteurs anglais évaluent la faisabilité d'utiliser chez certains patients présentant une sécheresse oculaire sévère du CSA « frais » à partir d'une simple piqure au doigt avec une lancette de glycémie (160,161).

Vital Tears® est un service pour les médecins afin de permettre de commander du CSA pour leurs patients. Ce procédé a commencé dans le Kansas. Les médecins commandent le CSA en ligne. Le patient se fait prélever le sang dans un centre adapté proche de son domicile. Le sang est expédié et transformé en CSA. Le CSA est expédié au patient dans les 48 heures.

### **III. Article original : Analyse rétrospective des caractéristiques des patients répondeurs au collyre de sérum autologue : Une série de 50 patients**

*Auteurs : N. Levy, G. Ho Wang Yin, Fanny Grimaud, Roxane Noharet, Rkia Ghazouane, Houssein Aboudou, Albert Darque, Nicolas Delmotte, Julie Veran, Louis Hoffart, Daniele Denis, Florence Sabatier, Jeremy Magalon*

#### **1) Introduction**

Bien que de nombreuses cytokines présentes dans le CSA possèdent des effets bénéfiques, un excès de certaines, par exemple, le TGF- $\beta$ , l'interleukine-17 (IL-17), ou l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) peut ralentir la cicatrisation épithéliale et augmenter l'inflammation. Autre exemple, l'IFN- $\gamma$  peut augmenter la métaplasie et l'apoptose alors que l'IL-17 augmente la dysfonction de la barrière épithéliale (162).

De la même façon, Hwang et al.(163) ont suggéré que le CSA pourrait ne pas être efficace pour traiter les syndromes de Gougerot-Sjögren (SS) secondaires du fait de la présence à des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires.

Par conséquent, des analyses biologiques complémentaires sur la composition du CSA et de l'impact du sérum des patients en fonction de leur pathologie sont nécessaires.

Elles pourraient révéler des facteurs prédictifs qui permettraient d'anticiper la réponse au traitement par CSA et donc d'optimiser l'utilisation de cette thérapeutique.

Le but de cette étude est d'analyser les patients répondeurs au CSA dans le centre hospitalo-universitaire de Marseille et de trouver une relation entre la composition du CSA et les résultats cliniques au travers d'une analyse du CSA administré, incluant la quantification des facteurs de croissance.

## 2) Méthodes

### 2.1) Recrutement de patients

Cette étude observationnelle rétrospective mono-centrique a été réalisée dans le département d'ophtalmologie de l'Assistance publique des hôpitaux de Marseille (Hôpital de la Timone, Marseille, France) entre avril 2014 et février 2018. Les patients inclus étaient des hommes et des femmes âgés de plus de 18 ans, présentant une sécheresse oculaire sévère avec un score Ocular Surface Disease Index (OSDI)  $\geq 20$ , réfractaires au traitement conventionnel (larmes artificielles, soins de paupières, ciclosporine topique). Tous les patients inclus avaient une évaluation disponible de leur OSDI et de leur score de coloration cornéenne d'Oxford) au début du traitement et environ six mois après le début du traitement.

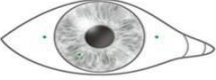
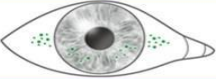
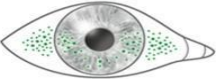
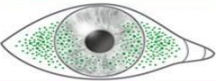
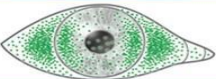
Les critères d'exclusion étaient l'anémie sévère, une infection au VIH, Hépatite C, hépatite B, syphilis ou une infection oculaire active. Tous les sujets étaient informés avec un consentement, en accord avec la déclaration d'Helsinki.

### 2.2) Critères d'efficacité

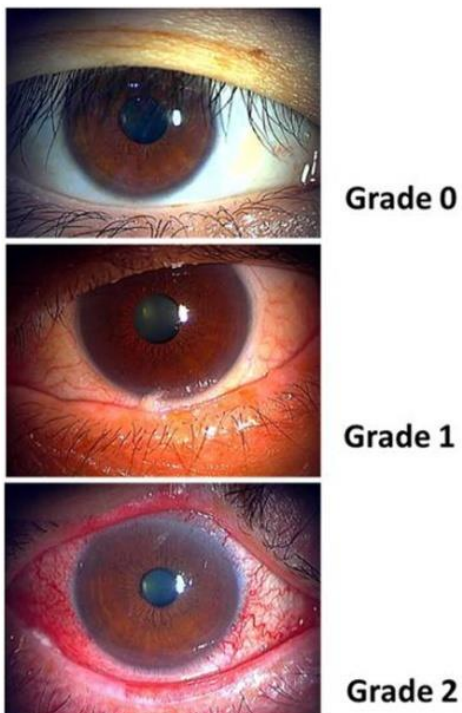
Les symptômes subjectifs des patients étaient évalués via le score d'OSDI, score validé pour quantifier la sévérité des symptômes de sécheresse oculaire. Les signes objectifs comportaient une combinaison d'examen cliniques :

- la densité de la kératite ponctuée superficielle : elle estime la sévérité de la sécheresse. Pour l'évaluer, l'échelle d'Oxford a été utilisée, de 0 (normal) à 5 (le plus sévère) Figure 8.
- la présence de blépharite (0 : absence, 1 : modérée, 2 : sévère)
- l'hyperhémie conjonctivale (0 : absence, 1 : minime/modérée, 2 : sévère, Figure 9)
- le temps de rupture lacrymal (Break-up Time : BUT)
- Test de Schirmer
- Acuité visuelle en logMar (Logarithm of The Minimum Angle of Resolution).

**Figure 8 : Classification d'Oxford**

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

**Figure 9 : Gradation de l'hyperhémie conjonctivale (164):**



Ces paramètres ont été évalués avant le début du traitement et à une consultation la plus proche possible de six mois après le début du traitement, sur une période maximale de treize mois.

Un répondeur était défini comme un patient présentant une amélioration of  $\geq 1$  grade du score d'Oxford pour tous les yeux traités et/ou une amélioration  $\geq 14$  points du score OSDI.

### **2.3) Production du CSA**

Pour préparer le CSA, 75 mL de sang périphérique étaient collectés dans des tubes anticoagulés (ref 367614, Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) à partir d'un prélèvement périphérique. Après centrifugation à 3000G pendant 10 minutes, 24 mL de sérum étaient isolés en condition stérile dans un flux laminaire dans le service de thérapie cellulaire de la Conception, hôpital universitaire de Marseille.

Le sérum était ensuite dilué à une concentration de 20 % (vol/vol) avec une solution saline pour obtenir un volume final de 120 ml, puis filtré à travers un filtre de 0.22  $\mu\text{m}$  et divisé en 24 flacons de 5 mL. Deux d'entre eux étaient utilisés pour des tests de stérilité. Une partie du sérum non dilué était utilisée pour des mesures de paramètres biochimiques et congelée à  $-40^{\circ}\text{C}$  pour mesurer des facteurs de croissance et des cytokines.

### **2.4) Délivrance des flacons**

Après une période de quarantaine de 10 jours à  $-40^{\circ}\text{C}$  pour vérifier la stérilité du CSA, le patient pouvait recevoir ses flacons. Les patients devaient revenir une fois par mois à la pharmacie et recevaient la quantité nécessaire pour huit instillations par jour.

Une fois ouvert, le CSA devait être conservé à  $+4^{\circ}\text{C}$ .

## **2.5) Paramètres biologiques quantifiés**

Une sélection de dix-huit paramètres biologiques était mesurée sur le CSA obtenu à partir de la production de CSA pour chaque patient. Le cortisol était mesuré par une technique d'électrochemoluminescence (Cobas e601 system : Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland). L'albumine, l'IgA et la fibronectine étaient mesurées par une technique immunoturbidimétrique avec un système Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland). Les vitamines A et E étaient mesurées par une chromatographie liquide haute performance (HPLC) avec un système Shimadzu (Shimadzu, Kyoto, Japan).

Une combinaison de 12 cytokines et facteurs de croissance (VEGF, EGF, IL1Ra, FGF2, IFN $\gamma$ , IL10, IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ , Nerve Growth Factor or NGF, TGF $\beta$ 1, Platelet Derived Growth Factor AA-BB or PDGF AB-BB) était mesurée en utilisant un instrument Magpix (Luminex MAP Technology, Luminex Inc., Austin, TX, USA) autorisant une mesure simultanée dans un petit volume d'échantillon.

## **2.6 ) Analyse statistique**

Toutes les données étaient présentées comme déviation moyenne et standard (SD).

