



HAL
open science

Dérivés sanguins à usage ophtalmique : nouvelle ligne thérapeutique dans le traitement de la sécheresse oculaire

Christophe Vandeville-Villate

► **To cite this version:**

Christophe Vandeville-Villate. Dérivés sanguins à usage ophtalmique : nouvelle ligne thérapeutique dans le traitement de la sécheresse oculaire. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03045543

HAL Id: dumas-03045543

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03045543>

Submitted on 8 Dec 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.

THÈSE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT
LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 18 SEPTEMBRE 2020

PAR

Monsieur Christophe VANDEVILLE-VILLATE

Né le 20 août 1995 à Marseille (13)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Dérivés sanguins à usage ophtalmique : nouvelle ligne thérapeutique dans le traitement de la
sécheresse oculaire

JURY :

Président :

Monsieur Madame le Docteur (PU-PH) Nathalie Bardin

Membres :

Madame le Docteur (MCU) Véronique Andrieu (Directrice)

Monsieur le Docteur Fabrice A. Létimier

Monsieur le Docteur (MCU-PH) Jérémy Magalon

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

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

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

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

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

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

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

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

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE | M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN |
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE |
| MICROBIOLOGIE | Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE |
| PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE | Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN |
| BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne-Catherine LOUHMEAU |

ATER

| | |
|---|------------------------|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE | Mme Anne-Claire DUCHEZ |
| BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE | Mme Alexandra WALTON |

A.H.U.

| | |
|----------------------------|--------------------|
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Mélanie VELIER |
|----------------------------|--------------------|

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

| | |
|--|--|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine BADENS |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. David BERGE-LEFRANC |
| CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE | M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE | M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE | Mme Evelyne OLLIVIER |

MAITRES DE CONFERENCES

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

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

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

A.H.U.

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

ATER

| | |
|---|---------------|
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Duje BURIC |
|---|---------------|

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

| | |
|----------------------------------|--|
| PHARMACIE CLINIQUE | M. Stéphane HONORÉ |
| PHARMACODYNAMIE | M. Benjamin GUILLET |
| TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE | M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|---|
| PHARMACODYNAMIE | M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE |
| PHYSIOLOGIE | Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL |
| TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE | Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA |
| TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE | M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE |

A.H.U.

| | |
|---|--|
| PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE | Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD |
|---|--|

ATER.

| | |
|----------------------------------|-------------------|
| TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE | Mme Anne RODALLEC |
|----------------------------------|-------------------|

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO,

Pharmacien-Praticien hospitalier Mme

Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-

Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET,

Pharmacien titulaire

Mme Florence

LEANDRO, Pharmacien

adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE,

Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG,

Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS AU JURY

Je tiens à remercier en tout premier lieu les membres du jury pour leur présence, leur lecture attentive et les remarques qu'ils m'adresseront lors de cette soutenance afin d'améliorer mon travail.

J'exprime toute ma gratitude au Docteur Nathalie Bardin, Présidente du jury, qui m'a permis dès la deuxième année de pharmacie de m'orienter dans mes études et donc de parvenir à l'aboutissement de celles-ci par l'écriture de cette thèse. Je la remercie d'autant plus qu'elle me fait l'honneur d'être la Présidente de ce jury.

Je remercie également le Docteur Véronique Andrieu, qui en plus d'être ma Directrice de thèse a été une enseignante investie m'ayant permis d'acquérir un savoir pharmaceutique d'excellence, afin de faire de moi un bon professionnel de santé et un bon professionnel de l'industrie pharmaceutique.

J'exprime également ma plus sincère gratitude au Docteur Fabrice A. Létimier qui m'a accompagné au cours de l'écriture de cette thèse et au quotidien et qui me fait le plus grand honneur en ayant accepté d'être membre de mon jury de thèse.

Enfin, je remercie le plus chaleureusement possible le Docteur Jérémy Magalon sans qui l'écriture de cette thèse aurait été impossible. Les quelques mois passés à travailler à ses côtés ont été la pierre fondatrice de cette thèse mais surtout la base de ma carrière professionnelle.

REMERCIEMENTS

Ces quelques pages ne suffiront pas à exprimer toute la gratitude que j'ai envers les personnes qui m'ont accompagné durant toute ma scolarité, toutes mes études et les vingt-cinq premières années de ma vie. Je remercie en tout premier lieu les relecteurs de cette thèse : Mathilde, ma première fan, Jean-Pascal, Clément, Corinne et ma maman.

Ensuite, bien évidemment, je dédie ce travail à ma mère, Valérie, que j'aime, qui m'a donné la vie et l'envie de me battre pour devenir ce que je suis aujourd'hui. À mon beau-père Alain pour m'avoir élevé comme son fils et avoir fait de moi un homme. À mes cinq grands-parents Anne-Marie, Jean-Marcel, Paul, Marcelle et Louissette pour l'amour que vous me donnez et le bonheur que vous m'apportez. À mon oncle Jean-Luc, mes tantes Mireille et Claude et mes cousines Thérèse, Catherine, Jessica, Marjorie et Lugdivine et à mon presque frère Anthony pour les rires et la joie du quotidien et des réunions de famille. À ma grand-tante Rosalie et mon grand-oncle Léonard pour votre présence.

Je remercie l'ensemble de ma belle-famille Laure, Rudy, Julia, Lucas, Françoise, Michel, Fabienne, Andrée, Marc, Ghislaine, Delphine et Christelle pour votre gentillesse et votre bonne humeur.

J'exprime toute ma gratitude à ma maman et à mon papa de cœur, Muriel et Roger, vous que je considère comme des parents et qui m'ont accueilli et aidé dans les moments les plus difficiles et qui ont su me redonner la joie de vivre. Je remercie aussi ma petite sœur de cœur Léah pour ton autodérision et ton humour qui ont fait de toi ma meilleure coloc (en parti grâce aux McFlurry). Je remercie également Cécile, Gregori, Constantin, Nicole et Eddie qui constituent une famille à part entière.

J'exprime également ma plus profonde gratitude à mes meilleures amies Mélanie, Maud et Lauréna, vous qui comptez plus que tout au monde depuis 18, 17 et 16 années et qui ont toujours su être là quand il le fallait et qui le seront toujours. Jamais je n'aurais pu y arriver sans vous. Vous êtes les étoiles qui me guident dans la nuit. Vous êtes tellement brillantes que vous me guider même le jour.

Je remercie mes compatriotes Andrea et Olivia, pour votre humour et votre gentillesse. Bien plus que de simples amies, vous êtes une véritable source d'inspiration par votre folie.

Je remercie mes amies du collège et du lycée :

- Ma copine d'aventure, toi qui m'auras fait faire le tour des Highlands en douze heures, Louise.
- Ma binôme de latin, Andrea, pour toutes tes blagues et pour ton écoute en toutes circonstances.
- Marie, pour tes bonhommes dessinés sur mes feuilles (que je n'ai jamais su refaire) et tes compotes quotidiennes (mais aussi pour ton soutien constant).
- Claire, pour ton rire et ta bonne humeur constante (et ta propension à rire à mes blagues nulles).
- Morgane, mon binôme de choc au lycée et lors de la PACES, toi avec qui j'ai tant ri (bien que souvent à tes dépens).
- Natacha, la néo-niçoise qui va pas mal me manquer quand j'aurais quitté la Baie des Anges.

Je dédie également ce travail à mes amis de la faculté de Pharmacie, à vous qui connaissez aussi bien que moi les avantages du spray-drying, l'intérêt thérapeutique du venin du *Conus geographus* ou encore la différence entre feuille paripennée et imparipennée :

- À mes gélules d'amour, Caroline et Mathilde, avec qui j'ai pu traverser toutes ces années de travail et de fêtes. Vous êtes à la fois des amies et des compétitrices hors-pair, une source de motivation m'obligeant à me dépasser pour rivaliser avec vous.
- À Alma et Sélim-Bastien, le binôme d'en-face, rencontré par hasard au détour d'une paillassse mais avec qui le chemin parcouru ensemble n'est pas près de s'arrêter.
- À Anaïs, la quasi-voisine, qui a la même capacité que moi à manger.
- Et à ceux que j'ai rencontré en filière industrie : Tanguy, un ami en or, un confident toujours à l'écoute même si tu parles beaucoup ; Géraldine, la bellissima milanese con le storie le piu palpitanti ; Valeria, самая сумасшедшая из моих друзей

Je dédie aussi ce travail à la Team Roquette, Tippiie, Clément et Louise qui ont été la cerise sur le gâteau de cette année et avec qui j'aurais tant voulu partager plus et résoudre ce terrible dilemme : babine ou truffe ?

L'écriture de cette thèse n'aurait pas été possible sans toutes les personnes avec qui j'ai travaillé :

- L'équipe de la Pharmacie de Beaumont : Anne, Bérangère, Cathy, Léa.
- L'équipe du Préparatoire FrancePrep, et particulièrement sa titulaire : Florence.
- L'équipe du Laboratoire de Culture et de Thérapie Cellulaire de l'hôpital la Conception : Jérémy, Julie, Fanny, Chloé, Laurent, Houssein, Pauline et Professeur Sabatier.

Mais cela aurait encore plus impossible sans Martine et Claude Claret, que je ne remercierai jamais assez de m'avoir donné la chance de travailler auprès d'eux au sein d'Horus Pharma. Cela aurait tout aussi été impossible sans Jean-Pascal et Maja, qui ont cru en moi dès le début et m'ont porté jusqu'ici. Enfin, cela aurait été encore moins possible sans mes super collègues de travail passés, actuels et à venir de chez Horus Pharma. C'est pour cela que je tiens particulièrement à exprimer toute ma gratitude à mon équipe actuelle :

- Maxime (même s'il ne fait pas parti de l'équipe marketing), l'homme le plus drôle du monde,
- Maja, la grande cheffe toujours au top,
- Alexia, la maman marketing,
- Jean-Pascal, l'homme en costume,
- Dalall, dont j'ai marché dans les pas,
- Florent, la force tranquille,
- Sarah, le petit bébé,
- Alain, l'inclassable,
- Isabelle, plus qu'une collègue, une véritable amie,
- Et surtout mon papa du travail, mon mentor, mon modèle, celui qui me donne envie de me dépasser tous les jours grâce à sa patience, ses conseils et ses idées : Fabrice.

Enfin, parce que sans toi rien ne cela aurait été possible, et qu'une simple thèse ne saurait dire combien tu comptes pour moi, je te dédie ces derniers mots qui sont les plus importants. Mon amour, tu es mon soleil qui ne se couche jamais. Thomas, je t'aime.

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

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| Liste des abréviations | 16 |
| Liste des tableaux et figures | 17 |
| Introduction | 18 |
| I. Le syndrome d'œil sec | 19 |
| 1. Définition | 19 |
| 2. Épidémiologie | 20 |
| 3. Physiopathologie | 21 |
| 3.1 Anatomie du segment antérieur | 22 |
| 3.2 Physiologie de la surface oculaire | 23 |
| 3.3 Pathologie | 24 |
| 4. Étiologies | 27 |
| 5. Facteurs de risque | 29 |
| 6. Diagnostic | 29 |
| II. Stratégie thérapeutique de prise en charge du syndrome de sècheresse oculaire | 31 |
| 1. Préambule sur la pharmacocinétique de l'œil | 31 |
| 2. Traitement de l'instabilité et de l'insuffisance du film lacrymal | 32 |
| 2.1 Stratégie environnementale | 33 |
| 2.2 Remplacement lacrymal | 33 |
| 2.3 Conservation lacrymale | 37 |
| 3. Traitement du dysfonctionnement des glandes de Meibomius | 38 |
| 4. Traitement de l'hyperosmolarité | 39 |
| 4.1 Hypotonie | 39 |

| | |
|---|-----------|
| 5. Traitement de l'apoptose | 40 |
| 5.1 Osmoprotection | 40 |
| 5.2 Supplémentation en acide gras | 41 |
| 6. Traitement de l'inflammation | 42 |
| 6.1 Thérapies anti-inflammatoires | 42 |
| 6.2 Les dérivés sanguins | 45 |
| III. Les sérums et autres dérivés sanguins | 46 |
| 1. Sérum ou plasma : quelles différences ? | 46 |
| 1.1 Définition et composition | 46 |
| 1.2 Aspects règlementaires en France | 48 |
| 1.3 Aspects règlementaires à l'international | 49 |
| 1.4 Des problématiques communes et propositions de solution | 49 |
| 2. Le sérum autologue | 51 |
| 2.1 Protocole de préparation | 51 |
| 2.2 Efficacité | 52 |
| 2.3 Tolérance et sécurité | 52 |
| 3. Le sérum allogène | 52 |
| 3.1 Considérations immunologiques | 52 |
| 3.2 Considérations biologiques | 53 |
| 3.3 Aspect règlementaire | 53 |
| 3.4 Protocole de préparation | 53 |
| 3.5 Efficacité | 53 |
| 3.6 Tolérance et sécurité | 54 |
| 4. Le sérum de sang de cordon | 54 |
| 4.1 Aspect règlementaire | 54 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 4.2 | Protocole de préparation | 54 |
| 4.3 | Efficacité | 54 |
| 4.4 | Tolérance et sécurité | 55 |
| 5. | Le plasma riche en plaquettes autologue | 55 |
| 5.1 | Aspect réglementaire | 55 |
| 5.2 | Protocole de préparation | 55 |
| 5.3 | Efficacité | 55 |
| 5.4 | Tolérance et sécurité | 56 |
| 6. | Le plasma riche en facteurs de croissance autologue | 56 |
| 6.1 | Protocole de préparation | 56 |
| 6.2 | Efficacité | 56 |
| 6.3 | Tolérance et sécurité | 57 |
| 7. | Le lysat plaquettaire autologue | 57 |
| 7.1 | Aspect réglementaire | 57 |
| 7.2 | Protocole de préparation | 57 |
| 7.3 | Efficacité | 57 |
| 7.4 | Tolérance et sécurité | 57 |
| 8. | Comparaison entre les différents dérivés sanguins | 58 |
| 8.1 | Absence de données | 58 |
| 8.2 | Causes de l'absence de données | 58 |
| | Conclusion | 60 |
| | Bibliographie | 61 |

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALP : Acide alpha-Lipoïque

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CMC : CarboxyMéthylCellulose

DEWS : Dry Eye Work Shop

DGM : Dysfonctionnement des glandes de Meibomius

EVA : Échelle Visuelle Analogique

HLA : Antigène des leucocytes humains

HP Guar : Hydroxypropyl-Guar

HPMC : HydroxyPropylMéthylCellulose

MAP Kinase : Mitogen-activated protein kinase

OSDI : Ocular Surface Disease Index

PVA : Alcool PolyVinyle

PVP : PolyVinylPyrrolidone

SFO : Société Française d'Ophtalmologie

T-BUT : Tear Break-Up Time

TFOS : Tear Film & Ocular Surface Society

Liste des tableaux et figures

- **Figure 1.** Anatomie de l'œil ©lewebpedagogique
- **Figure 2.** Cercle vicieux de la sécheresse oculaire intégrant le cercle du déficit des glandes de Meibomius et les facteurs de risque liés à la sécheresse oculaire ©Baudouin et al.
- **Figure 3.** Rôle central des espèces réactives à l'oxygène, causant par conséquent un stress oxydatif. Ce stress oxydatif impacte directement les éléments du cercle vicieux de la surface oculaire de Baudouin et al. conduisant à un sécheresse oculaire ©Seen et al.
- **Figure 4.** Prise en charge de la sécheresse oculaire selon le cercle de Baudouin et al. ©Société Française d'Ophtalmologie.
- **Figure 5.** Préparation du sérum autologue ©conseil-veto.com
- **Figure 6.** Préparation du plasma sanguin ©conseil-veto.com
- **Tableau 1.** L'iatrogénie des traitements systémiques.

