



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**La ciclosporine à 0,1% en collyre dans le Nord Pas-de-Calais.
Modalités de prescription, indications et tolérance.**

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2016 à 18 heures
Au Pôle Recherche
Par Lucie Nielloud

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Monsieur le Professeur Emmanuel DELAPORTE

Madame le Docteur Françoise ERNOULD

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BUT	Temps de rupture du film lacrymal (break-up time)
CHP	Centre hospitalier périphérique
CHRU	Centre hospitalier régional et universitaire
CVS	Syndrome visuel sur ordinateur (computer vision syndrome)
DGM	Dysfonctionnement des glandes de Meibomius
EBV	Epstein Barr Virus
EGF	Epidermal growth factor
GVH	Réaction du greffon contre l'hôte (graft versus host disease)
HLA DR	Antigène des leucocytes humains (human leukocyte antigen D-related)
HTLV-1	Virus T-lymphotropique humain
IFN- β	Interféron β
IL	Interleukine
KCA	Kérato-conjonctivite atopique
KCLS	Kérato-conjonctivite limbique supérieure de Théodore
KCV	Kérato-conjonctivite vernale
KPS	Kératite ponctuée superficielle
LASIK	Laser in situ keratomileusis
OSDI	Ocular Surface Disease Index
SGS	Syndrome de Gougerot-Sjögren
SNC	Système nerveux central
SNOF	Syndicat national des ophtalmologistes de France
TGF- β	Transforming growth factor β
TNF- α	Tumor necrosis factor α
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VHC	Virus de l'hépatite C

TABLE DES MATIERES

Résumé	1
Introduction	2
Rappels	4
I. La sécrétion lacrymale.....	4
II. Le syndrome sec.....	15
III. La ciclosporine	25
IV. Principales indications de la ciclosporine en ophtalmologie.....	33
Matériels et méthodes	41
I. Type de l'étude	41
II. Patients inclus	41
III. Choix de la période d'inclusion.....	41
IV. Pharmacies rétrocédant la ciclosporine à 0,1% en collyre dans le NPDC.....	42
V. Données recueillies pour chaque patient.....	43
VI. Analyse	44
Résultats	46
I. Caractéristiques de la population incluse	46
II. Modalités de prescription	48
III. Durée de traitement.....	49
IV. Indications	50
V. Tolérance	52
VI. Autres résultats	53
Discussion	55
I. Analyse des résultats.....	55
II. Points forts de l'étude	58
III. Biais et difficultés rencontrées	59
IV. Les perspectives	60
Conclusion.....	64
Références bibliographiques.....	65
Annexes	70

RESUME

Contexte : La ciclosporine A (CsA) est un immunosuppresseur de la classe des inhibiteurs de la calcineurine. Son utilisation sous forme de collyre a débuté dans les années 1990, en prévention des rejets de greffe de cornée à haut risque. D'autres dosages ont été proposés pour le traitement de diverses affections inflammatoires de la surface oculaire. Elle est actuellement disponible en préparation hospitalière à des concentrations allant de 0,05 à 2%. La forme à 0,1% est la seule à avoir une AMM dans le traitement de la kératite sèche sévère chez l'adulte, ne s'améliorant pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux. L'objectif de l'étude était d'analyser les caractéristiques de la prescription et la tolérance de la CsA topique à 0,1% dans le Nord Pas-de-Calais (NPDC).

Méthode : Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective recensant tous les patients ayant reçu de la CsA à 0,1% en collyre entre juin 2015 et juillet 2016 dans le NPDC. Le prescripteur (exerçant en centre hospitalier ou libéral), l'indication dans le cadre de l'AMM ou en dehors de celle-ci, et la tolérance du traitement étaient relevés. La durée du traitement, les causes d'arrêt ainsi que la présence d'un traitement corticoïde ont été consignées.

Résultats : Vingt-et-une pharmacies hospitalières délivraient le produit. Concernant les 392 patients inclus, la moyenne d'âge était de 58 ans et le sexe ratio de 3 femmes pour 1 homme. Le temps moyen de traitement était de 6 mois et la moitié des prescriptions étaient faites en milieu libéral ; environ 30% d'entre elles étaient hors AMM. Les indications les plus fréquentes étaient les pathologies auto-immunes dont le syndrome de Gougerot-Sjögren, la blépharite, la rosacée, la GVH, les kérato-conjonctivites atopiques et les sécheresses idiopathiques. Le traitement était majoritairement bien toléré (90% des cas).

Conclusion : La prescription de CsA à 0,1% est une pratique courante dans le traitement de la sécheresse oculaire à l'hôpital comme en ville. Elle se distingue des corticoïdes par sa bonne tolérance locale et ses rares effets secondaires aux concentrations usuelles. Concernant les autres indications, il n'existe pas de protocole standardisé ni d'AMM, mais l'efficacité de la CsA est suggérée dans la littérature et sa prescription est de plus en plus fréquente.

INTRODUCTION

La sécheresse oculaire est un motif de consultation très fréquent en ophtalmologie. La prévalence dans la population générale varie de 15 à 30% selon les études et des personnes de tous âges peuvent être touchées. Elle entre souvent dans le cadre d'un dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM).

Le syndrome sec peut être causé soit par une insuffisance de production des larmes soit par un excès d'évaporation. Son origine est souvent complexe avec une atteinte multifactorielle du film lacrymal et de la surface oculaire. Une hyperosmolarité des larmes ainsi que des phénomènes locaux impliquant de nombreux médiateurs inflammatoires et immunologiques contribuent à créer et entretenir la sécheresse oculaire. Il en résulte généralement des symptômes d'inconfort, des troubles visuels et une instabilité du film lacrymal potentiellement responsable de complications cornéennes [1].

Les patients atteints de sécheresse souffrent de difficultés visuelles qui entravent la réalisation de certaines tâches de la vie courante (travail sur écran, conduite, lecture). C'est une pathologie souvent mal considérée par les professionnels de santé car l'acuité visuelle mesurée demeure généralement excellente et les signes cliniques sont frustrés. Cependant l'instabilité lacrymale liée à la maladie entraîne des variations des qualités optiques de l'œil qui nuisent à la fonction visuelle. De nombreux travaux ont démontré l'impact parfois conséquent de cette affection courante sur la qualité de vision et la qualité de vie des patients, allant même jusqu'à retentir sur leur état psychologique [2].

Les larmes artificielles ont longtemps été une des seules armes thérapeutiques contre le syndrome sec. Dans les formes sévères, il n'est pas rare d'avoir ponctuellement recours aux corticoïdes pour briser le cercle vicieux de l'inflammation mais une surveillance étroite est nécessaire du fait des effets iatrogènes potentiels et il existe un risque de cortico-dépendance.

Une nouvelle génération de traitements immunosuppresseurs topiques est maintenant disponible. La ciclosporine en agissant sur des médiateurs immunologiques, inflammatoires et hormonaux s'attaque aux causes sous-jacentes de la sécheresse oculaire. Plusieurs dosages existent, la forme dosée à 2% a été développée dans les années 1990 pour prévenir le rejet de greffe de cornée à haut risque, après échec d'une première ligne de corticoïdes locaux. Les autres dosages ont été proposés dans le traitement de diverses affections inflammatoires de la cornée, de la conjonctive et de l'uvéa [3,4].

Récemment, la forme dosée à 0,1% (Ikervis®) a été prescrite dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) puis a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne dans la prise en charge du syndrome sec ne répondant pas au traitement lubrifiant habituel. Elle trouve également sa place dans la prise en charge des pathologies chroniques cortico-dépendantes de la surface oculaire.

L'objectif de cette étude était de recenser les patients traités par ciclosporine en collyre à 0,1% depuis l'obtention de l'AMM, afin d'établir un état des lieux de la prescription de ce traitement dans le Nord et le Pas-de-Calais.

L'objectif principal était de décrire la population traitée, en répertoriant les étiologies ayant indiqué le traitement, afin d'évaluer le nombre de patient traités dans le cadre de l'AMM et en dehors de celle-ci.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la durée moyenne du traitement, sa tolérance et de comparer les indications de ce traitement dans les structures hospitalières et libérales.

RAPPELS

I. La sécrétion lacrymale

A. Généralités

Le film lacrymal est l'interface entre l'œil et l'environnement. C'est une structure dynamique qui permet d'assurer différentes fonctions :

- Assurer une protection de la cornée, en particulier une défense antimicrobienne.
- Maintenir une surface oculaire lisse, pour une bonne qualité réfractive.
- Permettre une bonne oxygénation cornéenne et empêcher sa déshydratation.

B. Le film lacrymal

La constitution du film lacrymal dépend de trois éléments : la sécrétion des larmes, l'étalement correct de celles-ci à la surface oculaire et leur résorption, en partie par le canal lacrymo-nasal et en partie par évaporation. Le volume du film lacrymal est évalué entre 7 et 9 μl avec une sécrétion basale de 1 à 2 $\mu\text{l}/\text{min}$.

Le film lacrymal s'organise en trois couches : lipidique, aqueuse et muqueuse, chacune ayant un rôle dans les fonctions de défense des larmes (Figure1).

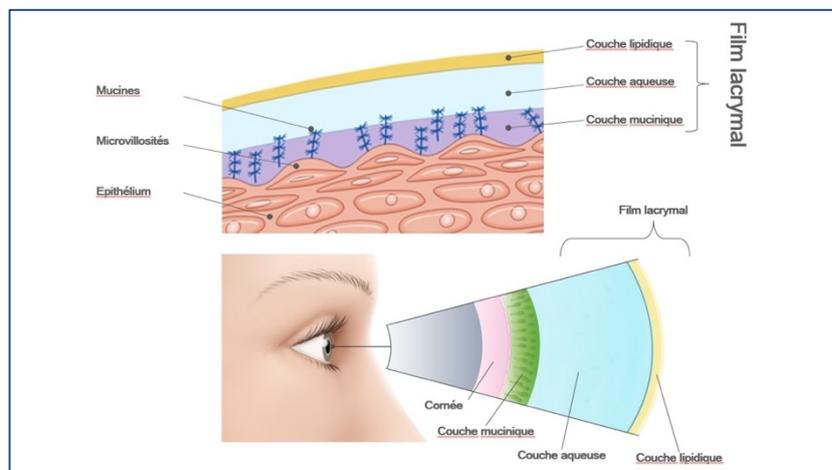


Figure 1 : Les 3 couches du film lacrymal.

Il est actuellement bien établi que cette organisation en trois niveaux est théorique et que ceux-ci sont en réalité étroitement intriqués : le mucus est dilué dans l'eau et adhère aux cellules cornéo-conjonctivales superficielles, formant un gel de mucus de concentration décroissante de la profondeur vers la surface. La couche lipidique s'étale à la surface du niveau aqueux afin de limiter l'évaporation.

La variabilité du film lacrymal dans le temps explique qu'il est difficile de définir sa constitution exacte à un moment donné. Les caractéristiques des larmes sont modifiées en permanence selon des facteurs mécaniques comme le mouvement des paupières, la quantité de sécrétions lipidiques, le taux de résorption par évaporation et le drainage par les voies lacrymales [5].

Le film lacrymal possède une structure dynamique qui varie d'un patient à l'autre et selon le moment de la journée, cependant il est plus simple de décrire séparément ses trois principaux constituants.

⇒ La couche lipidique

La couche lipidique est la couche la plus externe du film lacrymal. Elle est composée d'un mélange de triglycérides, d'acides gras libres, de cires, de cholestérol libre et estérifié. Elle est sécrétée par les glandes de Meibomius, qui sont des glandes sébacées tubulo-acineuses holocrines. Celles-ci sont alignées le long du bord des paupières, enchâssées dans le tarse (couche palpébrale profonde fibreuse). Leurs orifices sont situés en arrière de la ligne d'implantation des cils ; on trouve environ 30 à 40 glandes au niveau de la paupière supérieure et 20 à 30 au niveau de la paupière inférieure (Figure 2). Chaque glande produit des sécrétions lipidiques (meibum) en continu, les libère lors du clignement des paupières et assure ainsi la diffusion des lipides à la surface du film lacrymal. La faible température de fusion des lipides facilite leur excrétion dans un environnement tissulaire à 37°C.