Les données ont été analysées avec un prism GraphPad (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA).

Les différences moyennes étaient comparées en utilisant un test non paramétrique de Mann-Whitney U ou une méthode d'analyse de la variance (ANOVA) avec un test de Bonferroni post hoc pour faire des comparaisons par paire.

Un test du khi-2 était utilisé pour déterminer la réponse au traitement des patients, selon les co-traitements et selon les étiologies de la sécheresse oculaire.

Un coefficient de variation était obtenu par la division de la déviation standard par la moyenne.



### 3) Résultats

#### 3.1) Caractéristiques des patients

50 patients (87 yeux) ont été inclus dans cette étude. 32 (64%) étaient des femmes, et l'âge moyen était de  $63 \pm 16$  ans. La sécheresse oculaire était la conséquence de nombreuses pathologies incluant la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) (28%), kératite neurotrophique (24%), syndrome de Gougerot Sjögren (16%), pemphigoïde oculaire cicatricielle (8%). Les autres patients présentaient d'autres causes isolées, classées dans « autres » (une brûlure oculaire, un syndrome de calcinose-maladie de Raynaud-Troubles moteurs oesophagiens-sclérodactylie et télangiectasie (CREST Syndrome), et dix sécheresses oculaires idiopathiques).

La sécheresse oculaire était caractérisée par un score OSDI initial de  $68.7 \pm 23.2$ , un grade d'Oxford de  $3.2 \pm 1.5$ , un temps de rupture lacrymale tBUT de  $4.1 \pm 2.1$  secondes, un test de Schirmer de  $5.6 \pm 4.9$  mm et une acuité visuelle en logMar de  $0.5 \pm 0.6$ .

Finalement, 92% des patients avaient des traitements concomitants comprenant des larmes artificielles de type acide hyaluronique. La ciclosporine topique, les corticoïdes, les lentilles sclérales et les soins de paupière étaient associés respectivement chez 46%, 20%, 16%, 58% des patients. Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients sont détaillées dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Caractéristiques des patients traités par CSA :**

Nombre de patients =50 patients, soit 87 yeux	
Sexe F/M	32/18
Age (années, moyenne $\pm$ écart type)	63 $\pm$ 16
<b><u>Pathologies (nombre de patients, pourcentage) :</u></b>	
GVH	14 (28%)
Kératite neurotrophique	12 (24%)
Syndrome de Gougerot	8 (16%)
Primaire	5 (10%)
Secondaire	3 (6%)
Pemphigoïde oculaire cicatricielle	4 (8%)
Autres causes de sécheresse non liées à un Gougerot	12 (24%)
<b><u>Scores initiaux :</u></b>	
OSDI (n= 50 patients)	68.7 $\pm$ 23.2
Oxford (n= 87 yeux)	3.2 $\pm$ 1.5
tBUT (n= 67 yeux)	4.1 $\pm$ 2.1
Test de Schirmer (n= 20 yeux)	5.7 $\pm$ 4.9
Acuité visuelle en logMAR (n= 72 yeux)	0.5 $\pm$ 0.6
blepharite (0, absence; 1, présence) (n= 66 yeux, % présence)	1.3 $\pm$ 0.8 (66.6%)
Hyperhémie conjonctivale (0, absence; 1, modérée ; 2, sévère) (n= 63 yeux, % $\geq$ 1)	0.6 $\pm$ 0.5 (79.4%)
<b><u>Cotraitements (nombre de patients,%)</u></b>	
Cyclosporine 0.01%, 0.5% ou 2%	<b>23</b> (46%)
Corticoïdes	<b>10</b> (20%)
Lentilles sclérales	<b>8</b> (16%)
Hygiène des paupières	<b>8</b> (16%)
Larmes artificielles type acide hyaluronique	<b>46</b> (92%)

### 3.2) Caractéristiques biologiques du CSA

Les résultats provenant des caractéristiques biologiques du sérum de chaque patient sont détaillés dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Caractéristiques biologiques des sérums des patients**

	moyenne $\pm$ écart type	Min-Max	Coefficient de variation (%)
TNF $\alpha$ (pg/ml)	10.11 $\pm$ 8.68	0 – 39.26	85.87
IL1 $\beta$ (pg/ml)	2.49 $\pm$ 8.21	0 – 62.06	330.30
IL6 (pg/ml)	16.19 $\pm$ 45.35	0 – 281.44	280.11
Cortisol (nmol/L)	298.15 $\pm$ 113.27	4.9 – 559.2	37.99
IL10 (pg/ml)	2.28 $\pm$ 5.81	0 – 22.98	255.21
IL1Ra (pg/ml)	128.53 $\pm$ 408.05	0 – 2524.32	317.47
IFN $\gamma$ (pg/ml)	34.66 $\pm$ 113.78	0 – 877.48	328.28
IgA (g/L)	2.16 $\pm$ 1.40	0.16 – 6.02	65.01
Vitamine A (mg/L)	0.55 $\pm$ 0.16	0.24 – 0.96	29.33
Vitamine E (mg/L)	14.23 $\pm$ 3.57	7.2 – 29.2	25.07
Fibronectine (g/L)	0.34 $\pm$ 0.11	0.15 – 0.75	31.50
Albumine (g/L)	44.01 $\pm$ 2.88	37.6 – 49.2	6.55
EGF (pg/ml)	189.67 $\pm$ 101.18	42.53 – 482.25	53.35
VEGF (pg/ml)	316.60 $\pm$ 846.82	0 – 6453.87	267.47
PDGF AB-BB (ng/ml)	65.53 $\pm$ 28.35	16.67 – 152.85	43.27
NGF (pg/ml)	2.18 $\pm$ 2.79	0.06 – 11.96	128.53
FGF2 (pg/ml)	127.93 $\pm$ 320.56	0 – 2272.96	250.59
TGF $\beta$ 1 (ng/ml)	74.74 $\pm$ 26.17	39.76 – 152.87	35.00

Les dix-huit paramètres étaient quantifiés et classés comme pro-inflammatoires ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL1}\beta$ ,  $\text{IL6}$ ), anti-inflammatoires (cortisol,  $\text{IL10}$ ,  $\text{IL1Ra}$ ,  $\text{IFN}\gamma$ ), avec un impact positif sur la sécheresse oculaire (IgA, vitamine A and E, fibronectine, albumine) ou un impact positif sur la prolifération cellulaire (EGF, VEGF, PDGF AB-BB, NGF, FGF2,  $\text{TGF}\beta$ ). Une importante variabilité interindividuelle a été observée avec les taux de VEGF,  $\text{IL1Ra}$ , FGF2,  $\text{IFN}\gamma$ ,  $\text{IL10}$ ,  $\text{IL1}\beta$  et  $\text{IL6}$  avec un coefficient de variation supérieur à 200%, contrairement à trois paramètres (albumine, vitamine A et vitamine E) qui ont présenté un coefficient de variation inférieur à 30%.