Introduction

La sécheresse oculaire est une pathologie englobant de vastes notions pouvant dépasser le cadre de l'ophtalmologie. Sa prise en charge doit donc se faire de manière globale par le médecin ophtalmologue.

Pour cela, le professionnel de santé dispose d'un arsenal thérapeutique conséquent caractérisé par la pluralité des substances et des méthodes. Ces lignes thérapeutiques n'ont cessé d'évoluer depuis la seconde guerre mondiale mais peuvent toujours se révéler insuffisante pour prendre en charge les formes les plus sévères.

Dans la prise en charge des cas sévères, une méthode est aujourd'hui toujours à l'étude bien que les publications à son sujet soient nombreuses : la prise en charge par les dérivés sanguins. Ces substances forment un groupe pluriel de produits finis ayant pour point commun l'utilisation du sang d'un donneur (que celui-ci soit le patient lui-même ou un tiers extérieur).

Ce point constitue le sujet principal de ce qui va suivre. En effet, en passant en revue les différents types de dérivés sanguins, nous feront un point sur les pratiques usuelles et exceptionnelles afin de poser un regard global sur ces innovations.

Mais avant de réaliser cet état des lieux, et pour bien comprendre la place de ces dérivés sanguins dans la stratégie de prise en charge de la sécheresse oculaire, il est avant tout essentiel de comprendre cette pathologie et son environnement ainsi que les autres lignes des traitements conventionnels.

I. Le syndrome d'œil sec

1. Définition

Dès 1995, le *National Eye Institute* définissait la sécheresse oculaire, aussi appelée kératoconjonctivite sèche ou syndrome d'œil sec, comme un terme désignant une anomalie du film lacrymal due à une insuffisance lacrymale ou à une évaporation lacrymale excessive responsable de lésions de la surface oculaire interpalpébrale, avec des symptômes d'inconfort oculaire.(1)

Cependant, au vu des progrès faits dans la compréhension de cette pathologie, une nouvelle définition harmonisée a été proposée par le *Dry Eye WorkShop* de 2007. Cette définition s'accompagne d'un système de classification en trois parties comprenant : l'étiopathogénie, les mécanismes mis en cause et la sévérité de l'atteinte. Ainsi, la sous-commission *Définition et Classification* du *Dry Eye WorkShop* de 2007 définit la sécheresse oculaire comme étant une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire qui entraîne des symptômes d'inconfort, une perturbation visuelle, et une instabilité du film lacrymal avec des lésions potentielles de la surface oculaire. Elle est accompagnée d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire.(1)

Cette définition fut à nouveau jugée insuffisante car elle ne prenait pas en compte la globalité des symptômes de la sécheresse oculaire. Les récentes avancées ne tenaient ni compte de la composante neurosensorielle ni de la notion de continuum nécessaire à la classification du syndrome de sécheresse oculaire. De fait, en 2017, le *Dry Eye WorkShop II* établit une nouvelle définition du syndrome de sécheresse oculaire. Cette version actuellement en vigueur au niveau international est la suivante : 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)

Notons cependant une limite dans toutes ces définitions. Bien que la notion de sévérité soit clairement abordée, il n'existe, dans le détail, aucune harmonisation dans le concept de sévérité. Le degré de sévérité est donc laissé à la libre interprétation du praticien, ce qui conduit

à une difficulté de comparaison lors de l'analyse des études épidémiologiques et des études cliniques sur les différents traitements.

2. Épidémiologie

La prévalence du syndrome de sécheresse oculaire est très variable, passant du simple au décuple. En effet, l'étendue de la prévalence varie entre 5% et 50% en fonction des critères retenus pour caractériser la sécheresse oculaire. Il est également important de noter qu'elle varie grandement en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie des sujets étudiés. Cela a donc une influence directe sur la variabilité de prévalence de la pathologie.(3)

En ce qui concerne les pays d'Asie, deux des tigres asiatiques ont réalisé, à un échelon national, une mesure de la prévalence du syndrome de sécheresse oculaire. En effet, dès le début des années 2000, à Taïwan, l'étude *Shihpai Eye* de Lin et al. montre que la proportion de taïwanais âgés de plus de 65 ans et présentant au moins un symptôme de sécheresse oculaire est de 33,7% (parmi 1 361 sujets).(4) Un chiffre inférieur mais tout de même élevé est retrouvé en Corée du Sud, en 2011, lors du *Korea National Health and Nutrition Examination Survey*. En effet, sur 11 666 sujets âgés de 19 à 95 ans, 14,4% présentaient un ou des symptômes de sécheresse oculaire et 8,0% présentaient un syndrome de sécheresse oculaire.(5)

En ce qui concerne les pays occidentaux, il a été montré que la prévalence de la kératoconjonctivite sèche et des symptômes de sécheresse oculaire étaient plus faible qu'en Asie. Dès 1997, l'étude canadienne *CANDEES* de Doughty et al. a mis en évidence que 9,2% des 13 517 répondants présentaient des symptômes constants, modérés à sévères, en faveur d'un diagnostic de syndrome d'œil sec. Pour autant, ce diagnostic n'a jamais été formellement posé et il reste impossible de connaître l'impact de la perception de chacun sur la gêne oculaire ressentie.(6) Il faudra attendre 2013, aux États-Unis, pour que le *National Health and Wellness Survey* permette de générer la plus grande étude épidémiologique concernant la sécheresse oculaire chez des patients âgés de 18 ans et plus. Sur les 75 000 personnes interrogées, 6,8% présentaient des symptômes assez sévères et constants permettant de diagnostiquer un syndrome d'œil sec.

Ces études ne sont pas les seules à avoir été réalisées. Il en existe plusieurs dizaines qui ont été reprises par la sous-commission *Épidémiologie* du *Dry Eye WorkShop II* en 2017. Cependant, du fait de l'absence de critères harmonisés lors de la mesure de la prévalence, il reste à ce jour impossible de déterminer une prévalence certaine. Cela aura néanmoins permis de caractériser une série de facteurs de risque.(7)

3. Physiopathologie

L'œil est situé au sein d'une cavité osseuse, ayant un rôle protecteur, formée par sept os appartenant à la base du crâne ou au massif facial : l'os frontal, l'os zygomatique, le maxillaire, l'os palatin, l'os lacrymal, le sphénoïde et l'ethmoïde.

Le globe oculaire est fait de structures solides permettant de garantir l'intégrité et les fonctions de l'œil :

- La tunique externe, ayant un rôle de protection et de soutien, est composée par la sclérotique, pour la partie postérieure, et la cornée, pour la partie antérieure,
- La tunique moyenne, aussi appelée uvée, richement vascularisée et assurant un rôle nutritif, est composée de l'iris, dans la partie antérieure, le corps ciliaire dans sa partie intermédiaire, et le choroïde dans sa partie postérieure,
- La tunique interne correspond uniquement à la rétine, tissu sensoriel capable de transformer les stimuli lumineux en stimuli nerveux.(8)

On compte également des milieux liquides participant à la réalisation des fonctions de l'œil :

- L'humeur aqueuse,
- Le vitré.

Enfin, le cristallin, structure transparente, n'est associé à aucune tunique. Son rôle physiologique est de permettre l'accommodation et donc la vision nette. Par convention anatomique, il assure également le rôle de frontière entre le segment antérieur et le segment postérieur de l'œil.

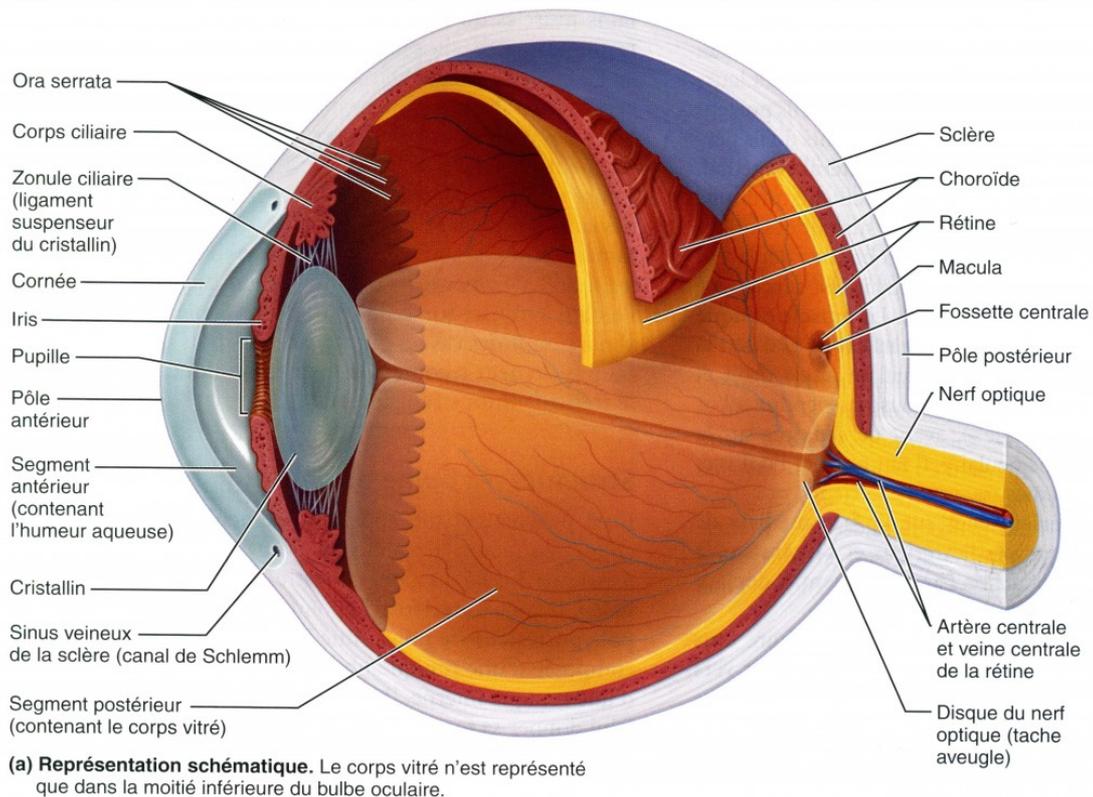


Fig. 1 Anatomie de l'œil ©lewebpedagogique

3.1 Anatomie du segment antérieur

Le segment antérieur est donc situé en avant du cristallin. Sa principale fonction est d'assurer la réfraction des rayons lumineux pour permettre leur focalisation sur la rétine. Pour y parvenir, l'ensemble des éléments du segment antérieur y contribuent :

- La cornée, est la principale lentille de l'œil. Elle est très richement innervée mais elle est avasculaire. De plus, bien que transparente, elle est faite de 5 couches de cellules assurant la protection de l'œil :
 - L'épithélium cornéen, couche pluristratifiée reposant sur une membrane basale, a pour rôle de former une barrière étanche,
 - La membrane de Bowmann est acellulaire. Composée d'un ensemble de fibrilles conjonctives, elle constitue une barrière très résistante aux déformations, traumatismes et agressions bactériennes.
 - Le stroma cornéen est composé très majoritairement d'eau, de mucopolysaccharides et de fibrilles de collagène, ce qui permet d'assurer la transparence de la cornée,

- La membrane de Descemet est la membrane basale de l'endothélium,
- L'endothélium cornéen est composé d'une seule couche de cellule. La présence de pompe à sodium en son sein permet d'assurer la déturgescence du stroma, rôle fondamental dans le maintien de la transparence cornéenne.(9)
- L'iris, est le diaphragme de l'œil. Le relâchement ou la contraction du sphincter et du dilatateur de l'iris permet de réguler l'entrée de lumière dans l'œil.
- Le cristallin et la zonule, sont indispensables à l'accommodation et donc à la vision de près. Le cristallin est une lentille transparente assurant un tiers de la puissance réfractive de l'œil.
- Le corps ciliaire est le muscle qui permet l'accommodation du cristallin. Il permet aussi la sécrétion de l'humeur aqueuse.
- Le limbe est la jonction entre la cornée et la sclérotique.
- La chambre antérieure et la chambre postérieure sont toutes deux remplies par l'humeur aqueuse. Cette dernière est composée à 99,6% d'eau et à une composition voisine du plasma sanguin. Elle permet de maintenir la pression intra-oculaire, d'éliminer les déchets du métabolisme du segment antérieur mais surtout d'apporter les nutriments nécessaires à la cornée, l'iris et le cristallin,
- La conjonctive, membrane recouvrant la face antérieure de l'œil et la face postérieure des paupières, permet la sécrétion de mucus, nécessaire à la stabilité du film lacrymal et à la transparence de la cornée.(10)

3.2 Physiologie de la surface oculaire

La surface oculaire est un concept ophtalmologique né il y a un peu plus de trente ans. Cette notion englobe aussi bien les éléments de surface du segment antérieur de l'œil (cornée et conjonctive) que le film lacrymal.