Figure 2 : Ligne des orifices des glandes de Meibomius.

La phase lipidique est constituée de deux niveaux distincts :

- Une couche superficielle constituée de lipides non polarisés, fortement hydrophobes, permettant de retarder l'évaporation des larmes.
- Une couche profonde formée par des lipides polarisés, à l'interface avec la couche mucino-aqueuse sous-jacente, assurant la cohésion de l'ensemble. Grâce à ses propriétés surfactantes elle joue un rôle clé dans la stabilité du film lacrymal.

Malgré sa faible épaisseur, la couche lipidique a de nombreux rôles :

- Obtenir un film lacrymal lisse pour une réfraction optimale sans aberration optique.
- Prévenir l'évaporation de la couche aqueuse.
- Améliorer l'étalement et la stabilité du film lacrymal.
- Lubrifier la cornée et les paupières au cours du clignement et renforcer l'apposition des paupières lors du sommeil.
- Eviter la contamination des larmes par le sébum cutané et protéger la cornée des corps étrangers et des micro-organismes.

L'épaisseur et la stabilité du film lacrymal sont dépendantes de la capacité d'expression des glandes de Meibomius qui sont sous l'influence de facteurs divers de types mécaniques, nerveux, hormonaux et physiques [6].

⇒ Couche muqueuse

La couche muqueuse constitue la couche la plus profonde du film lacrymal, elle est étroitement adhérente aux cellules épithéliales sous-jacentes. Elle est combinée à la couche aqueuse constituant un gel de mucines rendant hydrophiles les membranes cellulaires de l'épithélium cornéo-conjonctival naturellement hydrophobes. Les mucines sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire, elles se retrouvent sous forme libres ou membranaires. La couche muqueuse profonde constitue le glycocalyx. Les mucines sont sécrétées principalement par les cellules à mucus, cellules caliciformes présentes au niveau de l'épithélium conjonctival, grâce à l'activation des gènes MUC. La sécrétion des mucines est sous la dépendance d'une innervation parasympathique [7].

La couche muqueuse a également plusieurs fonctions :

- Le glycocalyx permet l'ancrage du film lacrymal à la surface des cellules cornéo-conjonctivales, il abaisse l'hydrophobicité et diminue la tension de surface. Il favorise ainsi l'hydratation de la surface oculaire.
- Les mucines libres améliorent la lubrification de la surface oculaire et favorisent l'élimination des germes pathogènes en diminuant leurs possibilités d'adhésion à l'épithélium.

⇒ La couche aqueuse

La couche aqueuse représente la majeure partie du film lacrymal. Elle est principalement constituée d'eau (98 %), mais contient aussi des gaz dissous, des électrolytes, des facteurs de croissance, des hormones, des cytokines, des immunoglobulines, des cellules inflammatoires et des cellules épithéliales desquamées.

Les électrolytes (sodium, potassium, magnésium, chlorure, calcium, phosphate et bicarbonate) induisent une osmolarité des larmes autour de 304 mOsm/l et un pH entre 7,14 et 7,82. La sécrétion basale est assurée par les glandes lacrymales accessoires de Krause et Wolfring (situées dans le stroma de la conjonctive palpébrale) tandis que la sécrétion réflexe et les protéines sont produites par les glandes lacrymales principales (Figure 3).

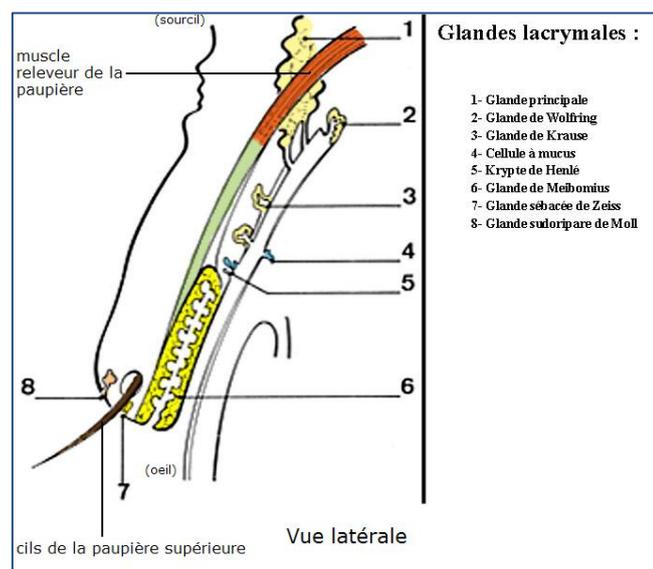


Figure 3 : Les différentes glandes participant à la sécrétion lacrymale.

La glande lacrymale principale est située dans la partie supéro-temporale de l'orbite et sécrète la phase aqueuse des larmes en réponse à une stimulation cornéenne (Figure 4). La couche aqueuse joue un rôle antimicrobien essentiel grâce à un taux

élevé de lysozyme, d'autres protéines (lactoferrine, cystatines et lipocalines) et une concentration importante d'anticorps (Immunoglobulines A). Elle permet également l'apport de nutriments, d'oxygène et une hydratation cornéenne prévenant la kératinisation qui entraînerait une opacification de celle-ci. Les facteurs de croissance (epidermal growth factor EGF et transforming growth factor β TGF- β) stimulent la sécrétion de mucus, inhibent la prolifération cellulaire et réduisent l'inflammation [8].

C. Régulation de la sécrétion lacrymale

L'unité lacrymale fonctionnelle est ainsi composée des glandes lacrymales, de la surface oculaire et de connexions nerveuses (nerfs sensitifs cornéens et conjonctivaux, système nerveux central, systèmes nerveux sympathique et parasympathique). Une stimulation inconsciente des terminaisons nerveuses cornéennes induirait un arc réflexe afférent le long du trajet du trijumeau pour arriver jusqu'au tronc cérébral (SNC). De là, un message efférent empruntant les fibres autonomes parasympathiques et sympathiques, le long du trajet du nerf facial (VII) serait généré jusqu'aux glandes lacrymales. Cette stimulation agit au niveau des cellules acineuses et des canaux lacrymaux de la glande lacrymale pour produire les larmes. Il s'agit d'une boucle réflexe qui est à l'origine de la sécrétion régulière et coordonnée des trois phases du film lacrymal (Figure 5).

Toute perturbation du film lacrymal peut être à l'origine de symptômes et/ou de signes cliniques. La sécheresse oculaire constitue une des atteintes les plus fréquentes de la surface oculaire que ce soit de façon primitive ou secondaire à une pathologie [10].

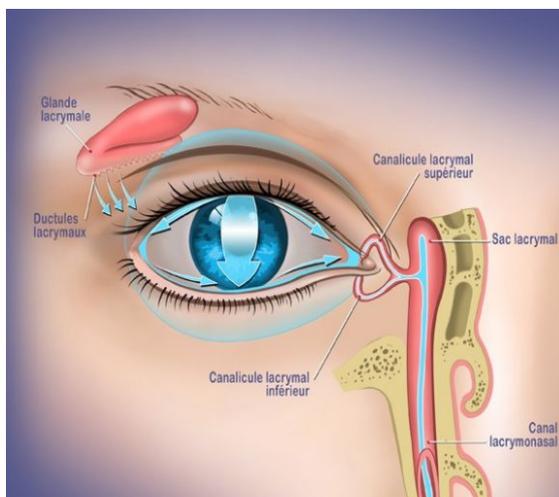


Figure 4 : Unité fonctionnelle lacrymale.

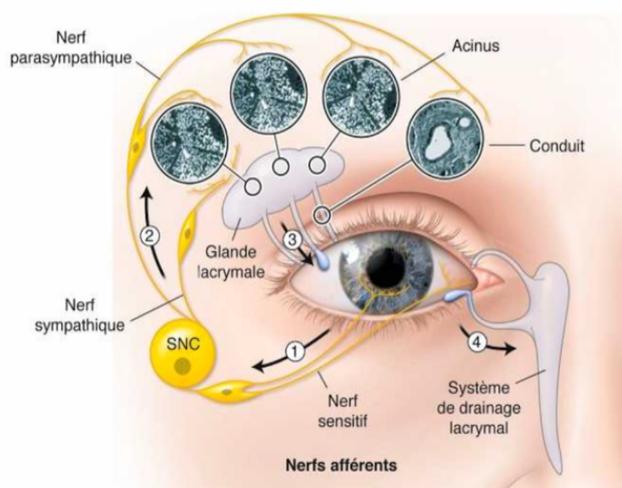


Figure 5 : Boucle lacrymale réflexe, adaptée de Argueso, 2013.

D. Examen du film lacrymal

L'exploration de la surface oculaire doit associer des examens conjunctivo-cornéens ainsi qu'une étude du film lacrymal.

Cette évaluation repose avant tout sur la réalisation de tests cliniques simples qu'il convient d'effectuer de façon rigoureuse et dans un ordre précis. Le test de Schirmer pour mesurer la sécrétion lacrymale, la mesure du break-up time (BUT), l'analyse de l'imprégnation par la fluorescéine et par le vert de lissamine restent les piliers de cette exploration. Les autres méthodes comme la mesure de l'osmolarité du film lacrymal ou les empreintes conjonctivales sont des apports indéniables en recherche et dans des cas d'inflammations conjonctivales complexes. Les techniques qui nécessitent le recueil des larmes souffrent de biais liés au mode de prélèvement.

L'examen clinique du film lacrymal doit être précédé d'un interrogatoire précisant la symptomatologie et ses horaires, les prises médicamenteuses, les affections générales associées, le métier du patient et un éventuel tabagisme. Ces questions permettent en outre d'observer les patients, la fréquence des clignements palpébraux et de rechercher d'éventuelles affections palpébrales et cutanées associées.

⇒ Mesure de la sécrétion lacrymale

Une appréciation de la sécrétion lacrymale peut être réalisée par différents tests mais une façon rapide et simple est la mesure de la hauteur de la rivière lacrymale. Elle est le reflet du volume basal des larmes et celle-ci est d'environ 0,3 mm chez un sujet sain.

Le test de Schirmer permet d'apprécier le réflexe de larmoiement lié à une stimulation conjonctivale (Schirmer I), nasale (Schirmer II) et rétinienne (Schirmer III).

Le test de Schirmer I mesure la sécrétion lacrymale totale (basale et réflexe). Une bandelette de papier buvard graduée de 5 en 5 mm est placée dans le fornix inférieur à la jonction du tiers externe et des deux tiers internes du cul-de-sac conjonctival pendant cinq minutes, en évitant tout contact cornéen.

Le test, bilatéral et comparatif, est effectué sans anesthésie locale et avant toute instillation ou geste local. La mesure (longueur de la zone humidifiée) doit être lue au bout de 5 minutes (Figure 6).



Figure 6 : Le test de Schirmer.

On parle d'hyposécrétion lorsque l'imprégnation du papier buvard est inférieure à 10 millimètres en cinq minutes. On améliore la spécificité du test en retenant la valeur seuil de 5 millimètres. Cependant, la sensibilité de ce test est médiocre (variant de 25 à 83 % selon les auteurs) et sa reproductibilité mauvaise rendant parfois l'interprétation de son résultat difficile [12].

Le Schirmer II mesure la sécrétion réflexe après la stimulation de la muqueuse nasale et le Schirmer III évalue l'influence de la stimulation lumineuse sur la sécrétion lacrymale. Le Test de Jones est un test de Schirmer effectué après instillation d'un anesthésique local qui supprime la composante réflexe du larmoiement due à l'irritation conjonctivale. Il permet donc une étude de la sécrétion lacrymale basale (flux physiologique) et il est considéré comme anormal en dessous de 5 millimètres au bout de cinq minutes de contact. Il doit être réalisé au moins deux minutes après l'instillation d'anesthésique local.