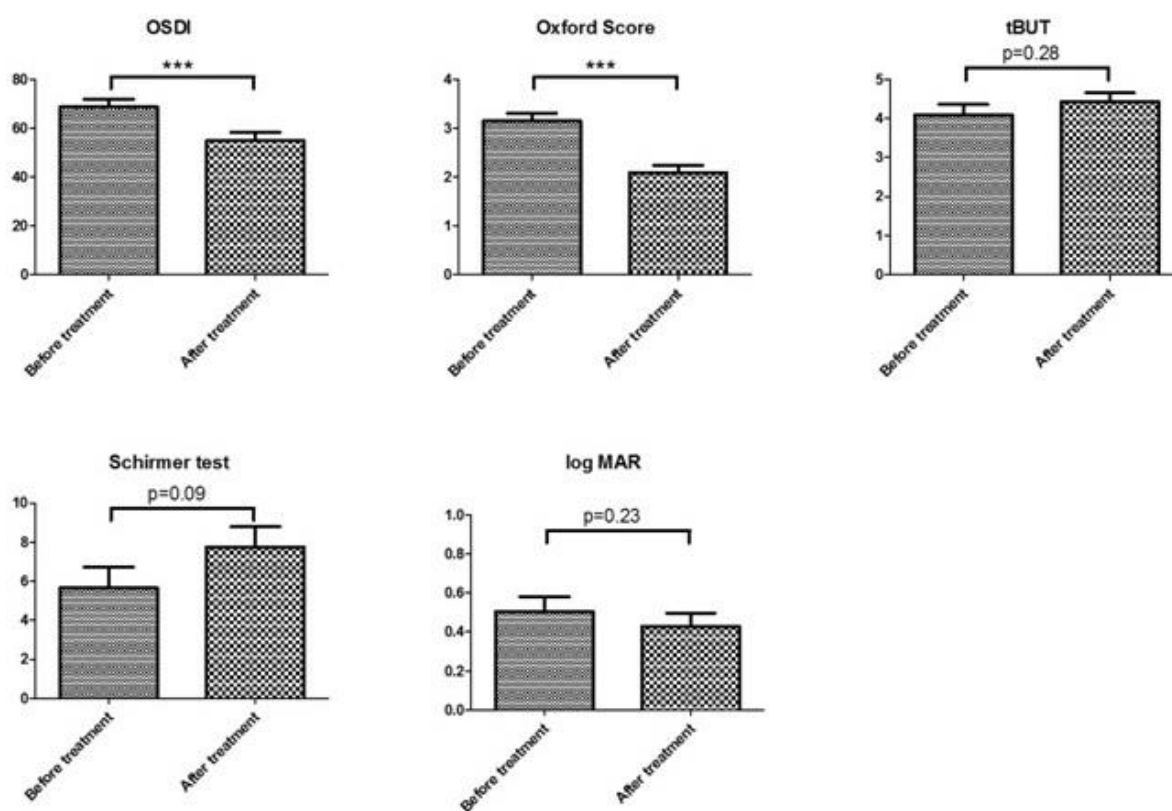
Cependant, les tests d'ANOVA et de Bonferroni en post hoc ont révélé que les variations observées dans les concentrations des paramètres ci-dessus n'étaient pas associées à aucune des étiologies principales de sécheresse oculaire (GVH, kératite neurotrophique, Syndrome de Gougerot-Sjögren, POC).

### **3.3) Efficacité du CSA**

Nous avons analysé l'efficacité du CSA dilué à 20%, instillé huit fois par jour avec une moyenne de  $6.5 \pm 3.3$  mois de suivi. L'OSDI et le grade d'Oxford scale étaient respectivement significativement réduits de  $68.7 \pm 23.2$  à  $54.8 \pm 25.7$  ( $p=0.0001$ ) et de  $3.2 \pm 1.5$  à  $2.1 \pm 1.3$  ( $p<0.0001$ ). Les résultats du test de Schirmer ont montré une tendance à l'amélioration sans que ce résultat soit significatif ( $p=0.09$ ). Cependant, les mesures du tBUT ( $p=0.28$ ) et de l'acuité visuelle en logMAR ( $p=0.23$ ) n'étaient pas significativement modifiées après traitement par CSA.

Finalement, une amélioration statistiquement significative dans l'hyperhémie conjonctivale a été observée (de  $1.3 \pm 0.8$  à  $0.9 \pm 0.8$ ;  $p=0.01$ ) avec 36/63 yeux, incluant 19 yeux avec résolution complète de l'hyperhémie conjonctivale. Aucune amélioration n'a été observée concernant la blépharite avec seulement 4/66 yeux améliorés ( $p=0.11$ ). Les résultats d'efficacité sont détaillés dans le tableau 7 et la Figure 10.

**Figure 10** : Résultats de l'OSDI, le score d'Oxford, le tBUT, le test de Schirmer, et de l'acuité visuelle avant et après 6.5 ± 3.3 mois de traitement par collyre de CSA



**Tableau 7** : Critères de jugement avant et après traitement par collyre de CSA

	Avant traitement	Après traitement	p
Questionnaires OSDI	68.7 ±23.2	54.8 ± 25.7	<b>0.0001</b>
Score d'Oxford	3.2 ±1.5	2.1 ±1.3	<b>&lt; 0.0001</b>
tBUT (sec)	4.1 ±2.1	4.4 ±1.8	0.28
Test de Schirmer (mm)	5.7 ±4.9	7.8 ±4.6	0.09
Acuité visuelle en logMAR	0.5 ±0.6	0.4 ± 0.6	0.23
Hyperhémie conjonctivale	1.3 ± 0.8	0.9 ± 0.8	<b>0.001</b>
Blépharite	0.6 ± 0.5	0.8 ± 0.4	0.11

### **3.4) Relations entre les caractéristiques des patients et la réponse au traitement**

Les répondeurs sont définis comme des patients présentant une amélioration  $\geq 14$  points dans l'OSDI et/ou  $\geq 1$  grade en Oxford pour tous les yeux traités.

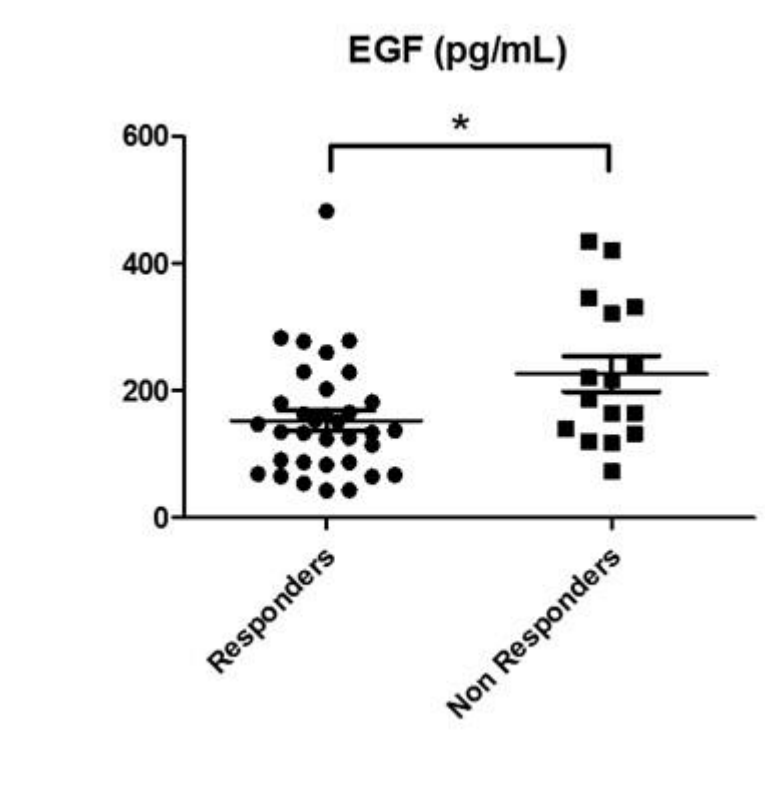
Basé sur cette définition, 34 patients (68%) étaient considérés comme répondeurs.

Il n'y avait pas de différence d'âges entre les deux groupes ( $66.8 \pm 14.7$  ans pour les répondeurs contre  $59.1 \pm 16.6$  ans pour les non répondeurs ;  $p=0.12$ ). La réponse n'était pas associée à une étiologie particulière ( $p=0.33$ ) même si les 4 patients présentant une pemphigoïde cicatricielle et 10 des 12 patients présentant une kératite neurotrophique étaient répondeurs. Concernant les GVHD et syndrome de Gougerot-Sjögren, 8 des 14 et 5 des 8 patients étaient répondeurs respectivement. En ce qui concerne l'impact des co-traitements, aucune différence statistiquement significative n'était observée ( $p=0.26$ ). Parmi les paramètres biologiques analysés, seules les concentrations d'EGF étaient significativement différentes entre les deux groupes ( $p=0.017$ ) (Figure 11), avec des concentrations plus hautes chez les non répondeurs ( $226.4 \pm 112.0$  pg/mL) en comparaison aux répondeurs ( $153.0 \pm 90.4$  pg/mL). Cinq paramètres (cortisol, VEGF, FGF2,  $IFN\gamma$ ,  $IL1\beta$ ) ont aussi montré une tendance à être augmentés chez les non répondeurs sans que ce résultat ne soit significatif (Tableau 8;  $p < 0.2$ ).

**Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques biologiques du sérum des patients répondeurs et non répondeurs au collyre de CSA**

	Répondeurs	Non répondeurs	p
TNF $\alpha$ (pg/ml)	10.0 $\pm$ 7.6	10.2 $\pm$ 9.7	0.95
IL1 $\beta$ (pg/ml)	0.2 $\pm$ 0.8	4.73 $\pm$ 15.6	0.10
IL6 (pg/ml)	12.8 $\pm$ 49.5	19.6 $\pm$ 41.1	0.64
Cortisol (nmol/L)	264.6 $\pm$ 125.1	331.7 $\pm$ 101.5	0.10
IL10 (pg/ml)	1.6 $\pm$ 4.9	2.94 $\pm$ 6.73	0.43
IL1Ra (pg/ml)	103.3 $\pm$ 444.6	153.8 $\pm$ 371.5	0.70
IFN $\gamma$ (pg/ml)	4.0 $\pm$ 8.9	65.4 $\pm$ 218.6	0.10
Ig A (g/L)	2.2 $\pm$ 0.1	2.1 $\pm$ 1.5	0.65
Vitamine A (mg/L)	0.6 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.1	0.65
Vitamine E (mg/L)	14.3 $\pm$ 4.3	14.1 $\pm$ 2.8	0.93
Fibronectine (g/L)	0.3 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.1	0.51
Albumine (g/L)	43.9 $\pm$ 3.2	44.1 $\pm$ 2.6	0.89
<b>EGF (pg/ml)</b>	<b>153.0 <math>\pm</math> 90.37</b>	<b>226.4 <math>\pm</math> 112.0</b>	<b>0.017</b>
VEGF (pg/ml)	132.3 $\pm$ 104.4	500.9 $\pm$ 1589.2	0.18
PDGF AB BB (ng/mL)	72.37 $\pm$ 28.55	58.69 $\pm$ 28.15	0.12
NGF (pg/ml)	2.2 $\pm$ 3.0	2.2 $\pm$ 2.5	0.96
FGF2 (pg/ml)	51.4 $\pm$ 78.2	204.4 $\pm$ 563.0	0.12
TGF $\beta$ (ng/ml)	74.7 $\pm$ 26.3	74.8 $\pm$ 26.0	0.99

**Figure 11 :** Comparaison du taux d'EGF entre les patients répondeurs et non répondeurs



#### 4) Discussion

La physiopathologie de la sécheresse oculaire n'est pas parfaitement comprise, mais il a été admis que l'inflammation joue un rôle dans le développement et la persistance des symptômes de sécheresse oculaire (126). Les traitements classiques incluent des larmes artificielles pour apporter une lubrification complémentaire. Bien qu'une large variété de larmes artificielles existe, aucune n'est considérée comme le gold standard pour se substituer aux larmes et un des inconvénients est la présence potentielle de conservateurs.

Du fait de sa composition avec des médiateurs anti-inflammatoires et riche en facteurs de croissance, le CSA est utilisé dans le monde entier pour traiter des désordres de la surface oculaire et est décrit comme bien toléré et sans aucune complication importante.

A notre connaissance, nous rapportons ici la plus importante cohorte de patients traités par CSA avec une analyse biologique aussi étendue de leur sérum utilisé pour la production.



Ces résultats confortent l'utilisation du CSA dans la sécheresse oculaire, permettant une amélioration à la fois de l'OSDI et du score d'Oxford.

Cependant, dans les études précédentes, la composition biologique n'avait pas aussi bien été étudiée et la plus grande valeur majeure de notre étude est de pouvoir étudier le lien entre la composition du CSA et le résultat clinique. Ainsi, nous avons réalisé une analyse de dix-huit paramètres sur chaque sérum basée sur une revue de la littérature et sur leur impact positif ou négatif sur la cicatrisation cornéenne.

Du fait de l'absence de consensus pour définir un répondeur et en se basant sur la définition du TFOS DEWS II, la réponse au traitement était définie comme une amélioration  $\geq 1$  grade in CSF pour tous les yeux traités et/ou une amélioration  $\geq 14$  points du score d'OSDI correspondant pour ce dernier, à la différence minimale cliniquement significative dans le cas de sécheresse sévère (165). En se basant sur cette définition, 68% des patients sont répondeurs dans notre cohorte. Notre étude a montré une concentration significativement plus importante du taux d'EGF dans le groupe des non répondeurs. Un patient non répondeur avait des concentrations très élevées pour toutes les cytokines et facteurs de croissance mesurés sans raison évidente. Cependant, après avoir enlevé les valeurs de ce patient, la différence en regardant les concentrations d'EGF était maintenue ( $p=0.04$ ). Il est important de notifier que seulement 10 patients (20%) ont présenté une amélioration des deux critères soit à la fois de plus de 14 points dans le score OSDI et  $\geq 1$  grade en Oxford dans tous les yeux traités, suggérant la nécessité d'une définition consensuelle des répondeurs au traitement.

En dépit de cela, nos résultats sont renforcés par le fait que la différence de concentrations d'EGF était statistiquement significative chez ces 10 « très bon répondeurs » ( $146.0 \pm 19.3$ ) en comparaison aux non-répondeurs ( $226.4 \pm 28.0$ ,  $p=0.05$ ). Ces résultats sont en accord avec l'étude de Yan et al (166), qui a déterminé une concentration optimale d'EGF pour la cicatrisation cornéenne. La prolifération des cellules épithéliales in vitro était meilleure avec une concentration de 10 ng/mL que 20 ng/mL suggérant ainsi qu'un excès d'EGF peut ralentir la cicatrisation épithéliale cornéenne.

Un autre élément intéressant dans notre étude était que les concentrations observées d'IL-1 et d'IFN- $\gamma$  ont montré une tendance à être plus élevées chez les non répondeurs.

En effet, l'IL-1 et l'IFN- $\gamma$  sont des cytokines pro-inflammatoires, et il a été décrit qu'elles seraient la cause de métaplasie squameuse des cellules épithéliales (167,168).

Dans cette étude, le CSA dilué à 20% a été utilisé. Cette dilution a été réalisée du fait de la viscosité importante du CSA non dilué, pouvant entraîner une tolérance moindre du traitement. Ce choix de dilution a été basé sur les résultats de Tsubota et al. qui ont démontré que la concentration en TGF- $\beta$  dans le sérum est cinq fois plus élevée que dans les larmes (133). De hautes concentrations de TGF- $\beta$  sont connues pour avoir des effets antiprolifératifs et peuvent aboutir à un retard de cicatrisation épithéliale.

Dans notre étude, aucun lien n'a été trouvé entre les concentrations TGF- $\beta$  et la réponse au traitement.

La composition du CSA a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et il a été démontré que ces patients avaient des concentrations plus élevées en facteurs épithéliotrophiques (EGF, PDGF-AB and TGF- $\beta$ 1 et fibronectine) comparées aux sujets sains (169). Harloff S et al. (132) ont montré que le sérum de donneurs sains contenait de plus grandes quantités de fibronectine et TGF- $\beta$  en comparaison au sérum de patients immunodéprimés avec polyarthrite rhumatoïde. Cependant, dans ces deux études précliniques, de tels changements dans la composition du CSA n'ont pas affecté de manière significative la prolifération, la migration et la différenciation des cellules cornéennes épithéliales. Dans des études cliniques, une plus haute expression de TGF- $\beta$ 1, IL-1b, IL-6, et TNF- $\alpha$  a été retrouvée dans le sérum de patients présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren actif (basé sur la vitesse de sédimentation élevée et sur la présence d'arthrite) en comparaison au groupe de patients inactifs. Cependant, ces différences n'avaient aucune conséquence sur le score d'OSDI et d'Oxford (170).

Dans notre étude, nous avons trouvé que la majorité des patients présentant une pemphigoïde oculaire cicatricielle (100%) et une kératite neurotrophique (83.3%) étaient répondeurs alors que ce taux était plus bas dans les syndromes de Gougerot-Sjögren (62.5%) et dans les GVH (57.1%). Cependant, l'étiologie de la sécheresse n'a pas été retrouvée comme un facteur prédictif de réponse en utilisant un test de Chi-2 ( $p=0.33$ ).

Par ailleurs, la plupart des études analysant les compositions du sérum ne détaillent pas les quantités en facteurs de croissance et cytokines. De plus, la préparation du CSA ne fait pas l'objet d'un consensus (117), rendant difficile l'analyse des résultats des différentes études.

La composition du sérum autologue obtenu dépend de nombreux paramètres de production, dont le temps de coagulation et la durée de centrifugation, et il est probable que ceci ait un impact sur les effets épithéliotropiques (171).

Il existe également une grande hétérogénéité biologique du sérum observé dans notre étude, mise en évidence par la grande dispersion des paramètres dans notre cohorte de patients. Ces résultats confirment que le CSA est un traitement complexe avec plus d'une centaine de molécules actives et qu'une analyse systématique est nécessaire pour déterminer les facteurs ayant une influence positive ou négative sur la surface oculaire.

De nouveaux outils sont en cours de développement permettant la mesure simultanée de plusieurs cytokines sur des échantillons de petites quantités (172).

Notre étude présente certaines limites, notamment son caractère rétrospectif, l'absence de groupe contrôle. La présence de co-traitements peut également influencer la réponse au traitement par CSA. Cependant, elle permet une meilleure compréhension de l'activité biologique du CSA sur la surface oculaire.