Le film lacrymal est un liquide physiologique sécrété à la surface externe de la cornée et de la conjonctive. Il est l'interface entre l'œil et le milieu externe. Le film lacrymal est composé de trois couches :

- La couche lipidique, produite par les glandes sébacées (glandes de Meibomius, de Zeiss et de Moll) est la couche superficielle, elle est au contact du milieu extérieur. Son rôle

est triple : prévenir l'évaporation de la couche aqueuse, assurer une fonction barrière et permettre un meilleur étalement des larmes.

- La couche aqueuse, produite par les glandes séreuses (glandes lacrymales principales et glandes lacrymales accessoires de Krause et de Wolfring) est la couche intermédiaire. Elle permet l'hydratation, la nutrition et la protection de la surface oculaire et notamment de la cornée avasculaire,
- La couche mucinique, produite par les glandes muqueuses (cryptes de Henlé, glandes de Manz et cellules à mucus de la conjonctive, aussi nommées cellules caliciformes) est la couche la plus profonde du film lacrymal. Elle permet l'adhérence du film au reste de la surface oculaire grâce à la diminution des tensions de surfaces des larmes, améliorant dès lors la stabilité du film lacrymal.(11)

La sécrétion du film lacrymal par les glandes précédemment citées dépend de trois grandes influences :

- Le système nerveux central et périphérique,
- L'activité hormonale,
- Les facteurs environnementaux.(11)

Le film lacrymal est éliminé de deux façons :

- Par les voies lacrymales, à hauteur de 30%,
- Par évaporation, à hauteur de 70%. Notons que l'évaporation est limitée par la couche lipidique et qu'elle est dépendante de la fréquence de clignement et du temps d'ouverture de la fente palpébrale.(11)

3.3 Pathologie

Pour rappel, selon le rapport DEWS II de la TFOS, 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) Ainsi, on en déduit que la sécheresse oculaire correspond à un déficit quantitatif et/ou qualitatif du film lacrymal.

Dès 2007, Baudouin et al. proposent un nouveau schéma afin de mieux comprendre les maladies de la surface oculaire ainsi que les liens physiopathologiques existant entre le film lacrymal et la surface oculaire. Il s'agit d'une boucle, prenant le nom de *cercle vicieux*, faisant dès lors interagir : l'instabilité du film lacrymal, les phénomènes inflammatoires (dus à l'allergie, aux désordres immunitaires ou induits par les phénomènes apoptotiques), les phénomènes neurogènes et les phénomènes apoptotiques. De fait, les étiologies de la sécheresse oculaire ne sont plus des maladies indépendantes mais bel et bien des points d'entrée dans la maladie autonome et autoalimentée qu'est la sécheresse oculaire.(12)

En 2014, Baudouin et al. identifient une nouvelle entrée majeure et fréquente dans ce cercle vicieux : le dysfonctionnement des glandes de Meibomius. Plus que d'une nouvelle entrée, c'est un véritable cercle vicieux dans le cercle vicieux, aboutissant au déficit et à l'instabilité du film lacrymal et donc à la mise en route du cercle vicieux déjà établi en 2007 par les mêmes auteurs.(13)

Ainsi, dès 2016, Baudouin et al. établissent la version actuelle du cercle vicieux (Fig. 2). Celle-ci fait intervenir quatre grands processus qui impliquent les trois autres :

- L'instabilité ou le déficit du film lacrymal, qui fait entièrement partie du cercle vicieux du dysfonctionnement des glandes de Meibomius.
- L'hyperosmolarité cellulaires ou du film lacrymal,
- L'apoptose des cellules de la conjonctive et de la cornée,
- L'inflammation (due à l'allergie, aux désordres immunitaires ou induits par les phénomènes apoptotiques) et ses conséquences neurogènes.(14)

Enfin en 2018, Seen et al. proposent d'ajouter un facteur qui serait commun à plusieurs points du cercle : le stress oxydatif. Celui-ci aurait une influence directe sur l'inflammation et indirecte sur l'instabilité du film lacrymal. Il serait dû à plusieurs facteurs exogènes comme la pollution et les radiations UV et endogènes comme l'âge et le cycle hormonal (Fig. 3).(15)

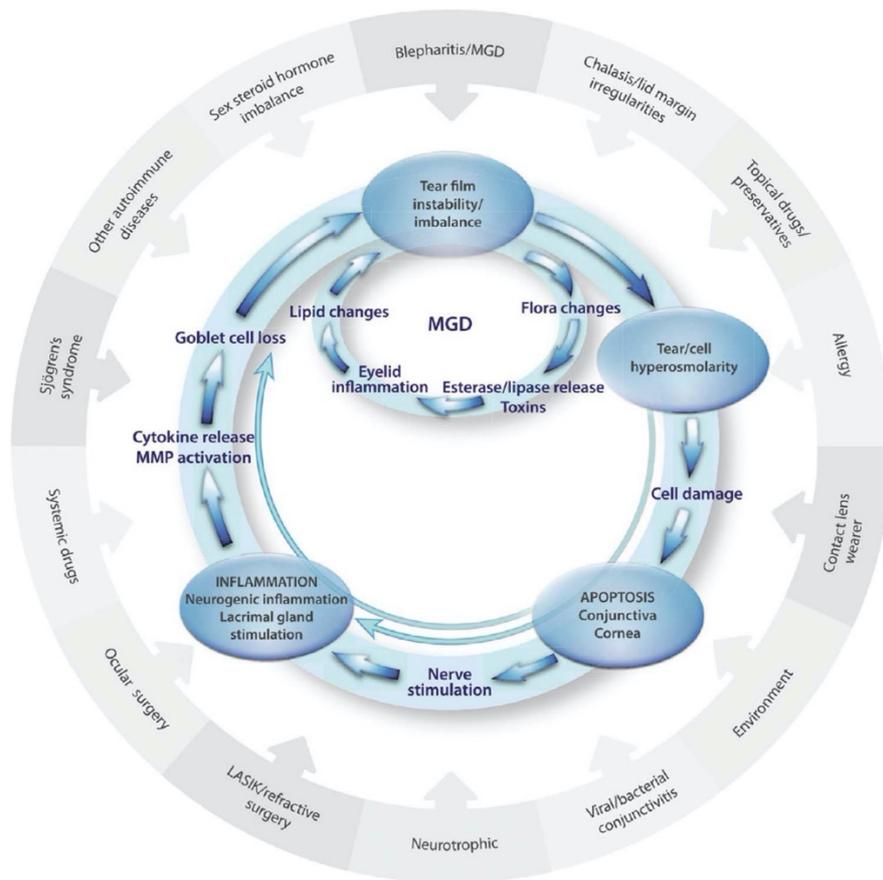


Fig. 2 Cercle vicieux de la sécheresse oculaire intégrant le cercle du déficit des glandes de Meibomius et les facteurs de risque liés à la sécheresse oculaire ©Baudouin et al.

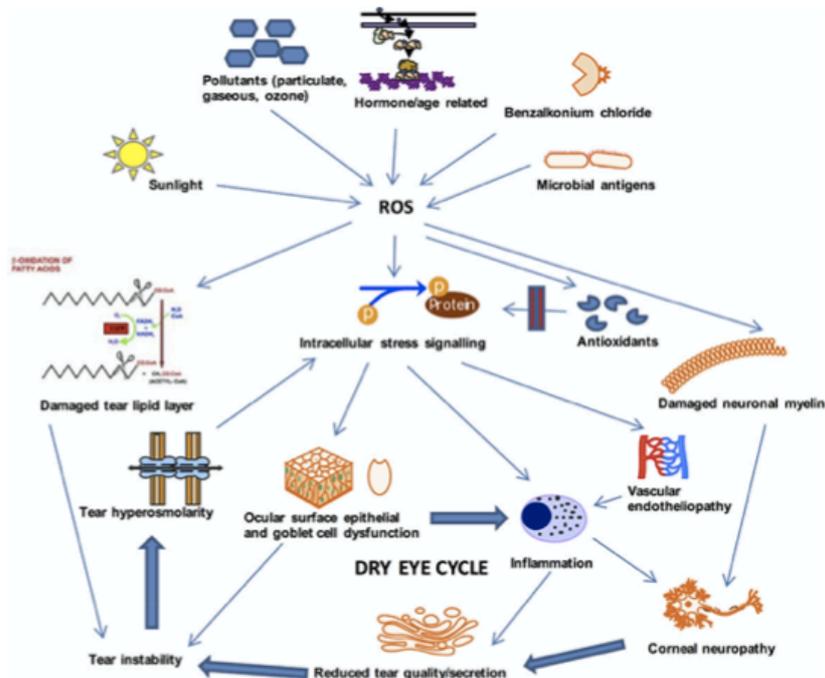


Fig. 3 Rôle central des espèces réactives à l'oxygène, causant par conséquent un stress oxydatif. Ce stress oxydatif impacte directement les éléments du cercle vicieux de la surface oculaire de Baudouin et al. conduisant à un sécheresse oculaire ©Seen et al.

Le cercle vicieux de Baudouin et al. a permis une explication précise de la pathologie, quelle que soit la voie d'entrée dans ladite pathologie. Ainsi, un déficit ou une instabilité du film lacrymal a pour conséquence l'hyperosmolarité du film lacrymal ou des cellules de la surface oculaire. Cette hyperosmolarité est la cause de dommages cellulaires aboutissant à l'apoptose cellulaire, notamment par l'intermédiaire du stress oxydatif. L'apoptose des cellules de la cornée ou de la conjonctive entraîne une stimulation nerveuse causant une inflammation. L'inflammation est la cause du relargage de cytokine et de l'activation de métalloprotéases détruisant les cellules caliciformes ce qui influe directement sur la stabilité du film lacrymal et le fonctionnement des glandes de meibomius.(14)

4. Étiologies

Le cercle vicieux de la sécheresse oculaire de Baudouin et al. mettent en évidence de très nombreuses étiologies. Il nous faut dès lors distinguer les sécheresses oculaires par hyposécrétion, des sécheresses oculaires par instabilité du film lacrymal.

Les sécheresses par hyposécrétion comprennent les causes suivantes :

- Les pathologies dysimmunitaires comme le syndrome de Gougerot-Sjögren, la maladie du greffon contre l'hôte ou encore la sarcoïdose,(16)(17)(18)
- Les pathologies non dysimmunitaires comme le déficit fonctionnel des glandes lacrymales, l'obstruction des canaux excréteurs des glandes lacrymales, ou les blocages du réflexe sensitivomoteur,(11)
- L'iatrogénie des traitements systémiques (Tab. 1).(19)

| Principales classes médicamenteuses susceptibles de causer de la sècheresse oculaire par hyposécrétion | |
|--|--------------------|
| Antalgiques | Antiparkinsoniens |
| Anti-androgènes | Antipsychotiques |
| Agents chélateurs | Anxiolytiques |
| Anti-arythmiques | Bronchodilatateurs |
| Antimuscariniques | Chimiothérapies |
| Antipyrétiques | Décongestionnants |
| Antiviraux | Diurétiques |
| Anticholinergiques | Hypnotiques |
| Antidépresseurs | Opiacés |
| Antiémétiques | Quinines |
| Antihistaminiques | Rétinoïdes |
| Antihypertenseurs | Sédatifs |

Tab 1. L'iatrogénie des traitements systémiques

Les sécheresses oculaires par instabilité du film lacrymal s'expliquent par les causes suivantes :

- Les causes intrinsèques à l'œil avec le dysfonctionnement des glandes de Meibomius ou les troubles de la statique et de la dynamique palpébrale,(13)
- Les causes extrinsèques comme les troubles hormonaux(19), les allergies, le déficit en vitamine A, le port de lentilles de contact,(11) ou l'utilisation de collyre contenant des conservateurs(20).

En dehors de ces étiologies, le cercle de Baudouin et al. fait également mention des causes diverses de la sècheresse oculaire : les causes chirurgicales, les causes neurotrophiques, les causes infectieuses et les causes environnementales.(14) En ce qui concerne ces dernières, elles sont responsables du vieillissement oculaire par l'action des radicaux libres sur les cellules. Comme le décrivent Audelan et al., les radicaux libres dénaturent l'ADN, les protéines et les lipides des cellules, ce qui a pour conséquence leur vieillissement prématuré et donc une apoptose précoce et massive menant à une entrée dans le cercle vicieux de la sécheresse oculaire.(21)

5. Facteurs de risque

L'analyse des facteurs de risque permet d'identifier principalement quatre facteurs endogènes :

- L'impact de l'âge : plus nous vieillissons, plus nous sommes sujets à la sécheresse oculaire,
- Le sexe : les femmes, du fait de variations hormonales, sont plus sujettes à la sécheresse oculaire que les hommes, notamment en post-ménopause,
- L'ethnie : les asiatiques sont plus sujets à développer un syndrome de sécheresse oculaire que les occidentaux,
- L'atteinte par une pathologie auto-immune ou une pathologie cutanée.

Par ailleurs, de nombreux facteurs exogènes peuvent également être mis en avant :

- La pollution,
- Le tabagisme,
- Le taux d'humidité,
- Le travail sur écran et l'exposition aux écrans,
- L'exposition au soleil, à la poussière et au vent.

En revanche, il est important de noter qu'une alimentation riche en acide gras oméga-3 semble réduire l'incidence de la sécheresse oculaire.(11)

6. Diagnostic

Le diagnostic du syndrome d'œil sec débute par un interrogatoire qui vise à déterminer les symptômes que présentent le patient et les facteurs de risque auxquels il est soumis. Pour cela, il est essentiel de déterminer :

- Le terrain,
- Les antécédents généraux et les traitements en cours,
- Les antécédents ophtalmologiques,
- L'histoire de la maladie.(11)

Une fois l'interrogatoire terminé, il est important de procéder à un examen à la lampe à fente (biomicroscopie) afin d'inspecter l'intégrité de la surface oculaire et des structures internes de l'œil.(22)

Par la suite, il faut procéder à l'examen du film lacrymal. Pour cela, il convient de pratiquer trois types de test :

- Le test de Schirmer est un test quantitatif permettant de mesurer la production aqueuse de chaque œil au moyen de bandelettes placées au contact direct du film lacrymal. Si l'absorption à 5 minutes est inférieure à 5 millimètres, le test est considéré comme anormal.(23)
- Le Tear Break-Up Time (T-BUT) est un test qualitatif permettant d'évaluer la composante évaporative du syndrome d'œil sec après instillation de fluorescéine et mesure du temps avant rupture du film lacrymal. En dessous de 10 secondes, le test est considéré comme anormal.(24)
- Les colorations à la fluorescéine, au rose bengale ou au vert de lissamine.