⇒ Évaluation de la qualité du film lacrymal

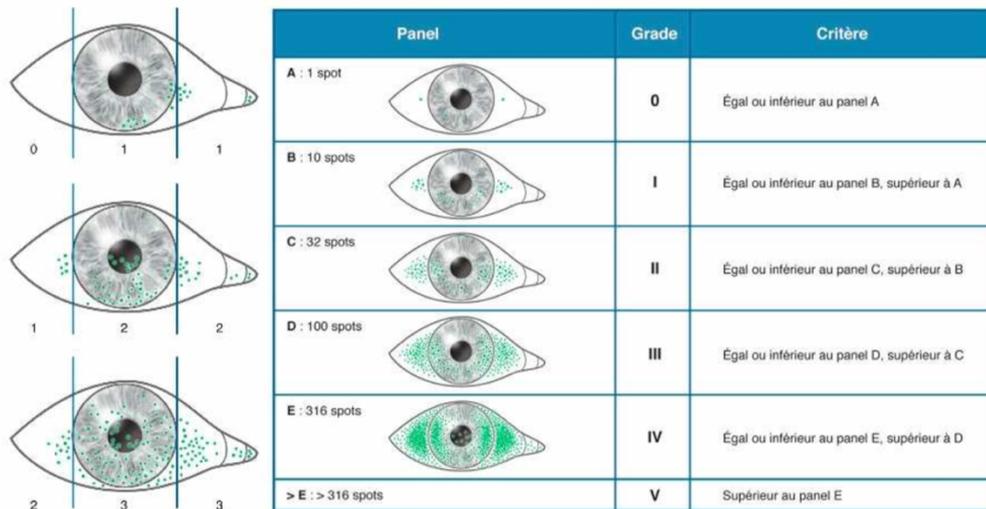
L'analyse de l'intégrité du film lacrymal et de la cornée est permise grâce aux colorants. L'objectif est de mettre en évidence des altérations cellulaires (cornéennes et conjonctivales) et d'apprécier la qualité du film lacrymal. On définit un colorant vital par sa capacité à distinguer une cellule normale d'une autre endommagée ou morte.

- **Les colorants**

La fluorescéine :

Il s'agit d'un colorant de la famille des hydroxyxanthènes, disponible sous forme d'unidoses. Lors de son instillation, la fluorescéine diffuse dans les larmes leur conférant une fluorescence qui apparaît lors de l'exposition à une lumière bleue. Elle met en évidence la qualité du film lacrymal par la mesure du temps de rupture lacrymal et objective les pertes cellulaires épithéliales. Elle ne colore ni le mucus ni les cellules elles-mêmes. Une imprégnation par la fluorescéine survient lorsque les jonctions intercellulaires sont rompues, elle ne marque pas les cellules si celles-ci sont intactes [13,14]. Elle permet en outre de bien localiser les lésions de kératite filamenteuse.

On quantifie le marquage fluorescéinique, en présence d'un filtre jaune, en cotant celui-ci sur les quadrants nasaux, cornéens et temporaux avec différentes échelles (comme celle d'Oxford ou de Van Bijsterveld (Figure 7)).



a- Score de Van Bijsterveld **b-** Score d'Oxford

Figure 7 : Score d'évaluation clinique de l'atteinte de la surface oculaire au cours de la sécheresse [15].

Le rose bengale :

Il ne s'agit pas d'un colorant vital mais d'un marqueur à effet potentiellement toxique sur les cellules saines dont l'imprégnation « in vivo » serait le reflet de la non-intégrité de la couche de mucus. Une imprégnation est donc le témoin d'une altération de la couche de mucus et non d'une altération cellulaire. En raison du caractère douloureux de l'instillation, celle-ci est précédée d'une anesthésie locale de contact. Il est plus facile d'apprécier ce marquage à l'aide du filtre vert de la lampe à fente. Chaque quadrant (temporal, nasal et cornéen) est évalué de 0 à 3 et la somme des trois donne le score de Van Bijsterveld. Le rose bengale est remplacé en pratique clinique courante par le vert de lissamine [15].

Le vert de lissamine :

Ce colorant est utilisé avec les mêmes indications que le rose bengale mais présente l'avantage d'être indolore lors de son instillation, aux concentrations utilisées habituellement. Ses caractéristiques ne sont pas exactement superposables puisqu'il colore uniquement les cellules mortes et que sa coloration n'est pas perturbée par la couche de mucus. Il est considéré comme un colorant vital. L'examen est rendu plus sensible par l'emploi d'un filtre rouge. Il permet d'étudier la sécrétion des glandes de Meibomius et d'apprécier la souffrance des cellules épithéliales cornéennes. Disponible sous forme de bandelette imprégnée (Lissaver-Plus ®), il est administré après humidification de celle-ci par une goutte de sérum physiologique. L'intensité du

marquage est évaluée par les mêmes classifications que pour le rose bengale (score de Van Bijsterveld, score d'Oxford).

- **Mesure du temps de rupture du film lacrymal (« break-up time BUT »)**

Après instillation d'une goutte d'une solution de fluorescéine à 0,5 %, on mesure le délai d'apparition de la première zone de rupture du film lacrymal en l'absence de clignement (Figure 8). Ces mesures sont répétées à trois reprises pour retenir la moyenne de celles-ci. L'instillation de la fluorescéine doit être modérée sous peine de fausser la mesure. Le BUT permet d'étudier la qualité du film lacrymal en appréciant sa tension superficielle, sa viscosité et sa stabilité sur la surface cornéo-conjonctivale.

Le chiffre normal moyen est de dix secondes, à décompter entre le dernier clignement palpébral et l'apparition de la première zone de rupture. Sa valeur peut être modifiée par des administrations locales (anesthésiques, collyres avec conservateurs) [16].

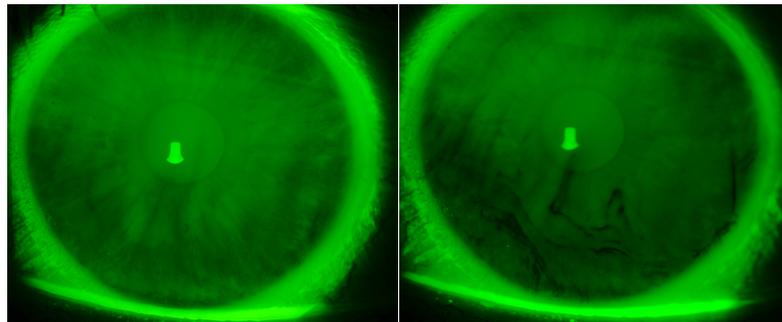


Figure 8 : Mesure du BUT avec la fluorescéine (lumière bleue + filtre jaune).

- **Les dosages lacrymaux**

Le mode de prélèvement demeure le principal obstacle au dosage lacrymal de différentes substances. Une stimulation, aussi minime soit-elle, liée à un contact avec la conjonctive, ne met plus le prélèvement dans des conditions basales puisqu'il entraîne un larmoiement réactionnel, donc une dilution de la substance dosée.

Le deuxième obstacle est bien entendu le faible volume de larmes, circonstances encore aggravées par la sécheresse oculaire.

- **Mesure de l'osmolarité lacrymale**

L'osmolarité des larmes apprécie la concentration des substances osmotiquement actives dans les larmes.

Une diminution de la sécrétion aqueuse ou une augmentation de l'évaporation entraîne une hyperosmolarité lacrymale. Celle-ci est de nos jours reconnue comme un des mécanismes centraux de la sécheresse oculaire. Responsable de lésions épithéliales et secondairement d'une réaction inflammatoire, elle altère le film lacrymal, favorise ainsi son évaporation, conduisant à un véritable cercle vicieux [17].

La mesure de l'osmolarité lacrymale bénéficie d'un regain d'intérêt depuis l'arrivée sur le marché d'un osmomètre (le TearLab ® Osmolarity System) permettant de réaliser une mesure de façon rapide, simple et indolore. Les valeurs « normales » de l'osmolarité lacrymale oscillent autour de 310 mOsm/l. Cependant, il a été montré une grande variabilité des résultats à quelques minutes d'intervalle chez un même patient. Cette variabilité, encore plus importante chez les patients souffrant de sécheresse oculaire, reste un des inconvénients de la mesure, tout comme le coût du dispositif [18].

- **L'empreinte conjonctivale**

Elle permet de prélever la couche superficielle des cellules conjonctivales ainsi que le mucus de surface. Cette technique consiste à placer, après anesthésie locale, un disque d'acétate de cellulose sur le secteur conjonctival étudié (Figure 9). Après quelques secondes de contact, la membrane est décollée de la conjonctive, emportant avec elle les couches les plus superficielles de la surface conjonctivale ainsi que du mucus. L'empreinte est alors fixée, déposée sur une lame, puis colorée avant d'être étudiée en microscopie optique ou électronique. Cette méthode n'est pas invasive, mais elle donne des résultats inhomogènes, variant selon la zone de prélèvement.



Figure 9 : Empreinte conjonctivale [10].

- **La biopsie conjonctivale**

Sous anesthésie locale, on prélève un fragment de conjonctive qui est fixé et inclus en paraffine pour examen en microscopie optique ou électronique. Cette technique permet une étude histologique fine de toutes les structures de la conjonctive.

Elle est donc particulièrement indiquée si la structure étudiée est profonde ou si l'on désire avoir une meilleure idée de l'organisation des différents constituants tissulaires. Il s'agit malheureusement d'une technique invasive qui ne peut être réalisée de façon systématique mais elle reste un moyen irremplaçable d'étude de la conjonctive. Elles donnent des reflets indirects de la fonction lacrymale en explorant les conséquences conjonctivales du dysfonctionnement.

Les différents examens décrits permettent d'étudier les principaux composants du film lacrymal et d'évaluer de manière globale sa structure (Tableau 1). Cependant, leur sensibilité et leur spécificité sont variables. Ainsi le BUT et le test de Schirmer pris isolément ont une bonne sensibilité mais une mauvaise spécificité. En revanche, l'association de ces deux tests permet d'atteindre une sensibilité de 90 % et une spécificité de 91 % [19].

Le diagnostic des affections de la surface oculaire repose sur les résultats d'examens qu'il convient d'effectuer dans un ordre précis : il est préférable d'effectuer le test de Schirmer en premier car il peut être influencé par l'instillation d'une goutte de colorant.

Le but de ces investigations est essentiellement de distinguer des affections dont la symptomatologie est très proche : les affections liées à un déficit de la fraction aqueuse, les déficits des couches muqueuses ou les anomalies de la fraction lipidique du film lacrymal. L'analyse de ces tests permet le plus souvent de préciser l'élément défaillant. Toutefois, l'intrication d'anomalies des différents constituants du film lacrymal rend parfois cette recherche difficile.

Tableau 1 : Normes des principaux tests d'évaluation de la surface oculaire [10].		
Tests	Normal	Pathologique
Break-up time	> 10 s	< 10 s
Vert de lissamine	0-1 / 9	> 4/9
Test de Schirmer I	> 20 mm	< 5 mm en 5 min
Test de Schirmer II	> 20 mm	< 15 mm en 2 min
Test de Jones	> 10 mm	< 10 mm en 5 min
Osmolarité	308-310 mOsm/l	> 312 mOsm/l
Clignements /min	14,3	33

II. Le syndrome sec

A. Définitions

Le film lacrymal est depuis longtemps au cœur de la définition de l'œil sec puisqu'en 1995, Holly et Lemp, rapportaient une définition basée sur le concept des trois couches du film lacrymal [20]. Toute atteinte d'une ou plusieurs des couches pouvait être à l'origine de modifications qualitatives ou quantitatives des larmes et induire une kératoconjonctivite sèche. La sécheresse oculaire est la conséquence d'un déséquilibre du film lacrymal, par défaut de sécrétion ou excès d'évaporation, à l'origine de dommages de la surface oculaire [21].