## 5) Conclusion

Le sérum autologue constitue une source intéressante de facteurs de croissance et d'éléments trophiques pour la cornée. Il est indiqué pour les formes sévères de sécheresse oculaire avec kérato-conjonctivite sèche résistant à un traitement lubrifiant bien conduit. Le CSA constitue une approche thérapeutique intéressante mais sa généralisation reste problématique en raison de la réglementation et des conditions de fabrication impliquant nécessairement les centres spécialisés.

Notre étude a montré que le traitement par CSA permet une amélioration clinique significative dans le traitement de la sécheresse oculaire.

De plus, les taux d'EGF dans la sécheresse oculaire étaient plus élevés chez les non répondeurs suggérant son importance dans la prédiction de l'efficacité du traitement. La cicatrisation cornéenne épithéliale est un processus complexe sous l'influence de nombreuses cytokines et facteurs de croissance avec des interactions avec la matrice extracellulaire.

Nos résultats encouragent donc la réalisation de contrôles systématiques biochimiques sur le CSA et la nécessité de maintenir une traçabilité des données des patients.

Des essais cliniques randomisés à haut niveau de preuve, incluant une évaluation détaillée du CSA sont nécessaires pour comprendre les mécanismes expliquant l'effet positif du CSA sur la sécheresse oculaire et définir les conditions optimales pour utiliser le CSA.

## 6) Annexes

### Annexe 1 : Etapes de fabrication du CSA



## **Annexe 2 : Notice d'information**

### **QU'EST CE QU'UN COLLYRE À BASE DE SÉRUM\* AUTOLOGUE\*\*? (CSA)**

Le CSA est un traitement hospitalier dans les cas de syndrômes de sécheresse oculaire. Il est préparé stérilement à partir de votre propre sang, plus précisément, à partir du sérum.

C'est un médicament biologique innovant.

### **POURQUOI ÇA MARCHE ?**

Le sérum, constituant majeur du CSA, contient des facteurs de croissance qui vont contribuer à la régénération de la cornée.

En effet, l'altération de la cornée est bien souvent la cause de la dégradation de la vision dans les syndrômes de sécheresse oculaire.

### **EXISTE-T-IL DES EFFETS INDÉSIRABLES ?**

Le CSA étant préparé à partir d'un produit biologique autologue, cela limite grandement le risque d'effets indésirables: c'est comme si on s'injectait son propre sang! C'est pourquoi aucun effet indésirable n'a été notifié à ce jour.

Par ailleurs, chaque lot nouvellement produit est mis en quarantaine entre 10 et 12 jours afin de vérifier sa stérilité avant administration.

*Sérum\* : fraction non cellulaire du sang  
Autologue\*\* : produit biologique propre à un individu*

### **CONTACTS ET RENSEIGNEMENTS**

#### **SERVICE D'OPHTALMOLOGIE DE L'HÔPITAL DE LA TIMONE ET DE LA CONCEPTION**

Consultation / ordonnances ophtalmologiques  
04 91 38 54 68  
04 91 38 64 47  
Suivi clinique tous les 6 mois avec questionnaire

#### **URGENCES OPHTALMOLOGIQUES**

NORD : 04 91 96 44 44  
TIMONE : 04 91 38 65 45  
(après 17h + week-end)

#### **PHARMACIE DE L'HÔPITAL DE LA CONCEPTION** Vente au public

Information mensuelle et disponibilité des CSA  
04 91 38 39 36

#### **UNITÉ DE THÉRAPIE CELLULAIRE DE L'HÔPITAL DE LA CONCEPTION**

Prise de rendez-vous et annulation  
Fabrication et contrôle des CSA  
Tel : 04 91 38 13 43  
Fax : 04 91 38 36 85



GUIDE DE TRAITEMENT

## Annexe 3: CSA en pratique

### COMMENT SE DÉROULE CE TRAITEMENT ?

#### CONSULTATION ET PRESCRIPTION

CHU Timone, service d'ophtalmologie

#### PRÉLÈVEMENT(S) SANGUIN(S)

CHU Conception  
(1er étage, après bureau des entrées)

Sur RDV uniquement  
environ toutes les 19 semaines

> Vous devez être à jeun

PIÈCES ADMINISTRATIVES  
À PRÉSENTER À CHAQUE RDV

Carte vitale  
Carte mutuelle ou CMU  
Ordonnance de prélèvement obligatoire  
Ordonnance de fabrication de CSA obligatoire  
Résultats du bilan sérologique prescrit à renouveler tous les ans

#### DÉLIVRANCE 1 2 3 4 5 6

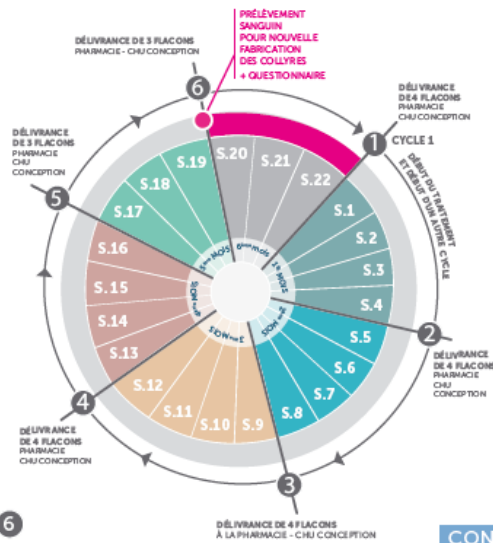
Pharmacie du CHU Conception  
(Sous-sol)

15 jours après votre prélèvement  
puis tous les mois

> Prévoir votre glacière et pains de  
glace pour prendre vos flacons

PIÈCES ADMINISTRATIVES  
À PRÉSENTER À CHAQUE RDV

Carte d'identité  
Ordonnance «bizonne»  
établie par l'ophtalmologiste obligatoire  
Carte mutuelle ou CMU



### CONSIGNES D'UTILISATION



1. Lavage 2. Essuyage 3. Réchauffer le CSA

4. Nettoyer au sérum physiologique 5. Instiller le CSA



6. Fermer et ouvrir 7. Ne pas frotter 8. Laisser 15mn sans toucher

### CONSIGNES DE CONSERVATION



Dès réception, les flacons se conservent fermés au congélateur (-20°C)  
**APRÈS DÉCONGÉLATION**  
**= LE FLACON SE PÉRIME AU BOUT DE 7 JOURS**



Entre chaque utilisation, le flacon entamé se conserve fermé au réfrigérateur  
**JE JETTE LE FLACON**  
**AU BOUT DE 7 JOURS MÊME S'IL N'EST PAS VIDE !**

### CONSULTATION DE CONTRÔLE

CHU Conception  
(4ème étage)

À chaque prélèvement, évaluation de l'efficacité du traitement par un ophtalmologue (questionnaire)

En cas de douleur

> Pour cette consultation pensez à enlever vos lentilles Spot

PIÈCES ADMINISTRATIVES À PRÉSENTER À CHAQUE RDV

Carte d'identité  
Carte mutuelle ou CMU

## 7) **Bibliographie**

1. Epidemiology of dry eye : Report of the Epidemiology Subcommittee of the 2007 Dry Eye WorkShop (DEWS). *Ocul Surf* 2007 ; 5 : 93-107.
2. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, de Paiva CS, Gomes JAP, Hammit KM, Jones L, Nichols JJ, Nichols KK, Novack GD, Stapleton FJ, Willcox MDP, Wolffsohn JS, Sullivan DA. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf*. 2017 Oct;15(4):802-812. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.003. Epub 2017 Aug 8.
3. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995 ; 21 : 221-32.
4. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000 ; 118 : 1264-8.
5. Christen WG, Manson JE, Glynn RJ et al. Low--dose aspirin and risk of cataract and subtypes in a randomized trial of US physicians. *Ophthalmic Epidemiol* 1998 ; 5 : 133-42.
6. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II -- a randomized trial of beta--carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and ey.
7. Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men : estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol* 2009 ; 127 : 763-8.
8. Bukhari A, Ajlan R, Alsaggaf H. Prevalence of dry eye in the normal population in Jeddah, Saudi Arabia. *Orbit* 2009 ; 28 : 392-7.
9. Rapport SFO 2015 : Surface oculaire de Pierre-Jean Pisella, Christophe Baudouin, Thanh Hoang-Xuan, Elsevier-Masson, 2015.
10. King--Smith PE, Fink BA, Hill RM, et al. The thickness of the tear film. *Curr Eye Res* 2004 ; 29 : 357-68.
11. Butovich IA. The Meibomian puzzle : combining pieces together. *Prog Retin Eye Res* 2009 ; 28 : 483-98.
12. Labbe A, Brignole--Baudouin F, Baudouin C. Ocular surface investigations in dry eye. *J Fr Ophtalmol* 2007 ; 30 : 76-97.
13. Johnson ME, Murphy PJ. Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome. *Prog Retin Eye Res* 2004 ; 23 : 449-74.
14. Creuzot--Garcher C. Lacrimal film and the ocular surface. *J Fr Ophtalmol* 2006 ; 29 : 1053-9.
15. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997 ; 74 : 8-13.