Enfin, il est possible d'évaluer l'intensité de la sécheresse oculaire au moyen d'un test-score : l'Ocular Surface Disease Index (OSDI). Ce test a démontré sa validité et sa fiabilité dans l'évaluation précise de la gravité des symptômes et leur effet sur la vision. Il définit la gravité des symptômes selon une échelle de 0 à 100 :

- 0 à 12 : pas d'anomalie
- 13 à 22 : sécheresse de faible gravité
- 23 à 32 : sécheresse de gravité modérée
- 33 à 100 : sécheresse de forte gravité.(25)

II. Stratégie thérapeutique de prise en charge du syndrome de sécheresse oculaire

La prise en charge du syndrome d'œil sec selon le cercle vicieux de Baudouin et al. nécessite une approche globale (Fig. 4) qui doit identifier l'élément déclencheur de la pathologie ainsi que tous les symptômes induits par celui-ci.

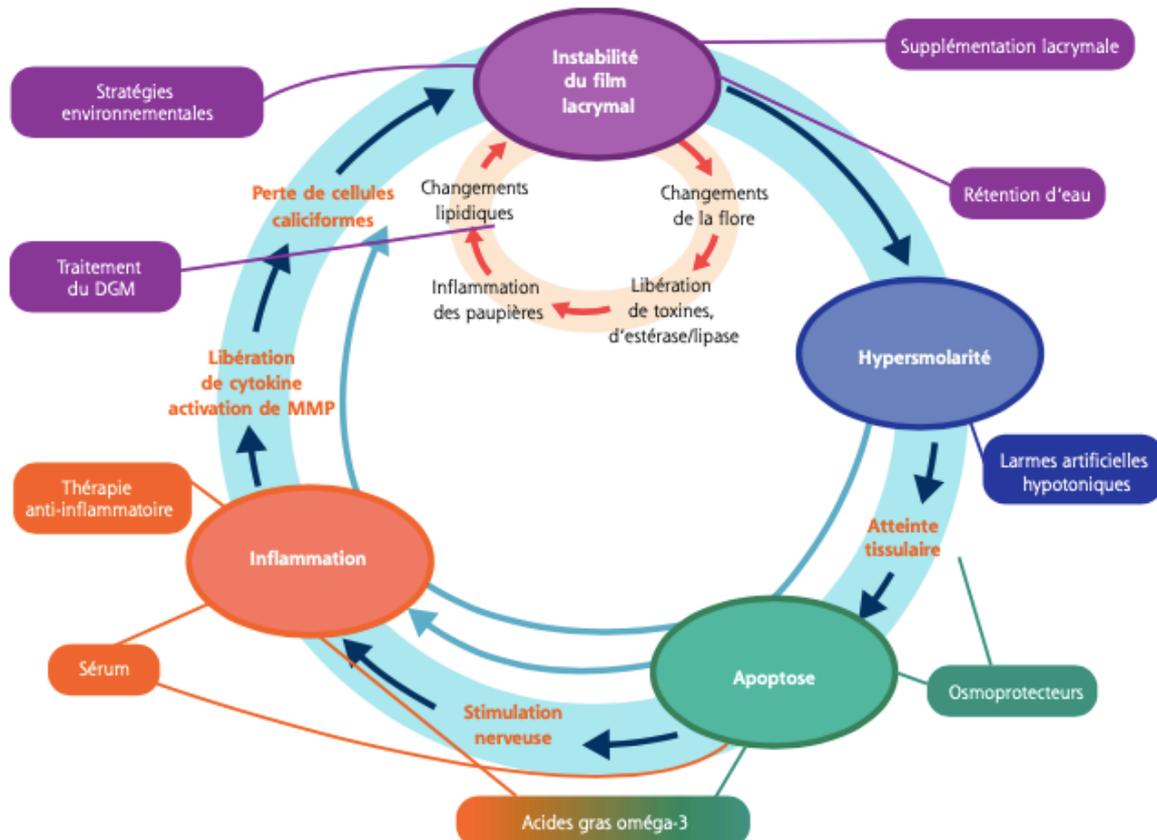


Fig. 4 Prise en charge de la sécheresse oculaire selon le cercle de Baudouin et al. ©Société Française d'Ophtalmologie

1. Préambule sur la pharmacocinétique de l'œil

Avant même de traiter de la stratégie thérapeutique de prise en charge du syndrome d'œil sec, il est essentiel de comprendre la particularité pharmacocinétique de la surface oculaire.

L'œil est composé de barrières que le principe actif va devoir franchir afin d'atteindre les différents compartiments qui le composent. Or, ces barrières s'opposent à l'absorption

passive de la plupart des principes actifs, les empêchant dès lors d'atteindre les compartiments ayant un intérêt thérapeutique dans la surface oculaire : la cornée et la conjonctive. Il va donc être nécessaire de travailler sur la galénique de chacune des formulations afin d'améliorer la rémanence des molécules actives à la surface, l'absorption de ces molécules par les tissus et leur bonne tolérance. Cela permettra donc de diminuer la fréquence d'administration et la toxicité du thérapeutique.

La première barrière à franchir est le film lacrymal. Tantôt lipophile et tantôt hydrophile, le traverser est une véritable épreuve pour tout principe actif devant atteindre les tissus de la surface oculaire. De plus, du fait de son renouvellement constant et rapide, les larmes contribuent à une élimination massive de toute substance étrangère.

La seconde barrière à franchir est la surface oculaire elle-même, composée de trois tissus : la cornée, la conjonctive et la sclère. La conjonctive et la sclère constituent des barrières aisément franchissables, notamment par les molécules hydrophiles. La cornée, elle, est la barrière la plus importante de la surface oculaire du fait de l'alternance des couches lipidiques et aqueuses et de la présence de jonctions serrées. Cependant c'est également le principal site d'absorption des médicaments à usage topique à usage ophtalmique. Pour la franchir, il est donc préférable d'utiliser des acides ou des bases faibles et des molécules amphiphiles.(11)

Suite à cette brève analyse de la pharmacocinétique de l'œil, il importe de s'intéresser à la prise en charge de la sécheresse oculaire au travers du cercle vicieux mis en évidence par Baudouin et al.

2. Traitement de l'instabilité et de l'insuffisance du film lacrymal

Il existe plusieurs moyens de traiter l'instabilité et l'insuffisance du film lacrymal. Que ce soit par la supplémentation ou la conservation des larmes ou même par une modification des paramètres de l'environnement du patient, toutes les stratégies agissent dans un but unique : améliorer la qualité et la quantité du film lacrymal. Cependant, ces méthodes sont très différentes les unes des autres. Elles peuvent être aussi bien chimiques que physiques, et dans tous les cas, elles font appel à une grande variété de composés au sein d'une même catégorie.

2.1 Stratégie environnementale

Avant tout traitement d'ordre médicamenteux, et comme pour toutes les autres pathologies, il est nécessaire d'adopter une stratégie environnementale visant à lutter contre les facteurs extérieurs délétères au film lacrymal.

Ainsi, en regardant de plus près les facteurs de risques liés à la pathologie, force est de constater que certains sont évitables et doivent donc être évités. L'exposition au tabagisme, qu'il soit actif ou passif, doit être évitée car irritant pour la surface oculaire. Le travail sur écran et l'exposition aux écrans doivent être limités car ils favorisent les troubles de la dynamique palpébrale. L'exposition à la poussière, au soleil et au vent doit être minimisée car asséchant pour la surface oculaire. Enfin, et cela est plus compliqué, il est nécessaire de limiter l'irritation causée par la pollution ambiante.(11)

2.2 Remplacement lacrymal

Le remplacement lacrymal est la méthode comportant le plus de moyens de prise en charge du syndrome d'œil sec. En effet, les substituts lacrymaux permettent, grâce à leurs propriétés physico-chimiques, d'agir sur l'osmolarité, le pH et la cicatrisation épithéliale. De plus, ils possèdent une rémanence et une viscosité variable.

Dérivés du sérum physiologique

Les dérivés du sérum physiologique (chlorure de sodium à 0,9% ou à 1,4%) ont été parmi les premiers traitements utilisés pour prendre en charge le syndrome d'œil sec. Utilisés depuis les années 1940, leur efficacité est largement démontrée et ils constituent un traitement de référence dans la prise en charge de l'œil sec et de ses manifestations légères car ils participent à l'élimination des allergènes et polluants présents sur la surface oculaire.(11)

Polymères de vinyle

Utilisés depuis de nombreuses années, les polymères de vinyles ont aussi fait leur preuve dans la prise en charge du syndrome d'œil sec léger à modéré malgré l'absence d'études cliniques randomisées répondant aux standards modernes. Leur action est due à leur faible viscosité qui permet de stabiliser le film lacrymal par abaissement de la tension de surface de l'eau et diminution de la tension de surface de l'interface eau-huile.

Actuellement, deux types de ces polymères sont commercialisés :

- La povidone (Polyvidone, PVP ou PolyVinylPyrrolidone),
- L'alcool polyvinylique (PVA).

Le PVP et la PVA ont tous deux fait preuve d'efficacité dans le traitement de la sécheresse oculaire comme ont pu le montrer Malet et al. en 2003 pour la PVP et Broadwall et al. en 1997 pour la PVA dans des études comparatives avec d'autres traitements. De plus, ces deux principes actifs présentent une bonne tolérance grâce à un faible nombre d'effets indésirables relevés et à leur faible gravité.(26)(27)

Dérivés cellulosiques

Ce sont également des molécules anciennes qui n'ont pas pu bénéficier d'études cliniques randomisées répondant aux standards modernes. Leur action est due à un fort pouvoir de rétention hydrique. De plus, ce sont des éléments à forte viscosité assurant une bonne rémanence du produit sur la surface oculaire.

Il existe deux types de dérivés cellulosiques :

- L'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC ou hypromellose),
- La carboxyméthylcellulose (CMC ou carmellose).

La méta-analyse de Pucker et al. de l'ensemble des données disponibles sur l'HPMC et la CMC montre que la viscosité est un élément très important à prendre en compte puisque l'efficacité des dérivés cellulosiques augmente avec elle. Par la suite, la méta-analyse de Song et al., comparant les CMC et l'acide hyaluronique, prouve l'efficacité des dérivés cellulosiques dans la prise en charge du syndrome d'œil sec.

Il faut souligner qu'à l'instar de nombreux auteurs, il s'agit de molécules sûres ne présentant que peu d'effets indésirables, majoritairement dus à leur viscosité.(28)(29)

Carbomères

Apparues plus récemment, les carbomères sont des macromolécules de haut poids moléculaire. Leur capacité à former un réseau en trois dimensions et leur forte hydrophilie en font des gels aux propriétés de fluide non-newtonien de bonne rémanence. De plus, les gels de carbomères possèdent des propriétés mucomimétiques, du fait de leurs interactions avec les mucines de la couche mucinique du film lacrymal.

Leur efficacité et leur sécurité d'emploi ont été prouvées par Sullivan et al. qui les ont comparés au mannitol (placebo). En effet, cette amélioration a aussi bien été perçue sur des critères objectifs comme le T-BUT et la coloration au rose bengale que sur des critères subjectifs comme : la sensation de sable dans l'œil, la photophobie, l'érythème ou encore la vision floue. En revanche, il est à noter qu'aucune différence significative n'a été trouvée sur des critères objectifs comme le test de Schirmer et la coloration à la fluorescéine ou des critères subjectifs comme la sensation d'irritation.(30)

Actuellement, les deux carbomères les plus utilisés sont :

- Carbomère 980,
- Carbomère 974P.(11)

Acide hyaluronique

Aussi appelé hyaluronate de sodium, il s'agit d'un polymère de disaccharides composé d'une alternance de D-N-acétylglucosamine et d'acide D-glucuronique. Il appartient à la grande famille des glycosaminoglycane, dont il est le seul représentant non sulfaté.

L'acide hyaluronique est un fluide non-newtonien qui possède de nombreuses propriétés intéressantes pour la prise en charge du syndrome d'œil sec et de ses conséquences. Parmi celles-ci, il faut mettre en avant :

- Une hydrophilie importante, grâce à la présence de charges négatives, permettant à l'acide hyaluronique d'avoir un rôle lubrifiant,

- Une viscosité variable et une bonne rémanence, ce qui permet de stabiliser le film lacrymal et d'en augmenter le temps d'évaporation,
- Enfin, il est à noter que l'acide hyaluronique facilite la migration et prolifération cellulaire, ce qui accélère la cicatrisation de la surface oculaire.

L'acide hyaluronique constitue une véritable révolution dans la prise en charge du syndrome de sécheresse oculaire modéré à sévère. De nombreuses études ont permis de démontrer son efficacité et sa sécurité face à tous les autres substituts lacrymaux précédemment expliqués, telles que :

- Pinto-Fraga et al. ont ainsi démontré la stricte supériorité de l'hyaluronate de sodium face au chlorure de sodium 0,9% grâce à une diminution significative du score OSDI, de la coloration cornéenne et conjonctivale et une augmentation significative de la satisfaction subjective du patient. En parallèle, le profil de sécurité des produits s'est montré identique.(31)
- Rapisarda et al. ainsi que Rollando et al. ont également montré que l'acide hyaluronique avait un effet significativement supérieur sur les symptômes du syndrome d'œil sec par rapport à l'HPMC.(11)
- Song et al. ont montré une meilleure tolérance de l'acide hyaluronique par rapport au CMC de moyenne viscosité mais pas de supériorité significative.(29)
- McDonald et al. ont prouvé la supériorité de l'hyaluronate de sodium sur la PVA grâce à une diminution significative des scores sur l'échelle visuelle analogique (EVA) et une diminution de la coloration au rose bengale.(32)
- Baeyens et al. ont démontré que l'acide hyaluronique avait une meilleure efficacité que les carbomères sur la coloration à la fluorescéine et sur le score de fréquence des symptômes tout en conservant une bonne tolérabilité et donc une bonne sécurité d'emploi.(33)

Ainsi, l'acide hyaluronique est la référence en matière de prise en charge du syndrome d'œil sec. En effet, c'est lui qui permet la meilleure prise en charge lors des atteintes modérées à sévères. Cependant, en France, son indication ne le réserve qu'en troisième intention, après échecs des substituts lacrymaux de faibles viscosités et les gels.