Une nouvelle définition plus adaptée, en lien avec les mécanismes biologiques, a été validée lors du dernier consensus international sur la sécheresse oculaire en 2007. La définition actuelle de la sécheresse oculaire est la suivante :

« L'œil sec est une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire, entraînant des symptômes d'inconfort, une gêne visuelle et une instabilité du film lacrymal, avec risque d'atteinte de la surface oculaire. Il s'accompagne d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de l'unité fonctionnelle que constitue la surface oculaire » [1] (Annexe 3).

Elle représente environ 25 % des motifs de consultations en ophtalmologie ; le sexe féminin et l'âge avancé étant des facteurs de risque. La fréquence et la sévérité de la sécheresse oculaire sont aussi fonction du caractère saisonnier [22]. De nombreuses pathologies ophtalmologiques et systémiques peuvent être à l'origine d'un syndrome sec.

Dans cette dysfonction de l'unité lacrymale, il existe une part inflammatoire qui est liée à l'expression de médiateurs tels que l'interleukine-1 (IL-1), l'interféron gamma (IFN- γ) et le Tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Celle-ci est responsable d'une activation et d'un recrutement des lymphocytes T.

B. Facteurs de risque

Le rapport du DEWS [23], met en évidence certains facteurs de risque de sécheresse oculaire. Ce sont le sexe féminin, l'âge avancé, l'alimentation pauvre en acides gras essentiels (oméga-3), la carence en vitamine A, la chirurgie réfractive, la radiothérapie, la greffe de moelle osseuse et certains médicaments.

Peu de données existent sur la prévalence de la sécheresse oculaire en fonction de l'origine ethnique. Les données de la Women's Health Study indiquent que la prévalence de symptômes sévères est probablement plus élevée chez les Hispaniques et les Asiatiques par rapport aux Blancs [24].

La diminution des hormones sexuelles avec l'âge s'associe à une augmentation de la sécheresse oculaire chez les hommes et les femmes. Les études épidémiologiques montrent que les femmes touchées par la sécheresse oculaire sont plus nombreuses que les hommes [22]. Le rôle des hormones sexuelles dans l'homéostasie de la surface oculaire est connu : les androgènes régulent la différenciation et la synthèse des lipides par les glandes de Meibomius, ils participent à la stabilité du film lacrymal et exercent une action immuno-modulatrice et anti-inflammatoire. La déficience androgénique, telle qu'observée au cours de la ménopause, l'andropause et les traitements anti-androgéniques, est associée à des altérations significatives au niveau des lipides sécrétés par les glandes de Meibomius, une augmentation de l'érythème palpébral, ainsi qu'une hyperkératinisation des orifices des glandes de Meibomius [25].

C. Œil sec par défaut de sécrétion des larmes

1) Insuffisance lacrymale liée à un syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)

Le syndrome sec associé au SGS est l'un des plus sévères, en particulier dans le cas d'un SGS primitif. Il est observé de façon quasi constante (90% des cas) [26]. La kératoconjonctivite sèche est sévère, volontiers filamenteuse, avec une nette diminution de la sécrétion lacrymale réflexe. On peut retrouver également une kératite ponctuée superficielle (KPS), des infiltrats cornéens sous épithéliaux ou des ulcères aseptiques.

2) Insuffisance lacrymale non liée au SGS

⇒ Déficit lacrymal primaire

- Absence congénitale ou hypoplasie des glandes lacrymales.
- Syndrome de Riley-Day : présence d'une innervation parasymphatique anormale de la glande lacrymale à l'origine d'une absence de sécrétion lacrymale réflexe et d'une diminution de la sensibilité cornéenne se compliquant d'ulcères cornéens récidivants.

⇒ Déficit lacrymal acquis

- Kératoconjonctivite sèche dégénérative, de nature multifactorielle : associant des facteurs dégénératifs liés à l'âge, des facteurs hormonaux et inflammatoires.
- Conjonctivite allergique chronique.
- Kératoconjonctivites virales.
- Affections conjonctivales fibrosantes atteignant les voies d'excrétions lacrymales (pempfigoïde cicatricielle oculaire, trachome, syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson, brûlures chimiques).
- Maladie du greffon contre l'hôte (GVH).
- Infiltration de la glande lacrymale : sarcoïdose, lymphome, amylose, infections virales VIH, HTLV1, EBV, VHC.
- Carence en vitamine A : déficit en mucine ou déficit de production de la phase aqueuse du film lacrymal.
- Traumatisme des fibres nerveuses destinées ou issues de la glande lacrymale. Interruption du stimulus afférent ou perte sensorielle (dommage au niveau des fibres sensorielles cornéo-conjonctivales) entraînant une diminution de la sécrétion lacrymale et une réduction de la vitesse de clignement.
Par exemple : instillation d'anesthésique topique ou incisions chirurgicales cornéennes (kératoplastie, kératotomie radiaire, incision limbique de cataracte). La technique de chirurgie réfractive par LASIK (*Laser in situ keratomileusis*) réalise un capot cornéen et donc une section des branches des nerfs ciliaires longs. Il en résulte une diminution de la sensibilité cornéenne et des clignements palpébraux, responsables d'insuffisance aqueuse.
- Autres causes iatrogènes : destruction du tissu lacrymal dans les suites d'une chirurgie ou d'une radiothérapie.
- Plusieurs médicaments systémiques peuvent entraîner, entretenir ou aggraver la sécheresse oculaire [22]. Par exemple : les antidépresseurs, les anticholinergiques, les antihistaminiques, les β -bloquants, les antispasmodiques, les diurétiques et l'isotrétinoïne (Roaccutane[®]). Ils favorisent une sécheresse oculaire par inhibition anticholinergique de la stimulation efférente de la glande lacrymale ou encore par déshydratation systémique.

D. Œil sec par excès d'évaporation du film lacrymal [27]

- Blépharite et dysfonctionnement des glandes de Meibomius.
- Rosacée
- Kératoconjonctivite allergique et vernale.
- Kératalgies récidivantes.
- Conjonctivochalasis et ptérygion.
- Anomalies palpébrales telles que l'entropion, l'ectropion, le trichiasis, le distichiasis, le blépharospasme et le *floppy eyelid syndrome*.
- Paralyse faciale.
- Les dysthyroïdies sont des comorbidités bien établies de la sécheresse oculaire puisqu'elles sont associées à une rétraction palpébrale, au *floppy eyelid syndrome*, à la kératoconjonctivite limbique supérieure de Théodore (KCLS), ainsi qu'aux kératites d'expositions dans le cadre d'exophtalmies.
- Les troubles anxieux et dépressifs peuvent être aussi bien une cause qu'une conséquence de la sécheresse oculaire.
- Utilisation de collyres conservés au long cours : responsable d'altérations de la surface oculaire (exemple de conservateur : le chlorure de benzalkonium).
- Port prolongé de lentilles de contact.
- Conditions environnementales : l'altitude, un temps sec et chaud, le vent, les endroits climatisés, pollués ou enfumés. L'utilisation prolongée d'écrans est caractérisée par un soutien de l'attention visuelle, une fixité du regard et une diminution de la fréquence des clignements.

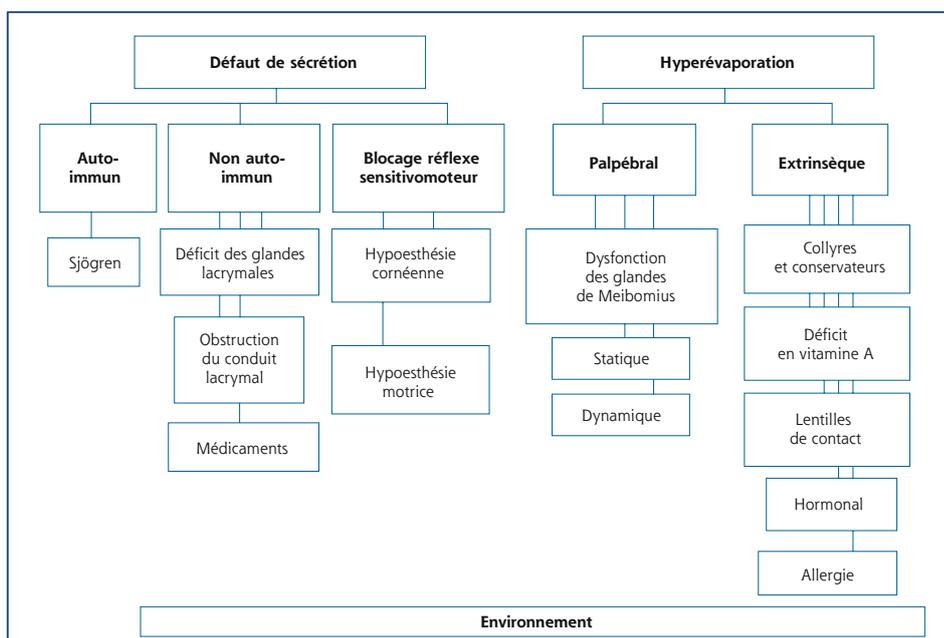


Figure 10 : Différentes étiologies de la sécheresse oculaire [28].

La grande majorité des patients souffrent d'un syndrome sec de type évaporatif.

E. Signes cliniques

⇒ Signes fonctionnels

L'interrogatoire s'attache à préciser l'ancienneté des symptômes, leur caractère quotidien ou intermittent et leur sévérité. Afin de préciser la nature des signes fonctionnels, différents tests peuvent être utilisés, comme le questionnaire de McMonnie et l'OSDI (Ocular Surface Disease Index) (Annexe 2).

Il n'existe pas de signe fonctionnel spécifique de la sécheresse oculaire. Les patients rapportent un inconfort à type de sensation de grains de sable, photophobie, brûlures, flou visuel, fatigue visuelle, gêne à l'ouverture des yeux le matin, parfois même prurit. Soit un cortège de plaintes communes à l'ensemble des pathologies de la surface oculaire.

Certains points permettent cependant d'évoquer une sécheresse oculaire :

- Des signes fonctionnels s'accroissant au cours de la journée (notamment en cas de déficit aqueux) ou plus importants au réveil (en cas d'atteinte meibomienne).
- Une symptomatologie accentuée par la climatisation, l'air sec et chaud, la fumée de cigarettes.
- Des symptômes majorés par une activité visuelle nécessitant une attention soutenue (travail sur écran, conduite, lecture) qui s'accompagne d'une diminution de la fréquence du clignement. La sévérité d'une sécheresse peut être suspectée lorsque le patient signale qu'il ne produit plus de larmes (lorsqu'il épluche des oignons ou dans des situations d'émotion).

L'interrogatoire s'attache à connaître les antécédents locaux (conjonctivite, porteurs de lentilles, antécédents de kératite, chirurgie cornéenne, traitements locaux) et généraux (maladie auto-immunes, diabète, atteintes neurologiques). Le statut hormonal est à préciser. La liste des médicaments doit être scrupuleusement inventoriée à la recherche de médicaments pourvoyeurs de sécheresse oculaire. La recherche d'une sécheresse buccale est systématique.

⇒ Examen clinique

Il convient d'analyser les paupières, la conjonctive et la cornée. Une blépharite, une malposition palpébrale, une anomalie des cils sont à rechercher. Une hyperhémie conjonctivale est fréquente.

Des sécrétions épaisses, chalazions, obstruction des orifices des glandes de Meibomius font évoquer d'un dysfonctionnement des glandes de Meibomius ; des télangiectasies palpébrales indiquent un tableau d'acné rosacée.

Le diagnostic n'est pas toujours aisé car il n'existe pas de corrélation franche entre l'importance de la plainte fonctionnelle et les constatations cliniques : un certain nombre de patients présentant un syndrome sec sévère ne vont se plaindre d'aucun signe fonctionnel, à l'inverse la gêne oculaire est parfois ressentie de façon intense alors que les tests de fonction lacrymale sont à la limite de la normale.