16. King-Smith PE, Reuter KS, Braun RJ, et al. Tear film breakup and structure studied by simultaneous video recording of fluorescence and tear film lipid layer images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 ; 54 : 4900-9.
17. Rosenfeld L, Fuller GG. Consequences of interfacial viscoelasticity on thin film stability. *Langmuir* 2012 ; 28 : 14238-44.
18. Argüeso P, Gipson IK. Epithelial mucins of the ocular surface : structure, biosynthesis and function. *Exp Eye Res* 2001 ; 73 : 281-9.
19. Sweeney DF, Millar TJ, Raju SR. Tear film stability : A review. *Exp Eye Res* 2013 ; 117 : 28-38.
20. Dmitrieva NI, Bulavin DV, Burg MB. High NaCl causes Mre11 to leave the nucleus, disrupting DNA damage signaling and repair. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003 ; 285 : F266-74.
21. Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 ; 45 : 4302-11.
22. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001 ; 45 : S211-20.
23. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease : proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013 ; 11 : 246-58.
24. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995 ; 113 : 1266-70.
25. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004 ; 78 : 409-16.
26. Tang NE, Zuure PL, Pardo RD, et al. Reflex lacrimation in patients with glaucoma and healthy control subjects by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 709-14.
27. Bron AJ, dePaiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II Pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438–510.
28. Azzarolo AM, Bjerrum K, Maves CA, et al. Hypophysectomy-induced regression of female rat lacrimal glands : partial restoration and maintenance by dihydrotestosterone and prolactin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995 ; 36 : 216-26.
29. Vendramini AC, Soo C, Sullivan DA. Testosterone-induced suppression of autoimmune disease in lacrimal tissue of a mouse model (NZB/NZW F1) of Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991 ; 32 : 3002-6.
30. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 4874-82.
31. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 1114-9.
32. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004 ; 122 : 369-73.

33. Wenderlein M, Mattes S. The « dry eye » phenomenon and ovarian function. Study of 700 women pre-and postmenopausal. *Zentralbl Gynakol* 1996 ; 118 : 643-9.
34. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003 ; 136 : 318-26.
35. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, et al. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Med* 2013 ; 11 : 93.
36. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome : a datadriven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012 ; 64 : 475-87.
37. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet* 2013 ; 382 : 797-808.
38. Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Autoimmunity and environment : infections and autoimmunity -friends or foes ? *Trends Immunol* 2009 ; 30 : 409-14.
39. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 149 : 405-15.
40. Wright HR, Turner A, Taylor HR. Trachoma. *Lancet* 2008 ; 371 : 1945-54.
41. Srikumaran D, Akpek EK. Mucous membrane pemphigoid : recent advances. *Curr Opin Ophthalmol* 2012 ; 23 : 523-7.
42. The definition and classification of dry eye disease : report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007 ; 5 : 75-92.
43. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996 ; 15 : 229-34.
44. Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995 ; 102 : 678-86.
45. Heath P. Ocular lymphomas. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1948 ; 46 : 385-98.
46. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection : a host immune response associated with HLA- DR5. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 3-10.
47. Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol* 2012 ; 2012 : 285851.
48. Abelson R, Lane KJ, Rodriguez J, et al. Validation and verification of the OPI 2.0 System. *Clin Ophthalmol* 2012 ; 6 : 613-22.
49. Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist ? *Ophthalmology* 1980 ; 87 : 920.

50. Gilbard JP, Gray KL, Rossi SR. A proposed mechanism for increased tear- film osmolarity in contact lens wearers. *Am J Ophthalmology* 1986 ; 102 : 505-7.
51. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005 ; 139 : 498-503.
52. Semeraro F, Forbice E, Romano V, et al. Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmologica* 2013.
53. Mackie IA. Role of the corneal nerves in destructive disease of the cornea. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1978; 98: 343-7.
54. Sommer A, Emran N. Tear production in a vitamin A responsive xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982 ; 93 : 84-7.
55. Foulks GN, Nichols KK, Bron AJ, et al. Improving awareness, identification, and management of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : S1-12.
56. Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction : report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 1994-2005.
57. Socie G, Schmoor C, Bethge WA, et al. Chronic graft-versus-host disease : long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-t-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood* 2011 ; 117 : 6375-82.
58. Jabs DA, Wingard J, Green WR, et al. The eye in bone marrow transplantation. III. Conjunctival graft-vs-host disease. *Arch Ophthalmol* 1989 ; 107 : 1343-8.
59. Nassar A, Tabbara KF, Aljurf M. Ocular manifestations of graft-versus-host disease. *Saudi J Ophthalmol* 2013 ; 27 : 215-22.
60. Cutler C, Kim HT, Bindra B, et al. Rituximab prophylaxis prevents corticosteroid-requiring chronic GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation : results of a phase 2 trial. *Blood* 2013 ; 122 : 1510-7.
61. Robinson MR, Lee SS, Rubin BI, et al. Topical corticosteroid therapy for cicatricial conjunctivitis associated with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2004 ; 33 : 1031-5.
62. Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, et al. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2008 ; 41 : 293-302.
63. Chiang CC, Lin JM, Chen WL, et al. Allogeneic serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Cornea* 2007 ; 26 : 861-3.
64. Jacobs DS, Rosenthal P. Boston scleral lens prosthetic device for treatment of severe dry eye in chronic graft-versus-host disease. *Cornea* 2007 ; 26 : 1195-9.
65. Al- Ghouli A, Kim G, Dhaliwal DK. Ocular cicatricial pemphigoid/Mucous membrane pemphigoid. In Yanoff M, Duker JS. Ed. *Ophthalmology*. Missouri: Elsevier ; 2008, p. 410.
66. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986 ; 84 : 527-663.

67. Kirzhner M, Jakobiec FA. Ocular cicatricial pemphigoid : a review of clinical features, immunopathology, differential diagnosis, and current management. *Semin Ophthalmol* 2011 ; 26 : 270-7.
68. Xu HH, Werth VP, Parisi E, et al. Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am* 2013 ; 57 : 611-30.
69. Tyagi S, Bhol K, Natarajan K, et al. Ocular cicatricial pemphigoid antigen : partial sequence and biochemical characterization. *Proc Natl Acad Sc USA* 1996 ; 93 : 14714-9.
70. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt HI, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid : definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002 ; 138 : 370-9.
71. Setterfield J, Shirlaw PJ, Kerr- Muir M, et al. Mucous membrane pemphigoid : a dual circulating antibody response with IgG and IgA signifies a more severe and persistent disease. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 602-10.
72. Waltman SR, Yarian D. Circulating antibodies in ocular pemphigoid. *Am J Ophthalmol* 1974 ; 77 : 891-4.
73. Mondino BJ, Brown SI, Rabin BS. Autoimmune phenomena of the external eye. *Ophthalmology* 1978 ; 85 : 801-17.
74. Sobolewska B, Deuter C, Zierhut M. Current medical treatment of ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocul Surf* 2013 ; 11 : 259-66.
75. Miserocchi E, Baltatzis S, Roque MR, et al. The effect of treatment and its related side effects in patients with severe ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2002 ; 109 : 111-8.
76. Neff AG, Turner M, Mutasim DF. Treatment strategies in mucous membrane pemphigoid. *Ther Clin Risk Manag* 2008 ; 4 : 617-26.
77. Staines K, Hampton PJ. Treatment of mucous membrane pemphigoid with the combination of mycophenolate mofetil, dapsone, and prednisolone : a case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012 ; 114 : e49-56.
78. Doycheva D, Deuter C, Blumenstock G, et al. Long- term results of therapy with mycophenolate mofetil in ocular mucous membrane pemphigoid. *Oc Immunol Inflamm* 2011 ; 19 : 431-8.
79. Rallis E, Anyfantakis V. Coexistent psoriasis and bullous pemphigoid responding to mycophenolate mofetil monotherapy. *Skinmed* 2008 ; 7 : 101-2.
80. Nottage JM, Hammersmith KM, Murchison AP, et al. Treatment of mucous membrane pemphigoid with mycophenolate mofetil. *Cornea* 2013 ; 32 : 810-5.
81. Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, et al. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 149 : 423-32.
82. Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 2188-98.