Hydroxypropyl-Guar

Aussi appelé HP-Guar, ce galactomanane possède des propriétés mucomimétiques et anti-dessiccation. Seul un faible nombre d'études a été réalisé. Mais elles se sont révélées positives en apportant les preuves d'une amélioration significative des symptômes et des colorations, comme lors de l'étude Hartstein et al. notamment.(34)

Émulsion

Lorsque la cause de la sécheresse oculaire est directement liée à la composante lipidique du film lacrymal, il est essentiel de lui apporter un traitement spécifique. Cette atteinte de la couche lipidique est notamment observée dans le cas d'un dysfonctionnement des glandes de Meibomius.

Les émulsions, de par leur composition riche en huile minérale ou en huile organique, peuvent avoir un impact direct sur la couche lipidique du film lacrymal. Cet impact a été décrit par Sindt et al. qui ont ainsi montré que la fréquence des symptômes a été diminuée, et les colorations et la qualité de vie ont été améliorées par rapport aux traitements habituels des patients.(35)

Les émulsions ont aussi un bon profil de tolérance et sont donc des produits permettant une prise en charge sûre.

2.3 Conservation lacrymale

Il s'agit de méthodes essentiellement physiques qui visent à diminuer l'élimination naturelle des larmes physiologiques.

Lunettes à chambre humide

L'utilisation des lunettes à chambre humide est un procédé efficace et sûr permettant la prise en charge du syndrome d'œil sec. Ces lunettes permettent de limiter l'évaporation des larmes physiologiques dans un environnement sec.

Cliniquement, Shen et al. ont caractérisé l'effet en décrivant une amélioration des scores de confort et des scores de qualité du film lacrymal sans effet secondaire notable. Il s'agit donc d'une prise en charge efficace et sûre pour les patients atteints de sécheresse oculaire.(36)

Occlusion

L'occlusion est un processus réalisé au moyen de la pose de bouchons lacrymaux au niveau du canal lacrymal (au méat ou à l'intérieur du canal) afin de diminuer l'évacuation des larmes physiologiques et des substituts lacrymaux.

Ce procédé ancien est réputé efficace et sûr comme le détaillent Best et al. dans leur articles de 2019 : *Les bouchons lacrymaux, indication, efficacité et tolérance*, passant en revue l'évolution de l'utilisation de ce type de dispositif.(37)

3. Traitement du dysfonctionnement des glandes de Meibomius

Le traitement du dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM) est pluriel. Il varie de la stratégie environnementale à l'élimination d'un parasite et dépend des pathologies associées au DGM.

Comme pour le traitement de l'instabilité ou le déficit du film lacrymal, la première stratégie à adopter est environnementale. Un contrôle strict de l'environnement est nécessaire. Il peut par exemple associer l'éviction de facteurs favorisant le port de lunettes à chambre humide.

Si ces mesures environnementales sont insuffisantes, la prise en charge du DGM a pour base le soin d'hygiène des paupières. Son but est de vider le contenu pathologique des glandes de Meibomius afin de restaurer leur perméabilité et ainsi lutter contre leur atrophie et leur kératinisation. Pour cela il est préconisé d'appliquer sur les paupières un dispositif chaud (compresses, gant de toilette ou appareil spécialisé assurant une meilleure reproductibilité du processus chauffé à 40°C) pendant 5 à 10 minutes afin de fluidifier le meibum. A la suite de cette étape de fluidification, il faut procéder à la vidange des glandes en pratiquant un massage

des paupières. La réalisation des soins d'hygiène doit se faire quotidiennement ou bi-quotidiennement et sur une longue période (1 mois minimum). Cette désobstruction des glandes de Meibomius peut être réalisée par d'autres traitements mécaniques comme le débridement du bord libre et le sondage méatique meibomien. Des collyres lubrifiants peuvent être associés à cette stratégie si elle se révèle insuffisante, notamment s'il s'agit d'émulsion.(38)

En cas d'échec de cette stratégie (ou de pathologie associée comme la rosacée), une antibiothérapie en voie locale (azythromycine en collyre) ou orale (cyclines, macrolides, méthronidazole ou azythromycine orale) peut être indiquée.(38) Cependant, lorsqu'il s'agit de venir à bout de *Demodex folliculorum*, un parasite logeant dans le meibum et le sébum, une autre stratégie peut être adoptée en plus de la simple hygiène des paupières : l'usage de l'huile essentielle d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*). Son efficacité a été prouvée par Gao et al. mais il faut noter que cela ne permet qu'une diminution du nombre de parasite et non une élimination complète.(39) De plus, cette huile essentielle irritante nécessite d'être diluée. Enfin, en cas de résistance au traitement, il pourra être prescrit au patient du métronidazole ou de l'ivermectine.(40)

En dernier lieu, et en cas de résistance à tous les autres traitements, il pourra être utilisé des anti-inflammatoires et des immunomodulateurs locaux afin de permettre une prise en charge symptomatique du dysfonctionnement des glandes de Meibomius.(38)

4. Traitement de l'hyperosmolarité

L'hyperosmolarité est une des grandes causes du syndrome de sécheresse oculaire. Non traitée, elle mène à l'apoptose cellulaire. Le traitement de l'hyperosmolarité passe par une méthode unique : l'hypotonie.

4.1 Hypotonie

L'hypotonie est un bon moyen d'équilibrer l'osmolarité du film lacrymal devenu hypertonique à cause du syndrome d'œil sec. Comme le montrent Troiano et al. l'usage de substituts lacrymaux hypotoniques améliore les signes subjectifs de sécheresse oculaire comme

la sensation de corps étranger et le score de sécheresse oculaire de l'étude.(41) Il est à remarquer également que Milazzo et al. ont montré une amélioration de tous les signes subjectifs mais que seul le T-BUT a subi une amélioration significative.(42)

5. Traitement de l'apoptose

L'apoptose est un phénomène de mort cellulaire programmé intervenant à la suite d'un stress tel qu'un stress oxydatif ou un stress hyperosmolaire.

Dans le domaine du syndrome d'œil sec, il existe deux moyens de faire face à l'apoptose :

- Lutter contre le stress hyperosmolaire par l'utilisation d'osmoprotecteur,
- Lutter contre le stress oxydatif par l'utilisation d'antioxydants comme les acides gras.

5.1 Osmoprotection

Afin de garantir la bonne hydratation des cellules et leur bonne turgescence, il est possible d'utiliser des osmoprotecteurs comme substituts lacrymaux ou en association aux substituts lacrymaux traditionnels. A ce jour, trois sont utilisés en thérapeutique :

- Le tréhalose, disaccharide naturel, est reconnu pour ses propriétés de protection contre la dessiccation (notamment sur les phospholipides de la membrane plasmique et les protéines labiles). Que cette dessiccation soit due à la chaleur ou à un stress hyperosmolaire, sa capacité de rétention d'eau lui permet de réguler l'osmolarité des cellules et donc d'éviter l'enclenchement du processus d'apoptose. Ces propriétés ont été détaillées par Jain et al. qui ont ainsi qualifié le tréhalose de disaccharide polymorphe, cosmotrophe et stabilisateur de protéines.(43) Enfin d'un point de vue non-clinique, comme l'expliquent Luyckx et al., un essai réalisé sur les souris a permis de montrer la supériorité du tréhalose par rapport à une solution saline concernant les paramètres suivants : amélioration de l'état général de la surface oculaire (cornée et conjonctive), diminution de la coloration à la fluorescéine et diminution du nombre de cellules en apoptose entre-autres.(44)
- La lévocarnitine et l'érythritol ont également montré leur efficacité dans le maintien de l'osmolarité. Corrales et al. ont ainsi étudié l'effet des deux molécules sur des cellules

exposées à un milieu hyperosmolaire. Il est apparu que ces deux molécules ont permis une diminution significative du nombre de MAP kinases activées en réponse au stress hyperosmolaire par rapport au contrôle positif, prouvant dès lors l'efficacité de ces deux molécules lors de la prise en charge du syndrome d'œil sec.(45) L'association de ces deux molécules au CMC a été testé par Baudouin et al. en comparaison avec le traitement habituel des patients et ne s'est pas révélée inférieure à celui-ci en terme d'efficacité et de sécurité.(46)

5.2 Supplémentation en acide gras

La supplémentation en acide gras de type oméga-3 permet de lutter efficacement contre la sécheresse oculaire. Comme l'ont montré Miljanović et al. la consommation d'un gramme d'acide gras de type oméga-3 supplémentaire est associé à une diminution de 30% du risque de sécheresse oculaire.(47)

Les progrès récents conduisent également à s'interroger sur un autre acide gras : l'acide alpha-lipoïque (ALP). Cette molécule est un cofacteur des complexes d'enzymes mitochondriales synthétisé de façon endogène et ayant un rôle antioxydant majeur en luttant contre le stress oxydatif causé par les réactions intra-mitochondriales. C'est en 2013 que ses premiers effets ont été clairement établis par Andrade et al. : l'ALP restaure la production lacrymale et améliore le score au test de Schirmer et altère le métabolisme des espèces réactives à l'azote causant l'augmentation de l'activité de la peroxydase lacrymal et donc favorisant la production lacrymale.(48) En 2016, Tao et al. confirment l'amélioration de l'état des patients lors d'une étude clinique réalisée versus placebo.(49)

La voie de la supplémentation en acide gras reste une voie à explorer. Encore trop centrée sur la simple nutrition, elle ne prend pas en compte le potentiel que peut avoir de telles molécules en administration locale. Comme le disent à juste titre Seen et al., la prise en compte du stress oxydatif dans le traitement du syndrome d'œil sec et la mise en place de traitement à partir d'antioxydant sont des pistes à creuser pour continuer le développement de la prise en charge de cette pathologie.(15) C'est pour aller dans ce sens que Chatard-Baptiste et al. et Guérin et al. ont respectivement montré que l'association ALP et acide hyaluronique était

intéressante dans la prise en charge de l'inflammation due à un stress hyperosmolaire(50) et était intéressante pour ses effets osmoprotecteurs, anti-apoptotiques et antioxydants.(51)

6. Traitement de l'inflammation

6.1 Thérapies anti-inflammatoires

Les thérapies anti-inflammatoires comprennent aussi bien les anti-inflammatoires stricts et les immunomodulateurs que les thérapeutiques visant à tarir la source de l'inflammation : antifongiques, antiviraux, antibactériens et antiallergiques. Ce sont ces derniers qui seront d'abord présentés.

Traitements antiallergiques

Lutter contre le phénomène allergique, signifie combattre l'inflammation qui en découle. Le traitement des allergies passe avant tout par une stratégie environnementale se caractérisant par la prévention puis l'éviction ou l'évitement de l'allergène. Cependant, en cas d'inefficacité, une stratégie médicamenteuse sera mise en place. La première étape de cette stratégie est le nettoyage, notamment à partir de dérivés du sérum physiologique. La deuxième est la mise en place d'un traitement à base d'antihistaminiques par voie locale ou orale. Leur efficacité a clairement été démontrée, tout comme celle des antidégranulants mastocytaires qui constitue la seconde étape de la deuxième ligne de traitement. La troisième étape comprend l'utilisation d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens. La dernière étape est l'utilisation d'un immunomodulateur, inhibiteur de la calciparine : la ciclosporine A. (11)

Traitements des viroses et des infections bactériennes

L'ophtalmologie a recours à de nombreuses familles d'antibiotiques. Leur usage dans la sécheresse oculaire permet d'éliminer la cause d'une infection et donc d'une inflammation. L'administration doit être faite à fréquence élevée et sur une courte durée afin d'obtenir une dose de charge. Sont utilisés :

- Les bêta-lactamines : non utilisées sous forme topique (à l'exception de certains collyres renforcés),

- Les quinolones : réservées au traitement de seconde intention. Leur pénétration est élevée,
- Les aminosides : utilisables en première intention,
- Les cyclines : utilisables dans le traitement de la rosacée ophtalmique,
- Les glycopeptides : formulées sous forme de collyre renforcé,
- Les macrolides : utilisables en première intention,
- La rifamycine : utilisable en première intention, colore les tissus oculaires et les lentilles de contact,
- L'acide fusidique : utilisable en première intention,
- La batricine : utilisable en première intention.

Dans la plupart des cas, la base du traitement reste un collyre antiseptique et un lavage ophtalmique.(11)

Les antiviraux sont utilisés en voie topique ou systémique. Les antiviraux topiques regroupent des molécules agissant directement sur leur cible comme la trifluridine, ou des promédicaments nécessitant leur activation après une cascade de phosphorylation comme l'aciclovir et le ganciclovir. Les antiviraux systémiques ne sont représentés que par des promédicaments. Nous retrouvons : l'aciclovir, le valaciclovir, le ganciclovir, le valganciclovir et le famciclovir.(11)

Traitements anti-inflammatoires et immunomodulateurs

L'inflammation joue un double rôle : elle peut être la cause et la conséquence de la pathologie. Il faut distinguer trois catégories de traitement :

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'action porte uniquement sur l'inhibition de la cyclo-oxygénase et donc l'inhibition de la synthèse de prostaglandine,
- Les corticoïdes, dont l'action passe par l'activation de gènes codant entraînant la production de protéines anti-inflammatoires permettant l'inhibition de la phospholipase A2 et donc l'inhibition de la production de leucotriènes et de prostaglandines, permettant à la fois une action immunomodulatrice et anti-inflammatoire.
- Les immunosuppresseurs topiques comme la ciclosporine A agissant sur la calcineurine et inhibant par conséquent la prolifération et la différenciation des lymphocytes T ainsi que la production de cytokines.

Les AINS n'impliquent que peu d'effets indésirables à dose thérapeutique. En revanche le mésusage peut conduire à des retards de cicatrisation voire à une ulcération de la cornée. Ils sont indiqués dans les sclérites, les conjonctivites allergiques et la sécheresse oculaire grâce à leur propriétés anti-inflammatoires et antalgiques.(52)

Les corticoïdes possèdent une place bien définie dans la prise en charge des pathologies de la surface oculaire. Leur utilisation doit respecter un protocole strict et de nombreuses règles d'usage. Dans le cas du syndrome de sécheresse oculaire, Marsh et al. ont démontré que leur utilisation, sur une courte durée, chez des patients atteints d'une sécheresse oculaire modérée à sévère, menait à une amélioration significative de l'état du patient caractérisée par : une diminution des symptômes d'irritation et de la coloration à la fluorescéine.(52) Cependant, les effets secondaires sont nombreux : allant de l'accélération du développement de la cataracte à l'augmentation de la pression intra-oculaire. Notons que les corticoïdes sont plus efficaces que les AINS, mais que cela est probablement dû à une meilleure réponse aux corticoïdes des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren, du fait de l'action immunomodulatrice des corticoïdes.