Lorsqu'un patient présente une sécrétion lacrymale défailante, il peut survenir des signes oculaires de souffrance cellulaire avec une atteinte de la cornée et de la conjonctive. Le tableau de kératoconjonctivite sèche associe des altérations dans les zones inter-palpébrales inférieures au niveau de la cornée et de la conjonctive (là où elles sont les plus exposées). Il s'agit de lésions à type de kératite ponctuée superficielle (KPS) dont l'intensité peut aller de simples points dispersés à des zones confluentes plus grandes (Figure 11). Ces zones vont être mises en évidence par l'utilisation de colorants vitaux. L'examen de l'imprégnation peut se faire en lumière blanche, mais sera facilitée par un filtre jaune pour la fluorescéine ou rouge pour le vert de lissamine.

Dans certains cas on peut constater la présence chronique de débris muqueux et épithéliaux sur la conjonctive et la cornée, réalisant un tableau de kératite filamenteuse. Une kératinisation peut survenir de façon exceptionnelle en cas de syndrome sec et doit faire rechercher avant tout un déficit en vitamine A.

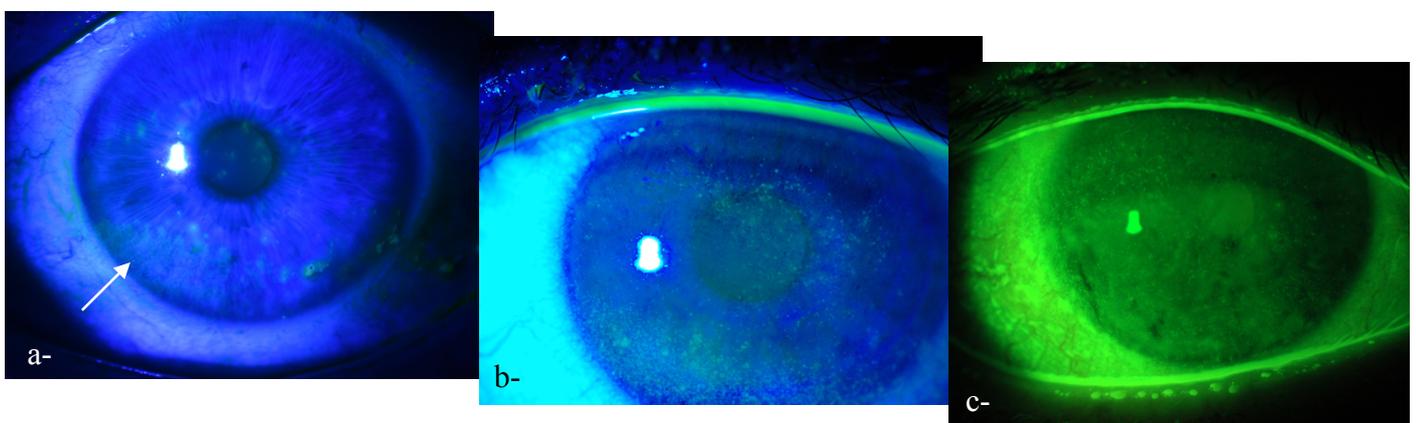


Figure 11 : Kératite ponctuée superficielle visible en fluorescéine + lumière bleue. a- KPS inférieure, b- KPS diffuse, c- KPS diffuse (filtre jaune).

F. Traitement de l'œil sec

La prise en charge de la sécheresse oculaire nécessite souvent d'essayer plusieurs combinaisons thérapeutiques afin de trouver le traitement qui soulage au mieux le patient.

La plupart des traitements actuels sont symptomatiques : les substituts lacrymaux tentent de reproduire la structure et les fonctions des larmes ; les soins de paupières (masque chauffant et massage) ou les lunettes à chambre humide visent à limiter l'évaporation des larmes ; les bouchons méatiques ont pour but de limiter l'élimination du film lacrymal.

Les thérapeutiques émergentes visent à moduler les phénomènes inflammatoires et à stimuler la sécrétion d'un film lacrymal normal. Les différentes méthodes peuvent être combinées ou modulées selon le degré de sévérité de l'atteinte (Tableau 2).

Tableau 2 : Recommandations thérapeutiques selon le niveau de sévérité du syndrome sec [29].

<p>Niveau 1 : Education et modifications environnementales/alimentaires Elimination des médicaments systémiques en cause Larmes artificielles, gels/pommades Thérapie palpébrale</p> <p>Niveau 2 : Si les traitements de niveau 1 sont inadéquats, ajouter : Anti-inflammatoires Tétracyclines (pour meibomianite, rosacée) Bouchons méatiques Sécrétagogues Lunettes à chambre humide</p> <p>Niveau 3 : Si les traitements de niveau 2 sont inadéquats, ajouter : Sérum Lentilles de contact Occlusion permanente des points</p> <p>Niveau 4 : Si les traitements de niveau 3 sont inadéquats, ajouter : Agents anti-inflammatoires systémiques Chirurgie (palpébrale, tarsorrhaphie, membrane muqueuse, glandes salivaires, greffe de membrane amniotique)</p>

⇒ Les substituts lacrymaux

L'utilisation de larmes artificielles et de gels est actuellement la thérapeutique la plus largement utilisée.

Les objectifs des substituts lacrymaux sont multiples :

- Soulager l'irritation oculaire.
- Humidifier et lubrifier la surface cornéo-conjonctivale.
- Augmenter le volume des larmes et stabiliser le film lacrymal afin de préserver la fonction visuelle.

- Diminuer l'osmolarité lacrymale par un effet de dilution.

Il existe une grande variété de produits disponibles dans le commerce, se distinguant par leur composition en électrolytes, par la nature et la concentration de la substance active et par le type de conservation.

- Les larmes artificielles sont largement utilisées, elles sont indiquées dans les sécheresses oculaires minimales sans altération cornéo-conjonctivale. Leur principal inconvénient est la durée d'action limitée conduisant à la nécessité d'instillations fréquentes.
- Les gels : des polymères hydrophiles, plus visqueux, ont été conçus afin d'augmenter le temps de contact entre le substitut et la surface oculaire. Ils présentent un temps de résidence sur la cornée largement supérieur aux larmes artificielles autorisant une diminution du nombre d'instillation journalières. L'apparition de troubles visuels quelques secondes à quelques minutes après l'administration constitue l'effet indésirable le plus fréquent. Les gels de carbomères et les dérivés de l'acide hyaluronique sont plutôt prescrits pour les formes d'œil sec de gravité moyenne à sévère.

Cependant ces traitements ne reproduisent qu'incomplètement la composition et la structure naturelle des larmes. Dans l'idéal, le patient doit pouvoir gérer lui-même le nombre d'instillations au cours de la journée et l'adapter à sa symptomatologie.

Quel que soit le produit utilisé, dans les formes nécessitant des instillations répétées, il est essentiel de privilégier l'emploi des formulations sans conservateur pour éviter leur toxicité sur l'épithélium [27].

⇒ Rétention lacrymale

L'occlusion temporaire ou définitive des voies d'élimination des larmes constitue la méthode non pharmacologique la plus utilisée pour suppléer au déficit lacrymal [30]. L'occlusion des points ou des canalicules lacrymaux contribue à augmenter la quantité de larmes présente au contact de la surface cornéo-conjonctivale. La méthode d'occlusion la plus populaire consiste en la mise en place de bouchons lacrymaux en silicone au niveau de la portion verticale des canalicules lacrymaux (Figure 12). Plus rarement l'occlusion temporaire ou définitive des méats est obtenue par des méthodes thermiques ou chirurgicales. L'occlusion du système de drainage des larmes est réservée aux formes modérées à sévères d'œil sec, après échec des

méthodes classiques de traitement. Les principaux effets secondaires sont : apparition d'un larmoiement permanent, irritation, prurit, colonisation bactérienne de l'orifice du bouchon lacrymal, intrusion ou extrusion du dispositif, canaliculites, dacryocystite.

Il existe d'autres méthodes visant à limiter l'évaporation des larmes. Elles sont, en dehors des massages palpébraux, d'usage plus restreint (lunettes à chambre humide, port de lentilles de contact, tarsorrhaphie dans les formes les plus graves) (Figure 13).



Figure 12 : Bouchon méatique [80].



Figure 13 : Lunettes à chambre humide.

Les lentilles de contact peuvent aider à protéger et à hydrater la surface cornéenne dans les formes graves de sécheresse. Plusieurs conceptions et matériaux de lentilles ont été évalués, allant de lentille souples « pansement » en silicone aux les lentilles dures sclérales perméables à l'oxygène.

Les verres scléaux sont des lentilles rigides de grand diamètre qui ne reposent pas sur la cornée mais sur la sclère. Un réservoir de liquide (sérum physiologique) est créé en regard de la cornée, permettant une hydratation et une oxygénation cornéennes constantes. Ceci joue un rôle dans l'amélioration de nombreuses pathologies de la surface oculaire, en particulier les cas de sécheresse oculaire sévère ou encore d'autres pathologies affectant le système lacrymal et les paupières.

Ils permettent ainsi de réduire les douleurs, la photophobie, la friction liée aux paupières, souvent associés à ces pathologies (Figure 14).



Figure 14 : Manipulation d'une lentille sclérale ICD.

⇒ Stimuler la sécrétion

Les sécrétagogues sont des traitements qui stimulent la sécrétion lacrymale. Leur action nécessite la présence d'un reliquat glandulaire fonctionnel.

Les agonistes cholinergiques sont utilisés dans le traitement des manifestations oculaires et buccales de sécheresse au cours du syndrome de Sjögren. Ils agissent sur les récepteurs cholinergiques muscariniques M3 de la glande lacrymale principale.

Alors que l'utilisation topique de la pilocarpine n'a pas d'effet sur la sécrétion lacrymale, des études cliniques ont montré une amélioration des signes fonctionnels de sécheresse oculaire chez des patients prenant par voie orale cette molécule [31]. La pilocarpine orale (Salagen®) ainsi que la cevimeline (Evovac®) sont deux agonistes cholinergiques M3 approuvés dans le traitement de la sécheresse buccale qui stimulent également la sécrétion lacrymale. Cependant leur action est plus marquée sur la bouche que sur l'œil et leur utilisation est limitée par les effets secondaires généraux cholinergiques (transpiration, nausées et troubles intestinaux).

⇒ Les cicatrisants

Ils trouvent leur place dans le traitement des formes compliquées avec atteintes épithéliales cornéennes ou d'atteinte des cellules à mucus.

La vitamine A, constituant naturel des larmes, joue un rôle majeur dans les processus de cicatrisation. Elle peut être administrée sous forme de pommade ou de collyre. L'acétylcystéine à 5% qui présente des propriétés mucolytiques et anticollagénases est utile en cas de kératite filamenteuse.

Des études récentes ont montré l'intérêt de l'utilisation du sérum autologue dans le traitement de formes sévères de sécheresse oculaire. Le sérum contient en effet des facteurs de croissance (EGF, TGF- β) et de la vitamine A. L'application de sérum autologue permet d'apporter ces facteurs essentiels et d'améliorer les signes fonctionnels de sécheresse ainsi que les scores de fluorescéine [32]. En raison des problèmes pratiques liés à sa préparation et à sa conservation, il est indiqué dans les formes sévères d'œil sec lorsqu'il existe des ulcères cornéens persistants.

⇒ Traiter la cause : les anti-inflammatoires

À mesure de la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la sécheresse oculaire, de nouveaux traitements sont apparus.

Ils visent à briser le cercle vicieux de l'inflammation, entretenue par la sécheresse, en agissant sur des médiateurs immunologiques et inflammatoires.

- Les corticoïdes topiques

L'application topique de corticoïdes a démontré son efficacité pour améliorer la symptomatologie du patient dans les formes de kératoconjonctivite sèche où une exacerbation des symptômes survient malgré une thérapeutique supplétive appropriée. La corticothérapie locale a pour but de faire passer un cap et doit être aussi courte que possible (de l'ordre de 15 jours). En effet, la iatrogénicité connue des corticoïdes en matière de cataracte et de glaucome doit en faire limiter la durée d'utilisation [33].