83. Saw VP, Dart JK, Rauz S, et al. Immunosuppressive therapy for ocular mucous membrane pemphigoid. Strategies and outcomes. *Ophthalmology* 2008 ; 115 : 253-61.
84. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol* 2009 ; 148 : 500-9.
85. Thorne JE, Woreta FA, Jabs DA, et al. Treatment of ocular mucous membrane pemphigoid with immunosuppressive drug therapy. *Ophthalmology* 2008 ; 115 : 2146-52.
86. Munoz B, West SK, Rubin GS, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans : The Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol* 2000 ; 118 : 819-25.
87. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly : a population- based assessment. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 1359-63.
88. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997 ; 124 : 723-8.
89. Guo B, Lu P, Chen X, et al. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China : the Henan eye study. *Ophthalmic Epidemiol* 2010 ; 17 : 234-41.
90. 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.
91. Lindgren T, Andersson K, Dammstrom BG, Norback D. Ocular, nasal, dermal and general symptoms among commercial airline crews. *Int Arch Occup Environ Health* 2002 ; 75 : 475-83.
92. McCulley JP, Aronowicz JD, Uchiyama E, et al. Correlations in a change in aqueous tear evaporation with a change in relative humidity and the impact. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 141 : 758-60.
93. Cardona G, García C, Serés C, et al. Blink rate, blink amplitude, and tear film integrity during dynamic visual display terminal tasks. *Curr Eye Res* 2011 ; 36 : 190-7.
94. Blehm CS, Vishnu S, Khattak A, et al. Computer vision syndrome : a review. *Surv Ophthalmol* 2005 ; 50 : 253-62.
95. Cermak JM, Papas AS, Sullivan RM, et al. Nutrient intake in women with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2003 ; 57 : 328-34.
96. Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, et al. 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.
97. Ismailova DS, Fedorov AA, Grusha YO. Ocular surface changes in thyroid eye disease. *Orbit* 2013 ; 32 : 87-90.
98. Labbé A, Wang YX, Jie Y, et al. Dry eye disease, dry eye symptoms and depression : the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2013 ; 97 : 1399-403.
99. Schlote T, Kadner G, Freudenthaler N. Marked reduction and distinct patterns of eye blinking in patients with moderately dry eyes during video display terminal use. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004 ; 242 : 306-12.

100. Mastrota KM. Impact of floppy eyelid syndrome in ocular surface and dry eye disease. *Optom Vis Sci* 2008 ; 85 : 814-6.
101. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, de Paiva CS, Gomes JAP, Hammitt KM, Jones L, Nichols JJ, Nichols KK, Novack GD, Stapleton FJ, Willcox MDP, Wolffsohn JS, Sullivan DA. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf*. 2017 Oct;15(4):802-812. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.003. Epub 2017 Aug 8.
102. 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.
103. Clegg JP, Guest JF, Lehman A, Smith AF. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. *Ophthalmic Epidemiol* 2006 ; 13 : 263-74.
104. Reddy P, Grad O, Rajagopalan K. The economic burden of dry eye : a conceptual framework and preliminary assessment. *Cornea* 2004 ; 23 : 751-61.
105. Yu J, Asche CV, Fairchild CJ. The economic burden of dry eye disease in the United States : a decision tree analysis. *Cornea* 2011 ; 30 : 379-87.
106. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993 ; 4 : 353-65.
107. Yamada M, Mizuno Y, Shigeyasu C. Impact of dry eye on work productivity. *Clinical Outcomes Res* 2012 ; 4 : 307-12.
108. Creuzot-Garcher C, Lafontaine PO, Brignole F, Pisella PJ, d'Athis P, Bron A, Lapierre V, Baudouin C. Treating severe dry eye syndromes with autologous serum. *J Fr Ophtalmol*. 2004 Apr;27(4):346-51. French. PMID: 15173640.
109. Ho WT, Chiang TH, Chang SW, Chen YH, Hu FR, Wang IJ. Enhanced corneal wound healing with hyaluronic acid and high-potassium artificial tears. *Clin Exp Optom* 2013;96(6):536-41.
110. Zhang W, Wang Y, Lee BT, Liu C, Wei G, Lu W. A novel nanoscale-dispersed eye ointment for the treatment of dry eye disease. *Nanotechnology* 2014;25(12):125101.
111. Ding J, Sullivan DA. The effects of insulin-like growth factor 1 and growth hormone on human meibomian gland epithelial cells. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(5):593-9.
112. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neutrophic keratitis. *Eye (Lond)* 2003; 17: 989-95.
113. Aifa A, Gueudry J, Portmann A, Delcampe A, Muraine M. Topical treatment with a new matrix therapy agent (RGTA) for the treatment of corneal neurotrophic ulcers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:8181-5.
114. Ralph RA, Doane MG, Dohlman CH. Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. *Arch Ophthalmol* 1975;93:1039-1043.
115. Fox RI, Chan R, Michelson JB, et al. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 1984;27:459-461.

116. Rauz S, Koay SY, Foot B, Kaye SB, Figueiredo F, Burdon MA, Dancey E, Chandrasekar A, Lomas R. The Royal College of Ophthalmologists guidelines on serum eye drops for the treatment of severe ocular surface disease: full report. *Eye (Lond)*. 2017 Nov 17.
117. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1467–1474.
118. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomized controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:647–652.
119. Ohashi Y, Motokura M, Kinoshita Y, et al. Presence of epidermal growth factor in human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:1879–1882.
120. Gupta A, Monroy D, Ji Z, et al. Transforming growth factor beta-1 and beta- 2 in human tear fluid. *Curr Eye Res* 1996;15:605–614.
121. Freire V, Andollo N, Etxebarria J, Hernáez-Moya R, Durán JA, Morales MC. Corneal wound healing promoted by 3 blood derivatives: an in vitro and in vivo comparative study. *Cornea* 2014;33(6):614-20.
122. Akyol-Salman I. Effects of autologous serum eye drops on corneal wound healing after superficial keratectomy in rabbits. *Cornea* 2006;25(10): 1178-81.
123. Hartwig D, Harloff S, Liu L, Schlenke P, Wedel T, Geerling G. Epitheliotropic capacity of a growth factor preparation produced from platelet concentrates on corneal epithelial cells: a potential agent for the treatment of ocular surface defects? *Transfusion* 2004;44(12):1724-31.
124. Hartwig D, Herminghaus P, Wedel T, Liu L, Schlenke P, Dibbelt L, et al. Topical treatment of ocular surface defects: comparison of the epitheliotropic capacity of fresh frozen plasma and serum on corneal epithelial cells in an in vitro cell culture model. *Transfus Med* 2005;15(2):107-13.
125. Watson SL, Secker GA, Daniels JT. The effect of therapeutic human serum drops on corneal stromal wound-healing activity. *Curr Eye Res* 2008;33: 641–652.
126. Liou LB. Serum and in vitro production of IL-1 receptor antagonist correlate with C-reactive protein levels in newly diagnosed, untreated lupus patients. *ClinExpRheumatol* 2001;19:515–523.
127. Okanobo A, Chauhan SK, Dastjerdi MH, et al. Efficacy of topical blockade of interleukin-1 in experimental dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2012;154:63–71.
128. Lee JH, Min K, Kim SK, Kim EK, Kim TI. Inflammatory cytokine and osmolarity changes in the tears of dry eye patients treated with topical 1% methylprednisolone. *Yonsei Med J*. 2014;55:203–8.
129. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:337–42.
130. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res*. 1999;19:201–11.