A l'heure actuelle, les immunosuppresseurs topiques ne possèdent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) bien qu'ils permettent la diminution des marqueurs de l'inflammation et de l'apoptose. Seule la ciclosporine est disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou grâce à la préparation hospitalière. Bien que celle-ci soit jugée efficace par Levy et al. notamment grâce à l'amélioration significative de certains symptômes comme la kératite ponctuée superficielle, l'augmentation de la sécrétion lacrymale, la diminution de la fréquence d'utilisation de substituts lacrymaux et la diminution des sensations de fluctuations visuelles face au placebo, elle ne possède toujours pas d'AMM du fait de l'hétérogénéité des preuves cliniques et l'impossibilité de réaliser une méta-analyse à cause de l'hétérogénéité des méthodes.(53) Pour sortir du système d'ATU et obtenir l'AMM il sera nécessaire de standardiser les méthodes et d'homogénéiser les pratiques et les populations. L'utilisation du collyre de ciclosporine est également indiquée dans certaines étiologies du syndrome d'œil sec, notamment lorsqu'il existe un désordre immunitaire, comme dans le cas de la maladie du greffon contre l'hôte.

6.2 Les dérivés sanguins

L'usage des dérivés sanguins dans la prise en charge de la kératoconjonctivite sèche est une approche qui semble novatrice alors qu'en réalité, l'usage de dérivés sanguin en ophtalmologie est très ancien. En effet, comme en témoigne *le Traité des Yeux* du Papyrus Ebers ou encore le Papyrus Carlsberg, les dérivés sanguins d'Homme et d'animaux sont utilisés depuis l'Égypte Antique.

Aujourd'hui, leur composition a été analysée et a montré qu'ils constituaient une source intéressante de facteurs de croissance et d'éléments trophiques pour la cornée. Bien qu'en France seul le sérum autologue soit prescrit, d'autres pays en Europe et ailleurs dans le monde se servent d'autres types de dérivés sanguins. La partie suivante sera consacré à l'étude de quatre d'entre eux :

- Le sérum autologue,
- Le sérum allogène,
- Le sérum de sang de cordon,
- Les dérivés plasmatiques autologues.

III. Les sérums et autres dérivés sanguins

Les sérums et les plasmas sont autant de nouvelles chances de prise en charge du syndrome d'œil sec, notamment chez les patients atteints par une forme sévère de kératoconjonctivite sèche. Cependant il s'agit de composés hétérogènes de par leur nature intrinsèque : sérum ou plasma, ainsi que par leur provenance : autologue ou allogène. Notons également qu'un même produit peut mener à plusieurs produits finis : c'est le cas du plasma qui dans le cas d'une utilisation en ophtalmologie peut être préparé sous la forme d'un plasma riche en plaquettes, d'un plasma riche en facteurs de croissance ou d'un lysat plaquettaire.

1. Sérum ou plasma : quelles différences ?

1.1 Définition et composition

Le sérum sanguin

Le sérum est un liquide acellulaire dérivé du sang total. Plus précisément, il s'agit d'une fraction du sang dépourvue de cellules sanguines et des protéines et agents intervenant dans la coagulation.

Il est obtenu après prélèvement et coagulation du sang total dans un tube « sec », c'est à dire un tube en verre exempt de tout anticoagulant, et centrifugation dans une centrifugeuse (Fig. 5).(54)

Préparation du sérum sanguin

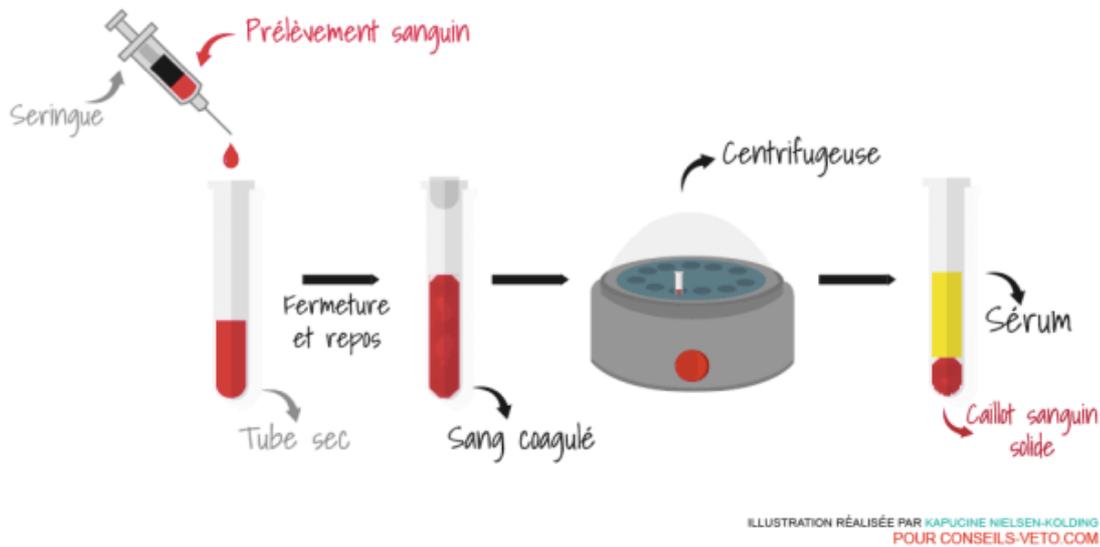


Fig. 5 Préparation du sérum sanguin ©conseil-veto.com

Composé à 90% d'eau, il s'agit d'un milieu où sont contenues les protéines du sang (hormis celles de la coagulation) comme l'albumine et les immunoglobulines. Le sérum contient également des électrolytes comme du sodium, du potassium et du calcium entre-autres.

Le plasma

Le plasma est un liquide acellulaire également dérivé du sang total. Cependant, cette fois-ci, il s'agit d'une fraction du sang dépourvue uniquement des cellules sanguines. Les protéines et agents de la coagulation sont ici encore présents.

Il est obtenu après prélèvement dans un tube contenant un anticoagulant (citrate de sodium, EDTA, héparine par exemple) puis centrifugation dans un centrifugeuse (Fig. 6).(55)

Préparation du plasma sanguin

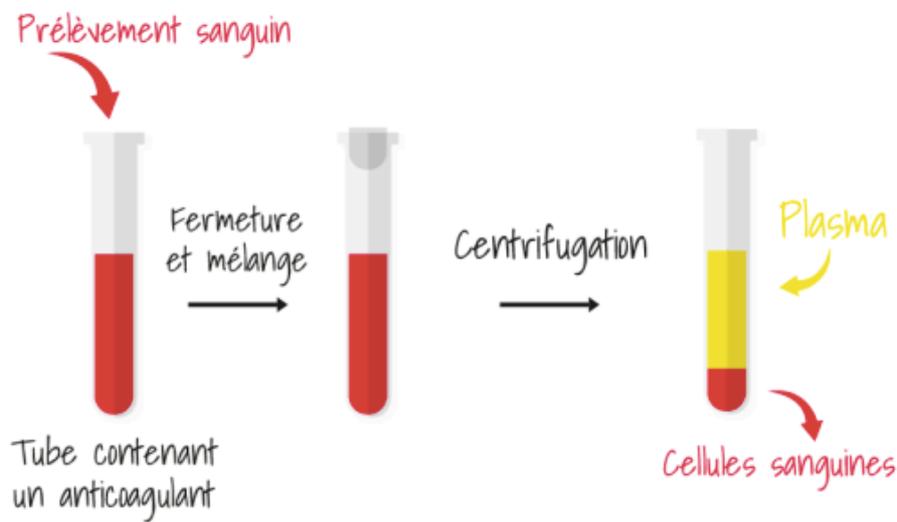


ILLUSTRATION RÉALISÉE PAR KAPUCINE NIELSEN-KOLDING
POUR CONSEILS-VETO.COM

Fig. 6 Préparation du plasma sanguin ©conseils-veto.com

Sa composition est plus riche que celle du sérum. En effet, outre les éléments retrouvés dans le sérum, le plasma contient surtout des facteurs de la coagulation.

1.2 Aspects réglementaires en France

Dans son rapport de 2015, la Société Française d'Ophtalmologie considère que le sérum autologue est un dérivé du sang dont le monopole serait attribué aux établissements de transfusions sanguines. Le produit fini, non reconnu par les organismes d'assurance maladie, posait alors une problématique quant à son remboursement.(11)

Cependant, dans un courriel de réponse du 01/03/2019 adressé au Laboratoire Horus Pharma, l'ANSM se positionne d'une façon totalement différente. Elle définissait le sérum autologue et le plasma riche en facteurs de croissance sous forme de collyre à usage ophtalmique comme un médicament biologique et une préparation pharmaceutique (magistrale ou hospitalière) à but thérapeutique au sens de l'article L.5121-1 du *Code de Santé Publique*. De fait, les établissements de transfusions sanguines sont alors écartés du processus au profit des Pharmacies à Usage Intérieur, et cela à cause du monopole pharmaceutique inhérent à la préparation pharmaceutique. Enfin, et c'est un point très important, la classification du sérum

autologue et du plasma riche en facteurs de croissance sous forme de collyre à usage ophtalmique comme une préparation pharmaceutique à but thérapeutique permet d'entrevoir une standardisation dans la politique de remboursement du fait de l'absence de spécialité équivalente.

Dans les faits, les pratiques de préparation du sérum autologue sont encore très hétérogènes et peuvent impliquer de nombreux acteurs comme les Pharmacies à Usage Intérieur, les Établissement Français du Sang ou encore les Unités de Thérapies Cellulaires.

1.3 Aspects règlementaires à l'international

Il n'existe aucune harmonisation internationale, que cela porte sur le sérum ou le plasma et ses dérivés à usage ophtalmique. Un premier pas vers une harmonisation des pratiques et des réglementations devait avoir lieu à Vienne, Autriche en mars 2020 lors du *Eye Drops from Human Origin - First EDHO Workshop on current standards and future developments*.⁽⁵⁶⁾ Cependant, les circonstances exceptionnelles dues à l'épidémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le coronavirus SARS-CoV-2 ont empêché la tenue de ce congrès organisé par l'*International Society of Blood Transfusion*.

Il faut cependant noter que l'Organisation Mondiale de la Santé a établi des recommandations relatives à la production, au contrôle, et à la réglementation du plasma destiné au fractionnement.⁽⁵⁷⁾

1.4 Des problématiques communes et propositions de solution

La fabrication des collyres de sérum ou de plasma soulève certaines problématiques dépendantes de la nature même de l'utilisation du sang comme matière première. Ainsi, il est possible de compter parmi ces problématiques :

- Le risque de contamination de l'agent préparant le produit par une séropositivité du patient à une pathologie transmissible par voie sanguine (infection par VIH, hépatite B ou C...)
- Le risque de contamination de la préparation lors de la manipulation,

- Le stockage du produit fini dans les conditions appropriées à la non-prolifération bactérienne,
- La durée d'utilisation d'un flacon de produit fini et sa contamination post-délivrance.(11)

Cependant, laisser ces problématiques sans réponse n'est pas une solution pour les patients. Ainsi, pour chacune d'elle, voici un exemple de solution qui peut être apporté :

- Le risque de contamination de l'agent préparant le produit peut être réduit par la réalisation d'une sérologie des maladies les plus contagieuses, à l'image des analyses biologiques en vue du dépistage des maladies transmissibles réalisés lors d'un don du sang (tel que prévu par l'article D1221-6 du *Code de Santé Publique* modifié par le décret n°2018-1223 du 24 décembre 2018).(58) De plus, l'éviction des objets coupants, tranchants et piquants lors de la manipulation ainsi que la formation de l'agent à la préparation et à un protocole d'accident d'exposition au sang permet de réduire le risque de toute contamination. Enfin, un équipement de protection individuel et un équipement de protection collectif est essentiel pour réduire ce risque au minimum.
- Le risque de contamination de la préparation lors de la manipulation peut lui aussi être réduit au moyen de deux leviers. Le premier est la bonne formation du manipulateur, et le second reste le respect d'un référentiel de bonnes pratiques. En ce qui concerne une préparation pharmaceutique, le référentiel à appliquer est les Bonnes Pratiques de Préparation. Ce référentiel définit l'environnement nécessaire à la préparation du produit en tenant compte des caractéristiques du produit et de la préparation. La version actuellement en vigueur est celle de 2007.(59) Mais depuis 2019, une enquête publique est en cours pour permettre l'édition d'un référentiel actualisé.(60) Notre dernier point ne concerne pas le risque de contamination mais la contamination elle-même. En effet, la réalisation d'un test de stérilité validé comme prévu par la Pharmacopée Européenne 10^{ème} édition permet d'éliminer tout risque de contamination du patient en détectant puis éliminant un produit contaminé.(61)
- Le stockage du produit est permis par sa stabilité à certaines températures. Cependant, il est nécessaire de réaliser des essais pour le démontrer.
- Le temps d'utilisation du flacon doit lui aussi être déterminé par des essais. La réduction du risque de contamination de flacon lors de l'utilisation doit se faire en impliquant le patient sur la nécessité de respect des gestes d'hygiène lors de la conservation et

l'utilisation du produit à domicile : lavage des mains, espace propre et dédié pour le stockage par exemple.

2. Le sérum autologue

Le sérum autologue est la seule forme de collyre issu du sang fabriquée en France à l'heure actuelle.

2.1 Protocole de préparation

Le protocole de préparation d'un sérum autologue comprend 6 étapes :

- Prélèvement,
- Coagulation,
- Centrifugation,
- Fractionnement,
- Dilution,
- Filtration stérilisante et mise en flacon.