- La ciclosporine A en collyre (Cf III.)

⇒ Perspectives thérapeutiques

Il convient de traquer les facteurs pouvant accentuer l'impression d'œil sec : milieu climatisé, travail sur écran, prise de médicaments pourvoyeurs de sécheresse, allergie, tabac...

Une supplémentation alimentaire en acides gras poly-insaturés pourrait améliorer la qualité des sécrétions lipidiques meibomiennes et pourrait diminuer la synthèse de cytokines pro-inflammatoires [34]. Certaines études ont suggéré l'intérêt d'une supplémentation orale en antioxydants pour améliorer la fonction lacrymale et diminuer le stress oxydatif au niveau de la surface oculaire [35].

En matière de larmes artificielles, de nombreuses recherches se focalisent sur la mise au point de substituts lacrymaux de plus en plus proches du film lacrymal.

III. La ciclosporine

A. Généralités

La ciclosporine A en collyre a été utilisée en pratique vétérinaire pendant de nombreuses années avant d'être administrée chez l'homme au début des années 1980.

Il s'agit d'un polypeptide immunosuppresseur puissant qui tire ses propriétés anti-inflammatoires de son action « inhibiteur de la calcineurine ». Composée de 11

acides aminés (Figure 15), la ciclosporine a été isolée à partir de champignons microscopiques *Tolypocladium inflatum* et *Beauveria nevus*, retrouvés dans un échantillon de sol en Norvège. La ciclosporine A est la forme principale du médicament, elle contient des acides aminés dextrogyres ce qui est rarement retrouvé dans la nature.

Ses propriétés immunosuppressives furent découvertes en 1972 par le laboratoire Sandoz et elle fut utilisée initialement en prévention du rejet aigu des greffes d'organes. La ciclosporine est encore largement employée en transplantation (peau, cœur, rein, poumons, pancréas, moelle osseuse, intestin grêle). Elle trouve également sa place en dermatologie et dans le traitement de certaines maladies auto-immunes.

La ciclosporine A est actuellement l'un des traitements utilisés dans le domaine des pathologies inflammatoires de la surface oculaire. Des essais cliniques ont montré son efficacité sur la sécheresse oculaire [36]. Le traitement du syndrome sec oculaire a longtemps été uniquement substitutif (larmes artificielles) et non curatif. L'efficacité de la ciclosporine A topique a permis d'apporter une réponse au mécanisme de l'atteinte oculaire.

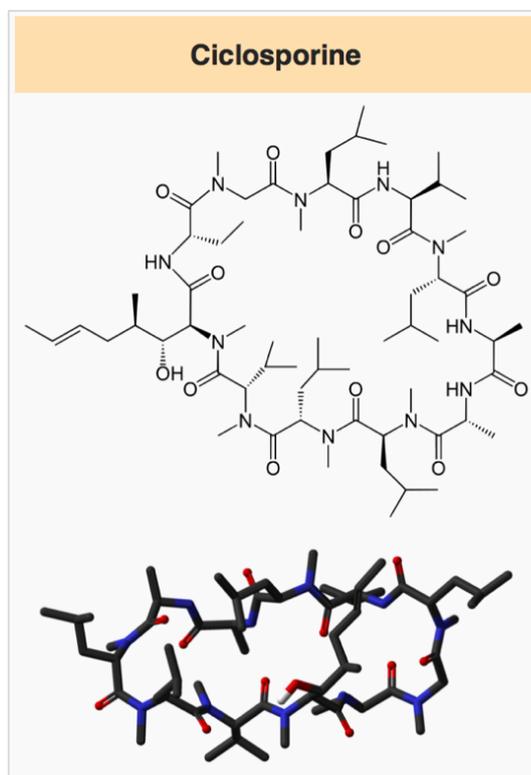


Figure 15 : Formule chimique de la ciclosporine.

B. Mode d'action

La ciclosporine est à l'origine d'un effet anti-inflammatoire en inhibant le développement des réactions à médiation cellulaire : par inhibition de la prolifération et la différenciation des lymphocytes T.

Elle exerce une action inhibitrice sur la production et la libération des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine 2 (IL-2) et le facteur de croissance des lymphocytes T (TCGF), ainsi que les IL-4, IL-5, IL-6 et l'interféron gamma [37]. Elle agit également en régulant positivement la libération de cytokines anti-inflammatoires (Figure 16).

La ciclosporine possède un effet très spécifique, inhibiteur sur la réponse immunitaire liée aux lymphocytes T, en supprimant la réponse cellulaire primaire à l'antigène et en diminuant l'expression de marqueurs inflammatoires de surface (HLA DR). Elle possède un effet anti-apoptotique au niveau de la glande lacrymale et de la surface oculaire tandis qu'elle favorise l'apoptose des lymphocytes au sein de la glande lacrymale. Elle serait également à l'origine d'une augmentation du nombre de cellules à mucus [38].

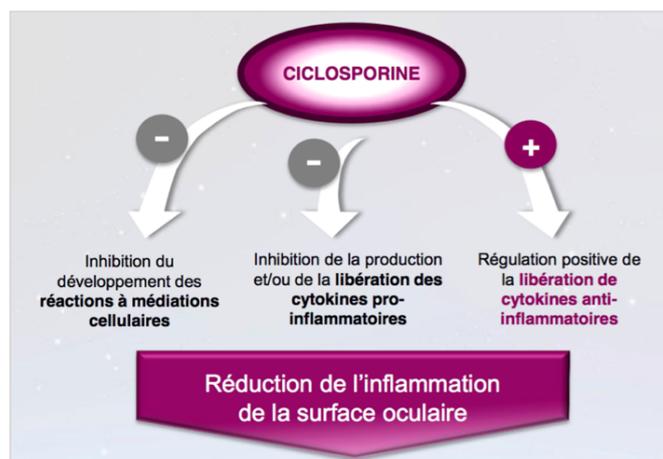


Figure 16 : Modes d'actions de la ciclosporine A.

⇒ Principaux mécanismes d'action de la ciclosporine A

La ciclosporine se lie à un récepteur intra-cytoplasmique des lymphocytes, la cyclophiline. De ce complexe découlent les principaux effets de la ciclosporine sur les cellules. Il existe deux types de cyclophiline : A et D.

- Le rôle du complexe ciclosporine-cyclophiline A : inhibition de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T.

La ciclosporine pénètre dans le cytoplasme des lymphocytes T et vient former le complexe ciclosporine-cyclophiline A. Celui-ci inhibe l'action de la calcineurine phosphatase qui normalement déphosphoryle le facteur nucléaire d'activation des lymphocytes T (NF-AT) lors de la liaison d'un antigène au récepteur de surface de la cellule T (par le biais d'une augmentation de calcium intracellulaire).

Le NF-AT, lorsqu'il est déphosphorylé, est transporté dans le noyau pour activer la transcription de gènes de molécules impliquées dans l'activation et la prolifération des lymphocytes T comme l'IL-2. L'IL-2 sécrétée va se lier à son récepteur à la surface des lymphocytes T stimulant sa prolifération.

En présence de la ciclosporine, le NF-AT ne peut être déphosphorylé et ne peut donc pas induire la transcription du gène des interleukines. L'activation et la prolifération des lymphocytes est inhibée par blocage de la libération des cytokines pro-inflammatoires (Figure 17).

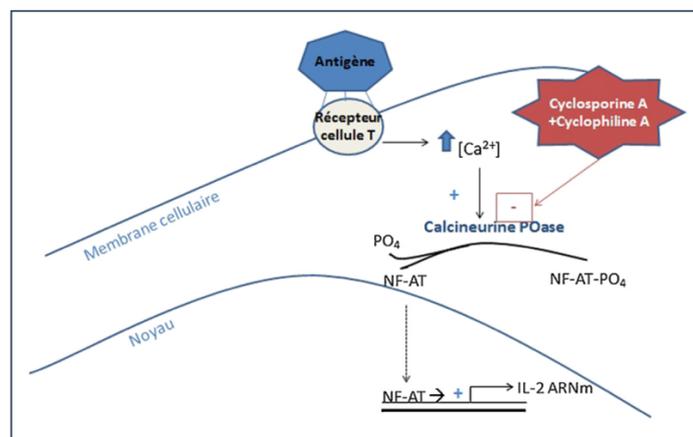


Figure 17 : Effet inhibiteur de la calcineurine de la ciclosporine A [45].

- Le rôle du complexe ciclosporine-cyclophiline D : inhibition de l'apoptose cellulaire.

Le complexe ciclosporine-cyclophiline D va se fixer sur un pore de transition de perméabilité mitochondriale, empêchant son ouverture et le relargage de protéines mitochondriales dans le cytoplasme. Il inhibe une des premières étapes de la cascade d'apoptose en réponse à un stress cellulaire.

C. La ciclosporine par voie systémique

La ciclosporine est une substance hydrophobe, très lipophile, qui doit être solubilisée

avant son usage parentéral. Elle peut être administrée par voie orale mais sa biodisponibilité est faible. Sa demi-vie est de 6 heures, elle est métabolisée au niveau hépatique et éliminée par voie biliaire.

La ciclosporine a d'abord été utilisée par voie parentérale dans la prévention du rejet de greffe (rein, cœur, poumon et foie), permettant une nette amélioration du pronostic des patients transplantés. Par voie orale elle a une place dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis et des maladies inflammatoires digestives (Figure 18).

Pour ce qui concerne l'ophtalmologie, la ciclosporine par voie systémique est indiquée dans le traitement d'uvéites auto-immunes sévères et dans la prévention du rejet des allogreffes de limbe.

Les principaux effets secondaires de la ciclosporine sont la néphrotoxicité, l'hépatotoxicité, l'augmentation de la tension artérielle et le risque augmenté d'infections opportunistes ou de néoplasies.

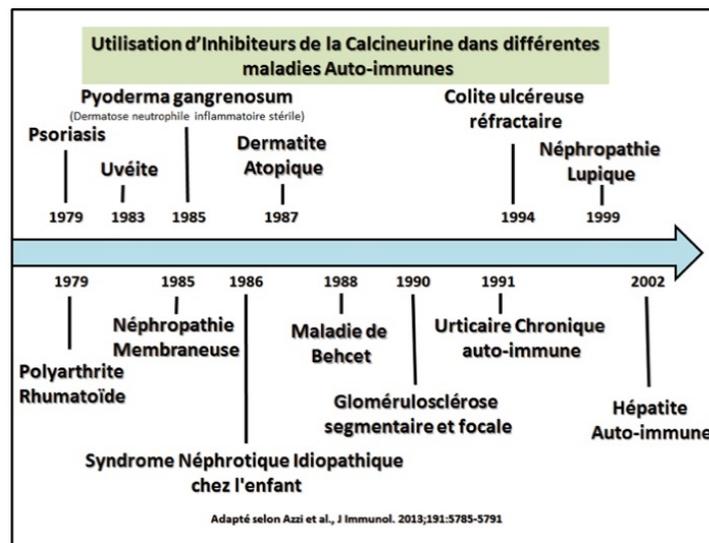


Figure 18 : Utilisation des inhibiteurs de la calcineurine dans le traitement des maladies auto-immunes.

D. La ciclosporine par voie locale

Son caractère très hydrophobe complique sa solubilisation et son administration sous forme de collyre. Différentes huiles ont été utilisées pour solubiliser la ciclosporine (ricin, maïs, olive, arachide). Les études pharmacocinétiques ont montré que la dose de ciclosporine nécessaire pour obtenir un effet immunomodulateur au sein de la cornée et de la conjonctive est très basse. Ces concentrations en application locale peuvent être obtenues avec des taux négligeables de ciclosporine

délectable dans l'humeur aqueuse ou le vitré, limitant la survenue d'effets secondaires systémiques [39].