131. Tong L, Lee SY, Petznick A. Clinical considerations in proinflammatory cytokine profiling of tears from patients with dry eye by means of antibody microarrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:9610.
132. Harloff S, Hartwig D, Kasper K, Wedel T, Müller M, Geerling G. Klin Monbl Augenheilkd. Epitheliotrophic capacity of serum eye drops from healthy donors versus serum from immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis]. 2008 Mar;225(3):200-6.
133. Tsubota K1, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, Shimmura S. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1999 Apr;83(4):390-5.
134. Aggarwal S, Kheirkhah A, Cavalcanti BM, Cruzat A, Colon C, Brown E, et al. Autologous serum tears for treatment of photoallodynia in patients with corneal neuropathy: efficacy and evaluation with in vivo confocal micro- scopy. *Ocul Surf* 2015;13(3):250-62.
135. 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.
136. Code de la santé publique, article L5121-1. [En ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665>. Consulté le 1er septembre 2018.
137. Code de la Santé Publique, article L5126-4. [En ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006690077&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20081224>.
138. 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(3):292-8.
139. Fischer KR, Opitz A, Böeck M, Geerling G. Stability of serum eye drops after storage of 6 months. *Cornea.* 2012 ;31: 1313-8.
140. 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.
141. Tananuvat N, Daniell M, Sullivan LJ, Yi Q, McKelvie P, McCarty DJ, Taylor HR. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea.* 2001 Nov;20(8):802-6.
142. Urzua CA, Vasquez DH, Huidobro A, Hernandez H, Alfaro J. Randomized double-blind clinical trial of autologous serum versus artificial tears in dry eyes syndrome. *Curr Eye Res.* 2012 Aug;37(8):684-8.
143. López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Ramírez N, Raposo R, Méndez MT. Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: clinical and experimental comparative study. *Acta Ophthalmol.* 2014 Feb;92(1):e22-9. doi: 10.1111/aos.12167. Epub 2013 Jul 26.
144. Lyndon Jones, Laura E. Downie, Donald Korb, Jose M. Benitez-del-Castillo, Reza Dana, Sophie X. Deng, Pham N. Dong, Gerd Geerling, Richard Yudi Hida, Yang Liu, Kyoung Yul Seo, Joseph Tauber, Tais H. Wakamatsu, Jianjiang Xu, James S. Wolffsohn, Jennifer P. Craig, TFOS DEWS II Management and Therapy Report.



145. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjogren disease. *Ocular Surface* 2015;13(2):118-32. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2014.12.001>.
146. Celebi AR, Ulusoy C, Mirza GE. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Apr;252(4):619-26.
147. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Abelenda D, Oubina B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2012; 53(6):2601-6.
148. Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, Tsubota K. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2005 Feb;139(2):242-6.
149. Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Autologous serum eye drops for dry eye after LASIK. *J Refract Surg*. 2006 Jan-Feb;22(1):61-6. PMID: 16447938.
150. Phasukkijwatana N, Lertrit P, Liammongkolkul S, Prabhasawat P. Stability of epitheliotrophic factors in autologous serum eye drops from chronic Stevens-Johnson syndrome dry eye compared to non-autoimmune dry eye. *Curr Eye Res*. 2011 Sep;36(9):775-81.
151. Harritshøj LH, Nielsen C, Ullum H, Hansen MB, Julian HO. Ready-made allogeneic ABO-specific serum eye drops: production from regular male blood donors, clinical routine, safety and efficacy. *Acta Ophthalmol* 2014;92(8):783-6.
152. Badami KG, McKellar M. Allogeneic serum eye drops: time these became the norm? *Br J Ophthalmol* 2012;96(8):1151-2.
153. Yoon KC, Im SK, Park YG, Jung YD, Yang SY, Choi J. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye syndrome. *Cornea* 2006;25(3):268-72.
154. Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007;144(1):86-92.
155. Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodriguez A, Artola A. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res* 2007;39(3): 124-9.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. López-Plandolit S1, Morales MC, Freire V, Etxebarría J, Durán JA. Plasma rich in growth factors as a therapeutic agent for persistent corneal epithelial defects. *Cornea*. 2010 Aug;29(8):843-8. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181a81820.

160. Than J, Balal S, Wawrzynski J, Nesaratnam N, Saleh GM, Moore J, Patel A, Shah S, Sharma B, Kumar B, Smith J, Sharma A. Fingerprick autologous blood: a novel treatment for dry eye syndrome. *Eye (Lond)*. 2017 Dec;31(12):1655-1663. doi: 10.1038/eye.2017.118. Epub 2017 Jun 16. .
161. Wawrzynski J, Mukherjee H, Moore J, Smith J, Reekie I, Patel A, Kumar B, Illingworth C, Shah S, Tole D, Sharma A. Fingerprick autologous blood for dry eyes and persistent epithelial defects. *Eye (Lond)*. 2016 Apr;30(4):635-6. doi: 10.1038/eye.2015.258. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26681146.
162. Pflugfelder SC, Corrales RM, de Paiva CS. T helper cytokines in dry eye disease. *Exp Eye Res* 2013;117:118–125.
163. Hwang J, Chung SH, 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 Jul;33(7):663-7. doi: 10.1097/ICO.000000000000147.
164. Ogawa Y, Kim SK, Dana R, Clayton J, Jain S, Rosenblatt MI, Perez VL, Shikari H, Riemens A, Tsubota K International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (Part I) *Sci Rep*. 2013 Dec 5;3:3419. doi: 10.1038/srep03419.
165. Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD, Asbell PA, Pflugfelder SC. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol*. 2010 Jan;128(1):94-101. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.356.
166. Yan L, Wu W, Wang Z, Li C, Lu X, Duan H, Zhou J, Wang X, Wan P, Song Y, Tang J, Han Y. Comparative study of the effects of recombinant human epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor on corneal epithelial wound healing and neovascularization in vivo and in vitro. *Ophthalmic Res*. 2013;49(3):150-60. doi: 10.1159/000343775. Epub 2012 Dec 18.
167. Chen YT, Nikulina K, Lazarev S, Bahrami AF, Noble LB, Gallup M, McNamara NA . Interleukin-1 as a phenotypic immunomodulator in keratinizing squamous metaplasia of the ocular surface in Sjögren's syndrome. . *Am J Pathol*. 2010 Sep;177(3):1333-43. doi: 10.2353/ajpath.2010.100227. Epub 2010 Aug 9.
168. De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, Rahman HT, Chang VY, Farley WJ, Stern ME, Niederkorn JY, Li DQ, Pflugfelder SC. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Jun;48(6):2553-60.
169. Kang NH, Lee S, Jun RM. Comparison of epitheliotropic factors in autologous serum eyedrops from sera of chronic renal failure patients vs. normal controls. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Oct;253(10):1705-12. doi: 10.1007/s00417-015-3056-5. Epub 2015 May 31.
170. Ma IH, Chen LW, Tu WH, Lu CJ, Huang CJ, Chen WL. Serum components and clinical efficacies of autologous serum eye drops in dry eye patients with active and inactive Sjogren syndrome. 02\_17. *Taiwan J Ophthalmol*. 2017 Oct-Dec;7(4):213-220. doi: 10.4103/tjo.tjo\_1.
171. Herminghaus P, Geerling G, Hartwig D, Wedel T, Dibbelt L. Epitheliotropic capacity of serum and plasma eyedrops. Influence of centrifugation. *Oph- thalmologe* 2004;101:998-1005.
172. Moncunill G, Campo JJ, Dobaño C. Quantification of multiple cytokines and chemokines using cytometric bead arrays. *Methods Mol Biol* 2014;1172:65-86.



## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**



## Résumé

**Introduction :** Le CSA est utilisé dans le monde entier pour traiter les sécheresses oculaires sévères. Cependant, sa composition biologique n'est pas parfaitement connue et les facteurs prédictifs de son efficacité ne sont pas encore identifiés. L'objectif principal de cette étude est d'analyser les patients répondeurs au CSA et la composition de leur sérum.

**Matériels et méthodes :** Etude observationnelle rétrospective mono-centrique. 50 patients (87 yeux) présentant une sécheresse oculaire sévère ont été inclus. Les critères d'inclusion étaient un score OSDI  $\geq 20$  et une sécheresse résistant au traitement conventionnel. Chaque patient devait instiller huit fois par jour une goutte de CSA dilué à 20%. Les symptômes subjectifs et objectifs ont été enregistrés avant l'initiation du traitement et environ six mois après le début du traitement. Un patient répondeur était défini comme présentant une amélioration de 14 points à l'OSDI et/ou  $\geq 1$  grade dans la classification d'Oxford.

**Résultats :** L'OSDI et l'Oxford étaient respectivement diminués de manière significative ( $p < 0.0001$ ). 68% étaient répondeurs. Les patients non répondeurs présentaient une augmentation significative de leur concentration d'EGF dans le sérum en comparaison aux non répondeurs.

**Conclusion :** Le CSA permet une amélioration clinique statistiquement significative dans le traitement de la sécheresse oculaire sévère. Les différences biologiques observées entre les répondeurs et non répondeurs suggèrent qu'une meilleure compréhension de l'activité biologique du CSA est nécessaire.

**Mots clés :** Sécheresse oculaire, Sérum autologue, facteurs de croissance