Bien que ces étapes soient communes à tous les protocoles, chaque protocole est unique car des paramètres comme le temps de coagulation, le temps et la force de centrifugation, ainsi que la substance utilisée pour la dilution et la concentration finale en sérum varient.(62)

Comme l'expliquent Lopez-Garcia et al. la variation de la force et du temps de centrifugation permettent de d'extraire une quantité de composants différent. Ils prennent pour exemple les dosages réalisés sur la vitamine A, l'EGF et le TGF- β qui varient en fonction de la force de centrifugation pour un temps de centrifugation identique.(63)

Par ailleurs, Marks et al. dans leur étude d'analyses des pratiques internationales, mettent en évidence que la dilution la plus utilisée est la dilution à 20%. Cependant, cette dilution à 20% ne reflète pas l'ensemble des pratiques puisque des dilutions à 30% et même à 50% ont été observées lors de la réalisation de leur sondage.(62) Von Hoften et al. présentent même un cas où le sérum n'est pas dilué, et donc utilisé en concentration 100%.(64)

2.2 Efficacité

L'efficacité du sérum autologue en collyre dans la kératoconjonctivite sèche est attestée par le rapport de la Société Française d'Ophtalmologie de 2015.(11) Une focalisation sur l'étude de Celebi et al. de 2014 nous permet de mieux comprendre l'efficacité du produit : le sérum autologue dilué à 20% sous forme de collyre. En effet, cette étude utilise l'analyse de quatre paramètres de diagnostic de sécheresse oculaire : le score OSDI, le test de Schirmer, le T-BUT et l'échelle Oxford en pré et post-traitement, pour le produit-test et un produit comparatif (larmes artificielles sans conservateur). Les résultats de l'étude démontrent que le sérum autologue à 20% permet une amélioration significative de tous les scores (comparaison pré et post traitement) et une amélioration significativement supérieure aux larmes artificielles sans conservateur pour le score OSDI et le T-BUT.(65)

2.3 Tolérance et sécurité

Le sérum autologue est considéré comme sûr d'utilisation, il ne présente pas d'effets indésirables graves et les complications ne sont que peu mentionnées dans la littérature.(64)

3. Le sérum allogène

3.1 Considérations immunologiques

L'utilisation de sérum allogène chez le patient nécessite de prendre en compte les considérations immunologiques du produit. De provenance allogène, la fabrication du sérum dépend du groupe sanguin du donneur et du receveur ainsi que de la possibilité d'existence de certains anticorps dirigés contre les groupes HLA.

Lors de ses balbutiements, la préparation de sérum allogène n'était faite qu'à partir de donneur de groupe sanguin AB afin d'éviter la présence d'anticorps anti-A et anti-B. Cependant, une généralisation de la production à partir de donneurs de tout groupe sanguin reste possible mais implique la mise en place d'un système qualité efficace.(66)

3.2 Considérations biologiques

Du fait de la provenance allogène du sang, il semble impératif de procéder à une analyse stricte du sang du donneur, telle qu'elle se pratique lors d'un don du sang.(66)

3.3 Aspect règlementaire

Le caractère allogène et les considérations immunologiques et biologiques du produit nécessitent un éclaircissement par les autorités de santé françaises. A l'heure actuelle il n'existe aucune directive officielle des autorités sanitaires françaises quant à un quelconque monopole ou un référentiel de fabrication.

3.4 Protocole de préparation

Comme pour le sérum autologue, il n'existe aucune harmonisation dans le protocole de préparation des collyres de sérums allogènes. Bien que se retrouvent toujours les grandes étapes que sont le prélèvement, la coagulation, la centrifugation, le fractionnement, la dilution, la filtration stérilisante et la mise en flacon, il importe de noter une différence majeure avec le sérum autologue : le prélèvement n'est plus effectué au moyen de tube mais directement dans des poches. En effet, dans ce cas de figure, un unique donneur peut alors permettre la fabrication d'un traitement pour plusieurs patients différents.(66)(67)

La fabrication de sérum allogène à usage ophtalmique semble cependant plus rare que celle du sérum autologue à usage ophtalmique. (68)

3.5 Efficacité

Harritshøj et al. ont montré que le sérum allogène sous forme de collyre était efficace pour prendre en charge le syndrome d'œil sec. En effet, 80% des patients présentent une amélioration significative de leurs symptômes à un mois et la même proportion présente une amélioration significative lors de l'examen à la lampe à fente au bout d'un mois. Il convient également de mettre en avant le fait que l'état d'aucun des patients ne s'est aggravé.(66)

3.6 Tolérance et sécurité

Aucun effet indésirable n'a été observé dans l'étude de Harrithøj et al.(66)

4. Le sérum de sang de cordon

4.1 Aspect règlementaire

Le sérum de sang de cordon soulève les mêmes problématiques biologiques que le sérum allogène. Il en résulte la nécessité de tester le sang prélevé pour les maladies transmissibles par le sang.

A l'heure actuelle il n'existe aucune directive officielle des autorités sanitaires française quant à la production de collyre de sang de cordon.

4.2 Protocole de préparation

Il n'existe là encore aucune harmonisation internationale. Mais il semble qu'une procédure similaire à celle du sérum autologue soit appliquée au travers des six grandes étapes : prélèvement, coagulation, centrifugation, fractionnement, dilution, filtration stérilisante et mise en flacon.

Cette technique présente cependant une particularité : le sang est collecté lors de l'accouchement, directement dans le cordon, que l'accouchement ait été réalisé par césarienne ou par voie basse.(68)

4.3 Efficacité

Giannaccare et al. ainsi que Yoon et al. ont montré l'efficacité de sérum de sang de cordon à usage ophtalmique. Pour ces premiers, une amélioration significative des scores OSDI et Oxford et de l'échelle visuelle analogique (EVA) à deux mois a été observée.(69) Pour les seconds, une amélioration significative des scores de symptômes et du T-BUT a été observée à un mois et à deux mois.(70)

4.4 Tolérance et sécurité

Les études de Giannaccare et al. et Yoon et al. ne montrent pas d'effets indésirables significatifs.(69)(70)

5. Le plasma riche en plaquettes autologue

5.1 Aspect règlementaire

A l'heure actuelle il n'existe aucune directive officielle des autorités sanitaires française quant à la production de collyre de plasma riche en plaquettes. Il faut toutefois préciser que l'usage du plasma riche en plaquettes à visée esthétique est interdit dans la mesure où la fin n'est ni scientifique, ni médicale ni judiciaire.(71)

5.2 Protocole de préparation

Le protocole de préparation n'est pas harmonisé en ce qui concerne la force et la vitesse de centrifugation ou l'anticoagulant à utiliser pour recueillir le sang veineux du patient. Cependant, les étapes de fabrication sont bel et bien établies :

- Prélèvement sur anticoagulant,
- Centrifugation,
- Fractionnement,
- Filtration stérilisante et mise en flacon.(72)

5.3 Efficacité

L'efficacité du Plasma Riche en Plaquettes (PRP) semble prouvée dès 2007 grâce à Alio et al. En effet, leur étude montre une amélioration des symptômes pour 89% des patients, accompagnée, entre-autre, d'une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée pour 28% d'entre-eux.(73) Des résultats positifs d'amélioration pour le score OSDI, le test de Schirmer et le T-BUT ont également été trouvés grâce à Avila et al. en 2018.(74)

5.4 Tolérance et sécurité

Le PRP semble sûr pour une utilisation ophtalmique.

6. Le plasma riche en facteurs de croissance autologue

6.1 Protocole de préparation

Le protocole de préparation du plasma riche en facteurs de croissance a été harmonisé au moyen d'un dispositif médical permettant sa préparation (Endoret® kit ophtalmologie, BTI, Miñano, Espagne). Cependant, cela n'est pas contraignant et n'exclut pas la possibilité d'utiliser un autre protocole de préparation. Le protocole inhérent au dispositif médical Endoret® est défini de la façon suivante par Merayo-Lloves et al. :

- Prélèvement de sang sur tube avec anticoagulant,
- Centrifugation à température ambiante pendant 8min à 580 g,
- Fractionnement,
- Activation plaquettaire à 37°C pendant une heure,
- Filtration stérilisante et mise en flacon.(75)

6.2 Efficacité

Dans cette même étude, Merayo-Lloves et al. prouve l'efficacité du plasma riche en facteurs de croissance. En effet, une amélioration de tous les scores étudiés est constatée après traitement : diminution significative de l'OSDI, de la meilleure acuité visuelle corrigée exprimée selon une échelle logarithmique logMAR (correspondant alors à une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée en valeur absolue), des scores obtenus aux EVA de fréquence des symptômes et de sévérités des symptômes, et augmentation significative du score obtenu au test de Schirmer.(75)

Une série d'études menée par Sanchez-Avila et al. a aussi mis en évidence l'efficacité du plasma riche en facteurs de croissance dans la réduction significative des symptômes subjectifs (OSDI, EVA de fréquence des symptômes et de sévérité des symptômes) et l'amélioration significative de la meilleure acuité visuelle corrigée (après conversion en échelle

logarithmique logMAR) chez des groupes de patients atteints soit de maladie du greffon contre l'hôte, soit du syndrome de Gougerot-Sjögren, soit de kératite neurotrophique.(76)(77)

6.3 Tolérance et sécurité

Les études réalisées sur le plasma riche en facteurs de croissance ne font pas apparaître de signes indésirables graves chez les patients.

7. Le lysat plaquettaire autologue

7.1 Aspect réglementaire

A l'heure actuelle il n'existe aucune directive officielle des autorités sanitaires française quant à la production de collyre de lysat plaquettaire.

7.2 Protocole de préparation

Le lysat plaquettaire est obtenu après prélèvement sur anticoagulant, centrifugation, fractionnement, lyse plaquettaire, filtration stérilisante et mise en flacon. Cette lyse plaquettaire est obtenue au moyen d'un choc thermique : les plaquettes à 37°C sont congelées à -80°C.(68)

7.3 Efficacité

Fea et al. ont démontré en 2016 l'efficacité du lysat plaquettaire. En effet, ce dernier s'est révélé plus efficace que les larmes artificielles : l'OSDI, le T-BUT et le score à la fluorescéine étaient significativement améliorés pour le lysat plaquettaire autologue.(78)

7.4 Tolérance et sécurité

L'étude de Fea et al. a aussi permis de montrer que le lysat plaquettaire autologue était sûr, puisqu'aucun effet indésirable grave n'a été recensé.(78)

8. Comparaison entre les différents dérivés sanguins

8.1 Absence de données

Aujourd'hui, il est impossible de conclure à une réelle supériorité de l'un des dérivés sanguins sur les autres. Le peu d'études existantes se contente de comparer les effets du plasma riche en facteurs de croissance avant et après traitement chez des patients réfractaires au traitement par sérum autologue.

Une autre étude de Merayo-Lloves et al. montre dans ses résultats que le plasma riche en facteurs de croissance permet une amélioration significative de l'état des patients réfractaires à une prise en charge du sérum autologue.(75)

Enfin, Anitua et al. mettent en évidence une supériorité des propriétés anti-inflammatoires et de régénération cellulaire du plasma riche en facteurs de croissance par rapport à celles du sérum autologue.(79)

Cependant, il est essentiel de noter que le nombre d'étude réalisé est trop faible pour obtenir un consensus sur la supériorité du plasma riche en facteurs de croissance sur le sérum autologue. D'autres investigations doivent être menées aussi bien avec cet objectif qu'avec un objectif global de mesure de l'efficacité comparée de chacun des dérivés sanguins.

8.2 Causes de l'absence de données

A l'analyse des études, plusieurs causes peuvent être soulevées :

- L'absence d'harmonisation de protocole de préparation,
- L'absence d'harmonisation du choix des critères de sélection des patients,
- L'absence d'harmonisation du choix des objectifs et des méthodes de mesure expérimentale,
- L'absence d'un réel consensus sur la définition de la sévérité de la sécheresse oculaire.

Ainsi, pour parvenir à une réelle avancée dans le domaine des dérivés sanguins, et en faire une ligne de traitement de routine pour la prise en charge de la kératoconjonctivite sèche en France, il sera avant tout nécessaire d'arriver à un véritable consensus de la part de tous les

acteurs impliqués dans leur prescription, leur préparation, leur utilisation et surtout leur réglementation.

Conclusion

La surface oculaire est un concept jeune et la caractérisation de la sécheresse oculaire l'est d'autant plus. Bien que sa prise en charge soit aujourd'hui facilitée par l'existence de nombreuses thérapeutiques, les formes sévères peinent à trouver un traitement adapté.

Une des solutions qui peut être proposée aux patients atteints de forme sévère (notamment aggravée par une pathologie sous-jacente comme le syndrome de Gougerot-Sjögren) est celle des dérivés sanguins à usage ophtalmiques considérés comme sûrs et efficaces.

Pourtant, les dérivés sanguins ne sont pas encore des méthodes pleinement implantées dans l'usage courant en France. La complexité de mise en place, le flou réglementaire, la non-harmonisation des protocoles et la disparité des méthodes d'études cliniques empêchent les praticiens de réellement considérer ces médicaments comme une thérapie de routine.

L'évolution des pratiques et la volonté de certaines associations comme l'*International Society of Blood Transfusion* comme celle de certains praticiens d'harmoniser les pratiques et les réglementations n'est que le début du réel et grand chantier qui permettra la mise en place d'un protocole standardisé et accessible afin de faire profiter à tous les patients de ces innovations.

A ce jour, la nouvelle ligne de traitement constituée par les dérivés sanguins dans la prise en charge du syndrome de sécheresse oculaire est déjà disponible dans certains centres hospitaliers français mais n'est absolument pas généralisée du fait des difficultés précédemment exposées.

Ainsi, un positionnement rapide des autorités sanitaires garantes de la sécurité et de la qualité des médicaments et des produits de santé sur cette nouvelle ligne thérapeutique efficace et sûre, permettrait une mise en place d'un plus grand nombre d'essais et favoriserait donc l'accès à l'innovation sur le territoire français à des patients dans l'attente d'un traitement pour lesquels aucune alternative médicamenteuse satisfaisante n'a pu être trouvée. Ces essais auraient pour effet de dégager un consensus sur l'utilisation et la préparation de ces collyres de dérivés sanguins.