La ciclosporine est préparée en milieu hospitalier. Les pharmacies dispensant le produit aux différentes concentrations sont peu nombreuses. C'est une des spécificités de la pharmacie hospitalière de l'Hôtel Dieu à Paris qui est le premier centre de préparation en France. Les autres hôpitaux sont les CHU de Bordeaux, Brest, Clermont-Ferrand, Marseille, Nantes, Strasbourg et Toulouse et le centre des XV-XX à Paris.

Les collyres sont dispensés sur prescription médicale à des patients hospitalisés ou ambulatoires en rétrocession.

⇒ Différentes présentations de ciclosporine topique

La ciclosporine A en collyre pour le traitement des sécheresses oculaires existe à des concentrations variant de 0,05 à 2 %.

- **La ciclosporine dosée à 0,5%, 1% et 2%**, est préparée par certaines pharmacies hospitalières, sous forme d'émulsion. La dispensation se fait selon une prescription hospitalière, hors AMM, sans protocole d'utilisation établi.

Protocole de préparation : La formulation utilise la préparation buvable de ciclosporine (Sandimmun® buvable) et de l'huile de ricin stérile. Les conditions de fabrication maintiennent la continuité de l'état stérile grâce à une hotte à flux laminaire vertical placée dans une salle blanche. Des contrôles physico-chimiques sont réalisés en cours de fabrication et à l'issue de la préparation de chaque lot par chromatographie liquide à haute performance [40].

Le prétraitement de l'huile de ricin et la stérilisation par autoclave ont permis de rationaliser la préparation des collyres de ciclosporine et ainsi de sécuriser leur utilisation finale tout en simplifiant leur production. Le mélange final est stocké dans des flacons teintés de 50 ml et les collyres (10 ml) sont préparés extemporanément par transfert stérile pour répondre spécifiquement aux demandes des services d'ophtalmologie ou de rétrocession [41] (Figure 19).



Figure 19 : Présentation des différentes formes de ciclosporine en collyre et buvable [41].

- **La ciclosporine à 0,05% ou Restasis®** (Allergan Inc), est une émulsion à base d'huile de ricin, glycérine, polysorbate 80 et hydroxyde de sodium.

Disponible aux Etats-Unis à partir de 2003, ce fut la première présentation de la ciclosporine A topique par voie ophtalmique à obtenir l'autorisation de la Food and Drug Administration dans l'indication de la sécheresse oculaire. La posologie recommandée était d'une goutte 2 fois par jour.

Le Restasis® était également disponible en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative, mais en l'absence d'obtention de l'AMM, l'ATU a été suspendue lorsque celle de la ciclosporine à 0,1% a débuté dans la même indication.

- **Le collyre en émulsion de ciclosporine à 0,1% ou Ikervis®** (Santen SAS), est à base de triglycérides à chaînes moyennes, chlorure de cétalkonium, glycérol, tyloxapol, poloxamère 188 et hydroxyde de sodium.

Il a d'abord été commercialisé au Japon sous le nom de Papilock Mini® dans le cadre de la kératoconjonctivite allergique. En France, il est disponible depuis décembre 2013 initialement dans le cadre d'une ATU de cohorte. Une AMM européenne a été accordée en mars 2015 par l'agence européenne du médicament (EMA). A ce jour (jusqu'à la publication du prix et du remboursement au Journal officiel), Ikervis® est uniquement distribué en rétrocession par les pharmacies hospitalières, sur prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie [42].

Ikervis® : mode d'emploi (Figure 21).

L'indication est le traitement de la kératite sévère chez l'adulte présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

La ciclosporine est dosée à 1mg/ml (0,1%) contenue au cœur d'une émulsion cationique (Novasorb®). Cette technologie brevetée revendique un étalement optimal du produit ainsi qu'un temps de résidence augmenté au contact de la surface oculaire [43] (Figure 20).

La posologie est d'une goutte par jour le soir au coucher. En cas d'utilisation de plusieurs collyres, il est conseillé d'instiller Ikervis® 15 minutes après avoir mis le dernier collyre. Les premiers effets apparaissent au bout de quelques semaines.

La réponse au traitement doit être réévaluée tous les 6 mois.

La durée de conservation du traitement est de 3 ans. Il est conseillé de le conserver dans son sachet d'origine, à l'abri de la lumière.

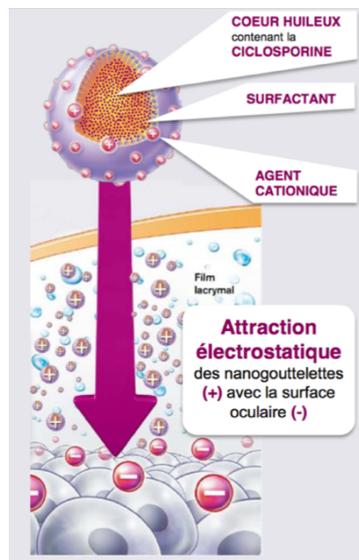


Figure 20 : Emulsion de ciclosporine.



Figure 21 : Ciclosporine à 0,1% en collyre.

E. Tolérance et précautions d'emploi

Lors d'une application locale, le passage systémique est négligeable en l'absence de surdosage. Des essais cliniques de phase 3 évaluant le passage systémique en cas d'utilisation de ciclosporine A topique ont révélé qu'il est indétectable pour lors d'un traitement par collyre à 0,05% et extrêmement faible pour 2% des patients traités avec la ciclosporine à 0,1%. Il n'y a donc pas d'effets secondaires systémiques à ces concentrations [44].

Les effets secondaires sont essentiellement locaux, le plus souvent liés aux excipients utilisés dans les préparations et/ou à un certain degré de toxicité épithéliale directe. Les effets indésirables les plus fréquentes sont : sensation de brûlure à l'instillation (14,7%), sensation de décharge (3,1%), rougeur (2%), flou visuel (1,7%) et douleur (1%). Des manifestations d'hypersensibilité peuvent être retrouvées (eczéma des paupières, irritation conjonctivale et cornéenne) (Tableau 3).

L'aggravation de pathologies virales est possible principalement pour les virus du groupe Herpesviridae et Poxviridae (Molluscum contagiosum). Le risque théorique de favoriser la survenue de carcinomes de la surface oculaire par l'utilisation au long cours de ciclosporine topique doit être modéré par l'absence de cas rapportés à ce jour [45].

Tableau 3 : Effets secondaires de la ciclosporine en collyre à 0,1% en fonction de leur fréquence de survenue [42].

Infections et infestations	Peu fréquent	Kératite bactérienne, zona ophtalmique.
Affections oculaires	Fréquent	Érythème palpébral, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire, vision trouble, œdème palpébral, hyperémie conjonctivale, irritation oculaire, douleur oculaire.
	Peu fréquent	Œdème conjonctival, trouble lacrymal, sécrétion oculaire anormale, prurit oculaire, irritation conjonctivale, conjonctivite, sensation de corps étranger dans l'oeil, dépôt oculaire, kératite, blépharite, décompensation cornéenne, chalazion, infiltrats cornéens, cicatrice cornéenne, prurit palpébral, iridocyclite.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'instillation.
	Fréquent	Irritation au site d'instillation, érythème au site d'instillation, larmoiement au site d'instillation.
	Peu fréquent	Réaction au site d'instillation, gêne au site d'instillation, prurit au site d'instillation, sensation de corps étranger au site d'instillation.

IV. Principales indications de la ciclosporine en ophtalmologie

A. Sécheresse oculaire (Cf II.)

B. Syndrome de Gougerot-Sjögren et connectivites

Le terme « connectivite » englobe des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique et le syndrome de Gougerot-Sjögren. Ces pathologies sont caractérisées par une atteinte immunologique et inflammatoire du tissu conjonctif et du collagène, à l'origine de lésions diffuses dans de nombreux organes ainsi que des signes biologiques inflammatoires.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire est la deuxième collagénose la plus fréquente, après la polyarthrite rhumatoïde. Il existe une prédominance féminine avec un âge d'apparition vers 45 ans.

Il est caractérisé par un syndrome sec ainsi que des manifestations systémiques immuno-inflammatoires. Le diagnostic est posé devant l'association de signes de sécheresse buccale et oculaire mais également une sécheresse génitale, respiratoire, digestive et cutanée peut être retrouvée. Une asthénie, des douleurs

tendino-musculaires et articulaires peuvent être retrouvées. La biopsie des glandes salivaires accessoires met en évidence un infiltrat lympho-plasmocytaire en amas. Des anticorps anti-SSA et anti-SSB positifs peuvent être retrouvés. La sévérité de cette pathologie est liée aux atteintes rénales, pulmonaires, neurologiques.

Le SGS est dit secondaire lorsqu'il est associé à un lupus, une polyarthrite rhumatoïde, une polyangéite à ANCA (maladie de Wegener), une polymyosite ou dermatopolymyosite, une sclérodémie ou encore à une cirrhose biliaire primitive.

De tous les syndromes secs oculaires, celui associé au syndrome de Sjögren est un des plus sévères. La complication cornéenne la plus grave est la survenue d'ulcères cornéens qui peuvent exceptionnellement se perforer. Les ulcères aseptiques ou abcédés peuvent dans certains cas récidiver et laisser des séquelles irréversibles. Les formes liées au SGS primitif sont stables alors que celles liées au SGS secondaire suivent une évolution parallèle à l'affection causale.

Dans une étude randomisée contre placebo, la ciclosporine 2% améliore le temps de rupture du film lacrymal et diminue le marquage conjonctival par le rose Bengale dans le SGS après 2 mois de traitement [46].

C. Blépharite et dysfonctionnement des glandes de Meibomius

La blépharite est une inflammation chronique du bord libre des paupières. Il s'agit d'une des atteintes oculaires les plus courantes, dont les étiologies sont multiples. On retrouve principalement les blépharites en lien avec des affections dermatologiques (rosacée, dermite séborrhéique, psoriasis, eczéma palpébral) et les blépharites infectieuses (staphylocoque, Demodex, Molluscum contagiosum).

Les dysfonctionnements des glandes de Meibomius (DGM) sont la première cause de sécheresse oculaire. L'obstruction des glandes de Meibomius par des lipides solides ou par métaplasie squameuse, provoque une instabilité du film lacrymal avec hyperévaporation des larmes et irritation de la surface oculaire (Figure 22).

Les signes et symptômes caractéristiques sont : un gonflement, démangeaisons ou rougeur des paupières ; des paupières qui collent ; des petits résidus et croûtes sur les

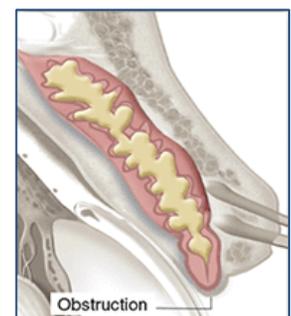


Figure 22 : DGM et obstruction d'une glande.

paupières et sur les cils ; une sensation de sécheresse oculaire qui s'aggrave au cours de la journée.

Deux essais thérapeutiques randomisés ont montré l'efficacité de la ciclosporine topique dans le traitement de la blépharite postérieure [47]. L'utilisation de la ciclosporine A à 0,05% dans le traitement de l'œil sec par hyperévaporation avec dysfonctionnements meibomiens est recommandée par l'international Tear Film and Ocular Surface Workshop on Meibomian Gland Dysfunction [48].

D. Rosacée

La rosacée est une pathologie cutanée se manifestant par des rougeurs chroniques au niveau du nez, des joues, ainsi que du menton et du front. De petits vaisseaux sanguins et télangiectasies sont souvent visibles dans les zones touchées (Figure 23). En plus de l'érythrose faciale, des flushes (bouffées vasomotrices) peuvent survenir en présence de facteurs déclenchants (aliments, alcool, chaleur...). Ces signes sont liés à des anomalies vasculaires primitives et des phénomènes vasomoteurs. On retrouve également une atteinte des glandes sébacées du visage et des glandes de Meibomius au niveau des paupières à l'origine d'une blépharite plus ou moins sévère. L'atteinte oculaire liée à la rosacée est polymorphe, la sécheresse évaporative chronique, et une inflammation conjonctivale et/ou palpébrale sont les principaux symptômes. L'atteinte cornéenne est courante (kératite ponctuée superficielle inférieure), plus rarement une kératoconjonctivite phlycténulaire ou des infiltrats catarrhaux sont présents. Dans les formes avec complications cornéennes, la cortico-dépendance est fréquente.