Bibliographie

1. Rapport du sous-comité de Définition et classification du DEWS - Dry Eye WorkShop 2007.pdf.
2. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo C-K, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* juill 2017;15(3):276-83.
3. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* juill 2017;15(3):334-65.
4. Lin P-Y, Tsai S-Y, Cheng C-Y, Liu J-H, Chou P, Hsu W-M. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan. *Ophthalmology.* juin 2003;110(6):1096-101.
5. Ahn JM, Lee SH, Rim THT, Park RJ, Yang HS, Kim T im, et al. Prevalence of and Risk Factors Associated With Dry Eye: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2011. *Am J Ophthalmol.* déc 2014;158(6):1205-1214.e7.
6. Doughty et al. - 1997 - A Patient Questionnaire Approach to Estimating the Prevalence of Dry Eye Symptoms in Patients Presenting to Optometric Practices Across Canada.pdf.
7. Farrand KF, Fridman M, Stillman IÖ, Schaumberg DA. Prevalence of Diagnosed Dry Eye Disease in the United States Among Adults Aged 18 Years and Older. *Am J Ophthalmol.* oct 2017;182:90-8.
8. Découvrez tout sur l'oeil, son anatomie, son fonctionnement. [Internet]. [cité 27 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.provisu.ch/fr/dossiers/oeil-et-vision.html>
9. CASSETTE NB Studio. La cornée [Internet]. Docteur Damien Gatinel. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.gatinel.com/recherche-formation/la-cornee/>
10. Lazhar DD. ANATOMIE PHYSIOLOGIE DE L'ŒIL. :7.
11. Surface Oculaire Rapport Sfo 2015. Educa Books; 2015.
12. Baudouin C. Un nouveau schéma pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire. *J Fr Ophtalmol.* mars 2007;30(3):239-46.
13. Baudouin C. Revisiter les dysfonctionnements meibomiens. *J Fr Ophtalmol.* déc 2014;37(10):757-62.
14. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, Geerling G, Akova YA, Benítez-del-Castillo J, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol.* mars 2016;100(3):300-6.

15. Seen S, Tong L. Dry eye disease and oxidative stress. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. juin 2018;96(4):e412-20.
16. Sarcoidose-FRfrPub735.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Sarcoidose-FRfrPub735.pdf>
17. Gougerot-Sjögren (syndrome de) | SNFMI [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.snfmi.org/content/gougerot-sjogren-syndrome-de>
18. Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) - Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 27 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/graft-versus-host-disease-gvhd/?region=qc>
19. Creuzot-Garcher C. La sécheresse oculaire liée aux médicaments systémiques. *J Fr Ophtalmol*. janv 2009;32(1):64-70.
20. Vaede D, Baudouin C, Warnet J-M, Brignole-Baudouin F. Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. *J Fr Ophtalmol*. sept 2010;33(7):505-24.
21. Audelan T, Legrand M, M'Garrech M, Best A-L, Barreau E, Labetoulle M, et al. Vieillesse de la surface oculaire : physiopathologie et conséquences pratiques pour la prise en charge. *J Fr Ophtalmol*. mars 2018;41(3):262-70.
22. CASSETTE NB Studio. Biomicroscopie (examen à la lampe à fente) [Internet]. Docteur Damien Gatinel. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.gatinel.com/chirurgie-refractive/bilan-preoperatoire/examen-de-loeil-au-biomicroscope/>
23. Schirmer Test [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/atlas-video/schirmer-test.htm>
24. Tear breakup time (TBUT) [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <http://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/atlas/pages/TBUT/index.htm>
25. Ocular Surface Disease Index (OSDI) – EyeCalc [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <http://eyecalc.org/osdi/>
26. Malet F, Karsenti D, Pouliquen P. Preservative-Free Ocular Hydrating Agents In Symptomatic Contact Lens Wearers: Saline versus PVP Solution: Eye Contact Lens *Sci Clin Pract*. janv 2003;29(1):38-43.
27. Brodwall J, Alme G, Gedde-Dahl S, Smith J, Lilliedahl NP, Kunz PA, et al. A comparative study of polyacrylic acid (Viscotears®) liquid gel versus

- polyvinylalcohol in the treatment of dry eyes. *Acta Ophthalmol Scand.* 27 mai 2009;75(4):457-61.
28. Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Eyes and Vision Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 23 févr 2016 [cité 27 juin 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009729.pub2>
 29. Song JK, Lee K, Park HY, Hyon JY, Oh S-W, Bae WK, et al. Efficacy of Carboxymethylcellulose and Hyaluronate in Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Fam Med.* 2017;38(1):2.
 30. Sullivan LJ, McCurrach F, Lee S, Taylor HR, Rolando M, Marechal-Courtois C, et al. Efficacy and Safety of 0.3% Carbomer Gel Compared to Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Dry Eye Syndrome. *Ophthalmology.* sept 1997;104(9):1402-8.
 31. Pinto-Fraga J, López-de la Rosa A, Blázquez Arauzo F, Urbano Rodríguez R, González-García MJ. Efficacy and Safety of 0.2% Hyaluronic Acid in the Management of Dry Eye Disease: *Eye Contact Lens Sci Clin Pract.* janv 2017;43(1):57-63.
 32. McDonald C, Kaye S, Figueiredo F, Macintosh G, Lockett C. A randomised, crossover, multicentre study to compare the performance of 0.1% (w/v) sodium hyaluronate with 1.4% (w/v) polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome. :7.
 33. Baeyens V, Bron A, Baudouin C. Efficacy of 0.18% hypotonic sodium hyaluronate ophthalmic solution in the treatment of signs and symptoms of dry eye disease. *J Fr Ophtalmol.* juin 2012;35(6):412-9.
 34. Hartstein I, Khwarg S, Przydryga J. An open-label evaluation of HP-Guar gellable lubricant eye drops for the improvement of dry eye signs and symptoms in a moderate dry eye adult population. *Curr Med Res Opin.* févr 2005;21(2):255-60.
 35. Sindt CW, Foulks GN. Efficacy of an artificial tear emulsion in patients with dry eye associated with meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2013;7:1713-22.
 36. Shen G, Qi Q, Ma X. Effect of Moisture Chamber Spectacles on Tear Functions in Dry Eye Disease: *Optom Vis Sci.* févr 2016;93(2):158-64.

37. Best A-L, Labetoulle M, Legrand M, M'garrech M, Barreau E, Rousseau A. Les bouchons lacrymaux : indications, efficacité et tolérance. *J Fr Ophtalmol.* avr 2019;42(4):404-14.
38. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf.* juill 2017;15(3):575-628.
39. Gao Y-Y. In vitro and in vivo killing of ocular Demodex by tea tree oil. *Br J Ophthalmol.* 1 nov 2005;89(11):1468-73.
40. Filho PAN, Hazarbassanov RM, Grisolia ABD, Pazos HB, Kaiserman I, Gomes JAP. The efficacy of oral ivermectin for the treatment of chronic blepharitis in patients tested positive for Demodex spp. *Br J Ophthalmol.* 1 juin 2011;95(6):893-5.
41. Troiano P, Monaco G. Effect of Hypotonic 0.4% Hyaluronic Acid Drops in Dry Eye Patients: A Cross-Over Study: *Cornea.* déc 2008;27(10):1126-30.
42. Milazzo G, Papa V, Aragona P, Russo S, Russo P, Di Bella A. Efficacy of Sodium Hyaluronate Eye Drops of Different Osmolarities in the Symptomatic Treatment of Dry Eye Patients. In: Sullivan DA, Stern ME, Tsubota K, Dartt DA, Sullivan RM, Bromberg BB, éditeurs. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2002 [cité 24 mai 2020]. p. 1233-5. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 506). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-0717-8_176
43. Jain NK, Roy I. Effect of trehalose on protein structure. *Protein Sci.* 2008;NA-NA.
44. Stolz J, Luyckx, Baudouin C. Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. *Clin Ophthalmol.* mai 2011;577.
45. Corrales RM, Luo L, Chang EY, Pflugfelder SC. Effects of Osmoprotectants on Hyperosmolar Stress in Cultured Human Corneal Epithelial Cells: *Cornea.* juin 2008;27(5):574-9.
46. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, et al. Role of Hyperosmolarity in the Pathogenesis and Management of Dry Eye Disease: Proceedings of the OCEAN Group Meeting. *Ocul Surf.* oct 2013;11(4):246-58.
47. Miljanović B, Trivedi KA, Reza Dana M, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. The relationship between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr.* oct 2005;82(4):887-93.

48. Andrade AS, Salomon TB, Behling CS, Mahl CD, Hackenhaar FS, Putti J, et al. Alpha-lipoic acid restores tear production in an animal model of dry eye. *Exp Eye Res.* mars 2014;120:1-9.
49. Tao Y, Jiang P, Wei Y, Wang P, Sun X, Wang H. α -Lipoic Acid Treatment Improves Vision-Related Quality of Life in Patients with Dry Age-Related Macular Degeneration. *Tohoku J Exp Med.* 2016;240(3):209-14.
50. Chatard-Baptiste C, Claret M, Dubald M, Garnier A, Claret C, Anti-inflammatory activity of hyaluronic acid, lipoic acid and threalose, alone or in combination, Tested on corneal epithelial cells under hyperosmolar conditions, Poster présenté à l'ARVO 2018
51. Guérin C, Dubald M, Garnier A, Claret C, Claret M, Osmoprotective, antioxidant, and antiapoptotic effect of four eye lubricants assessed through hyperosmolar stress induction on corneal epithelial cells, Porster présenté à l'ARVO 2018
52. Marsh P. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology.* 1 avr 1999;106(4):811-6.
53. Levy O, Labbé A, Borderie V, Laroche L, Bouheraoua N. La ciclosporine topique en ophtalmologie : pharmacologie et indications thérapeutiques. *J Fr Ophtalmol.* mars 2016;39(3):292-307.
54. Qu'est ce que le sérum sanguin? (Définition) | Conseils Vétô [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <https://conseils-veto.com/serum-definition/>
55. Qu'est ce le plasma sanguin ? (définition) | Conseils Vétô [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <https://conseils-veto.com/plasma-definition/>
56. theFactor.e. First Eye Drops from Human Origin (EDHO) Workshop on Current Standards and Future Developments, Vienna, Austria [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: http://www.isbtweb.org/events/details/first-eye-drops-from-human-origin-edho-workshop-on-current-standards-and-future-developments-vien/?tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&cHash=745b1e000bbc32bd59788d03d335d0b4
57. ECBS 2005 Annex 4 Human Plasma Fractionation.pdf [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/biologicals/publications/ECBS%202005%20Annex%204%20Human%20Plasma%20Fractionation.pdf>
58. Code de la santé publique - Article D1221-6. Code de la santé publique.

59. Bonnes pratiques de préparation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/\(offset\)/770ab5faa689e8a46677e68e366a27f5c.pdf](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/770ab5faa689e8a46677e68e366a27f5c.pdf) [Internet]. [cité 27 juin 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/70ab5faa689e8a46677e68e366a27f5c.pdf
60. La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) 10e Édition | EDQM - Direction européenne de la qualité du médicament [Internet]. [cité 27 juin 2020]. Disponible sur: https://www.edqm.eu/fr/Pharmacopee_Europeenne_10e_Edition
61. Marks DC, van der Meer PF, the Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Serum eye drops: a survey of international production methods. *Vox Sang.* mai 2017;112(4):310-7.
62. López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Martínez-Garchitorena J. Aplicaciones del suero autólogo en oftalmología. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. janv 2007 [cité 27 juin 2020];82(1). Disponible sur: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912007000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
63. von Hofsten J, Zetterberg M, Egardt M. The use of autologous serum for the treatment of ocular surface disease at a Swedish tertiary referral center. *Int Med Case Rep J.* mars 2016;47.
64. Celebi ARC, 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.* avr 2014;252(4):619-26.
65. 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 (Copenh).* déc 2014;92(8):783-6.
66. Espinosa A, Hjorth-Hansen H, Aasly K, Teigum I, Sivertsen G, Seghatchian J. Implementation of a standardised method for the production of allogeneic serum eye drops from regular blood donors in a Norwegian University Hospital: Some methodological aspects and clinical considerations. *Transfus Apher Sci.* août 2015;53(1):88-91.

68. Bernabei F, Roda M, Buzzi M, Pellegrini M, Giannaccare G, Versura P. Blood-Based Treatments for Severe Dry Eye Disease: The Need of a Consensus. *J Clin Med*. 17 sept 2019;8(9):1478.
69. Giannaccare G, Buzzi M, Fresina M, Velati C, Versura P. Efficacy of 2-Month Treatment With Cord Blood Serum Eye Drops in Ocular Surface Disease: An In Vivo Confocal Microscopy Study. 2017;0(0):7.
70. Yoon K-C, Im S-K, Park Y-G, Jung Y-D, Yang S-Y, Choi J. Application of Umbilical Cord Serum Eyedrops for the Treatment of Dry Eye Syndrome: *Cornea*. avr 2006;25(3):268-72.
71. Médecine esthétique : L'usage de concentrés plaquettaires autologues (CPA) ou plasma riche en plaquettes (PRP) à visée esthétique est interdit - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medecine-esthetique-L-usage-de-concentres-plaquettaires-autologues-CPA-ou-plasma-riche-en-plaquettes-PRP-a-visee-esthetique-est-interdit-Point-d-Information>
72. Villatoro A, Fernández V, Claros S, Alcoholado C, Cifuentes M, Merayo-Llodes J, et al. Regenerative Therapies in Dry Eye Disease: From Growth Factors to Cell Therapy. *Int J Mol Sci*. 28 oct 2017;18(11):2264.
73. 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.
74. Avila MY, Iguá AM, Mora AM. Randomised, prospective clinical trial of platelet-rich plasma injection in the management of severe dry eye. *Br J Ophthalmol*. mai 2019;103(5):648-53.
75. Merayo-Llodes J, Sanchez-Avila RM, Riestra AC, Anitua E, Begoña L, Orive G, et al. Safety and Efficacy of Autologous Plasma Rich in Growth Factors Eye Drops for the Treatment of Evaporative Dry Eye. *Ophthalmic Res*. 2016;56(2):68-73.
76. Sanchez-Avila RM, Merayo-Llodes J, Riestra AC, Anitua E, Muruzabal F, Orive G, et al. The Effect of Immunologically Safe Plasma Rich in Growth Factor Eye Drops in Patients with Sjögren Syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther*. juin 2017;33(5):391-9.
77. Sanchez-Avila RM, Merayo-Llodes J, Fernandez ML, Rodriguez-Gutierrez LA, Jurado N, Muruzabal F, et al. Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Dry Eye after LASIK Surgery. *Ophthalmic Res*. 2018;60(2):80-6.

78. Fea AM, Aragno V, Testa V, Machetta F, Parisi S, D'Antico S, et al. The Effect of Autologous Platelet Lysate Eye Drops: An In Vivo Confocal Microscopy Study. *BioMed Res Int.* 2016;2016:1-10.
79. Anitua E, Prado R, Muruzabal F, Orive G. Searching for the best blood-derived eye drops. *Eye.* févr 2018;32(2):472-3.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens
et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine,
de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les
mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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