La ciclosporine topique peut être envisagée dans les formes résistantes au traitement de première intention ou dans les formes cortico-dépendantes pour permettre le sevrage en corticoïdes. Elle est toujours prescrite en association avec le traitement de fond, notamment, les soins de paupières [49, 50].

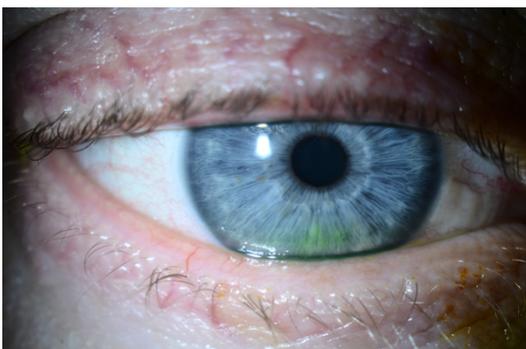


Figure 23 : Rosacée oculaire avec télangiectasies palpébrales.

E. Kératoconjonctivite limbique supérieure de Théodore

La kératoconjonctivite limbique supérieure ou kératoconjonctivite de Théodore est caractérisée par une hyperhémie conjonctivale supérieure associée à une kératite chronique. Les patients se plaignent d'une symptomatologie d'œil sec à type d'irritation ou de brûlures oculaires. Les symptômes sont en lien avec un pli de la conjonctive bulbaire supérieure, qui est trop lâche et en excès, sous la paupière supérieure (conflit tarsobulbaire). Il existe une prise de fluorescéine de la conjonctive bulbaire supérieure, au limbe et au niveau de la cornée supérieure. L'existence d'une kératite ponctuée superficielle supérieure est très évocatrice du diagnostic. Il peut exister une kératite filamenteuse. Il faut rechercher de manière associée une dysthyroïdie.

Le traitement est médical par agents mouillants. Cette forme particulière de kératoconjonctivite peut être améliorée par l'utilisation de ciclosporine 0,5% pendant une durée de 4 à 6 mois [51]. En cas d'échec une résection conjonctivale supérieure chirurgicale peut être proposée.

F. Kératoconjonctivite atopique

La kératoconjonctivite atopique (KCA) est une inflammation de la surface oculaire survenant dans un contexte de dermatite atopique. Elle représente 1% des allergies oculaires, survenant chez l'adulte jeune et l'enfant. La KCA associe des atteintes palpébrales (érythème, aspect eczématiforme, pli sous-orbitaire de Dennie-Morgan), une inflammation conjonctivale chronique et des complications cornéennes (kératite ponctuée superficielle, ulcères épithéliaux pouvant se surinfecter, évolution progressive vers une néovascularisation et des opacités cornéennes séquellaires).

Malgré un traitement par collyres anti-allergiques (anti-histaminique et anti-dégranulant mastocytaire), associés à des cures de corticoïdes topiques, l'atteinte cornéenne peut être sévère. Chez des patients atteints de KCA cortico-dépendante, la ciclosporine 0,1 à 2%, instillée 3-4 fois par jour, permet un arrêt des corticoïdes dans 75% des cas et une diminution de la dose totale cumulée de corticoïdes accompagnée d'une amélioration des signes et des symptômes [52].

G. Kératoconjonctivite vernale

La kératoconjonctivite vernale (KCV) est une forme d'allergie oculaire sévère, chronique, qui touche les jeunes garçons avec un terrain atopique souvent avant l'âge de 10 ans. Les signes cliniques classiquement retrouvés sont une hyperhémie conjonctivale, des papilles géantes au niveau de la conjonctive tarsale supérieure (Figure 24), un bourrelet limbique blanchâtre en général en supérieur associé à des grains de Trantas-Horner, petits infiltrats jaunâtres au sein du bourrelet.

Le traitement initial comprend des collyres anti-histaminique, anti-dégranulant mastocytaire et corticoïde. Plusieurs études ont montré l'efficacité de la ciclosporine topique dans le traitement de la KCV. L'amélioration survient en moyenne après deux semaines de traitement par ciclosporine 1 ou 2% administrée 4 fois par jour. Il a été montré que 86%



Figure 24 : KCV, papilles géantes.

des patients traités par ciclosporine 2% topique ont une amélioration significative des signes et des symptômes dès la 72^e heure de traitement. Un contrôle complet de l'inflammation est obtenu chez 76% des patients à 6 semaines. La récurrence à l'arrêt du traitement est fréquente, une décroissance progressive est recommandée pour éviter un rebond inflammatoire [53].

H. Kératoconjonctivites virales

Les kératoconjonctivites virales sont caractérisées par une hyperhémie conjonctivale, des sécrétions claires et une adénopathie pré-auriculaire. La formation de pseudo-membranes au niveau de la conjonctive palpébrale, l'apparition d'une kératite ponctuée puis d'opacités sous-épithéliales parfois irréversibles sont caractéristiques de la kératoconjonctivite épidémique à adénovirus.

En ce qui concerne la kératite herpétique, elle peut atteindre toutes les couches de la cornée et s'associer à une uvéite. Une ulcération superficielle laissera peu de séquelles contrairement aux lésions stromales inflammatoires. Il s'agit d'atteintes ayant tendance à récidiver pouvant nécessiter un traitement préventif pendant plusieurs mois en cas de récurrences trop fréquentes.

Un traitement par ciclosporine 0,05 à 1% administré 2 fois par jour, peut être utilisé dans les kératites virales cortico-résistantes et pour diminuer la dose totale cumulée

de corticoïdes dans les formes cortico-dépendantes de kératites nummulaires (adénovirus) [54, 55].

I. Maladie du greffon contre l'hôte (GVH)

Une des premières causes de morbidité chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse (transplantation de cellules souches hématopoïétiques) est la maladie du greffon contre l'hôte (graft versus host). Lorsque le receveur est immunodéprimé, les cellules immunocompétentes contenues dans le greffon sont capables de reconnaître les alloantigènes de l'hôte et de les rejeter. La GVH peut toucher différents organes selon un mode aigu ou chronique. Le syndrome sec est l'atteinte oculaire la plus fréquente, concernant 45 à 60% des patients [56].

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de la ciclosporine A dans la sécheresse oculaire liée à la GVH, à des concentrations allant de 0,05 à 2%, à une posologie de 4 à 12 fois par jour, pour une durée de 3 semaines à 3 mois. Elles ont montré une bonne amélioration des signes cliniques et des symptômes du syndrome sec [57]. Il n'y a pas de protocole précis, le traitement se discute en fonction de la gravité de l'atteinte.

J. Greffes de cornée : prévention et traitement du rejet

La greffe de cornée ou kératoplastie consiste à remplacer la cornée anormale d'un receveur par un greffon cornéen sain en provenance d'un donneur. Il est possible de réaliser des greffes de pleine épaisseur (transfixiante) ou de remplacer sélectivement la couche cornéenne atteinte en effectuant une greffe partielle (lamellaire). Les corticoïdes sont la référence dans la prévention et le traitement des rejets de greffe de cornée. Cependant il existe des échecs thérapeutiques dans certains cas de greffe à haut risque de rejet (antécédent de rejet, greffe de grand diamètre, néovascularisation cornéenne). La ciclosporine a été essayée en traitement alternatif ou adjuvant ; une multitude d'études ont évalué l'efficacité de la ciclosporine dans cette indication à des doses variant entre 0,05 et 2%.

En prévention primaire du rejet dans les greffes à haut risque, la plus grande cohorte sur le sujet montrait une survie sans rejet significativement plus importante dans le groupe recevant la ciclosporine en collyre à 2% en traitement adjuvant des corticoïdes en post-opératoire par rapport à une cohorte historique ne recevant pas de ciclosporine. Cependant il n'existait pas de différence significative sur la survie

totale du greffon [58]. Un essai thérapeutique contrôlé randomisé évaluant l'intérêt de la ciclosporine à 2% associée aux corticoïdes dans la prévention du rejet de greffe, n'a pas réussi à mettre en évidence de différence statistiquement significative d'incidence de rejet ou de la survie sans rejet entre le groupe traité et le groupe placebo. Par contre, une réversibilité de épisodes de rejet statistiquement plus fréquente était notée dans le groupe ciclosporine.

Les concentrations de ciclosporine inférieures à 0,5% ne doivent pas être utilisées seules, à la place des corticoïdes locaux, dans cette indication en raison d'une augmentation du risque de rejet [58, 59].

En prévention secondaire, la ciclosporine n'a pas montré d'intérêt dans le traitement du rejet de greffe aigu en cas de corticothérapie locale et systémique intensive [60].

K. Laser-assisted in situ keratomileusis (LASIK)

Le terme LASIK signifie en français « Remodelage cornéen au laser in situ », il s'agit d'une technique de chirurgie réfractive dont l'objectif est de corriger les anomalies réfractives du patient : myopie, hypermétropie, astigmatisme. La cornée est sculptée dans son épaisseur par un laser, sous un capot superficiel (longueur d'onde se situant dans l'ultra-violet, 193 nm). Le LASIK est connu pour provoquer une sécheresse oculaire post-opératoire ou aggraver une sécheresse déjà pré-existante. La sensibilité cornéenne est significativement diminuée en post-opératoire et la régénération nerveuse peut nécessiter 3 à 5 ans. La prévalence de la sécheresse oculaire après LASIK varie selon les différentes séries de 0,25% à 48% [61].

Une étude a montré que l'utilisation de collyre ciclosporine à 0,05%, administrée 2 fois par jour, permettait une amélioration significative de la sensibilité cornéenne du capot à partir du troisième mois. Il existe peu de données sur le sujet mais il pourrait être cohérent de traiter une sécheresse oculaire post-LASIK avec de la ciclosporine 0,05%, en association avec les larmes artificielles [62].

L. Intolérance aux lentilles de contact

Les lentilles souples en hydrogel à faible coefficient de perméabilité en oxygène sont connues pour leurs effets hypoxiques sur la cornée. L'essor des lentilles en silico-hydrogel, à haute perméabilité en oxygène a permis de diminuer les effets indésirables cornéens. Il peut cependant exister des atteintes de type kératite ponctuée superficielle, liées à une mauvaise compatibilité entre la solution d'entretien

et la lentille ou à un moindre renouvellement des larmes dans l'aire de la fente palpébrale (syndrome 3 heures-9 heures avec des lentilles rigides).

Des résultats variables dans les études comparant l'effet de la ciclosporine à 0,05% versus des substituts lacrymaux dans le cadre d'une intolérance aux lentilles de contact, ne permettent pas d'affirmer un bénéfice dans cette indication. L'utilisation de la ciclosporine A 0,05% ne peut se concevoir qu'en complément des larmes artificielles mais pas en substitution [63].

Tableau 4 : Synthèse des schémas thérapeutiques utilisant la ciclosporine A en collyre (cicloA) dans le traitement de pathologies de la surface oculaire, testés avec succès dans la littérature dans un cadre hors AMM [45].

Pathologie	Indication	Dosage cicloA (%)	Posologie (gouttes)	Durée de traitement
GVH [57]	Résistante aux substituts lacrymaux	0,05 à 2	>4/jour	Environ 3 mois, à adapter à la clinique
DGM [48]	Modérée à sévère	0,05	2/jour	> 3 mois, à adapter à la clinique
Rosacée [50]	Résistante au traitement classique	0,05 à 2	2-4/jour	> 3 mois, à adapter à la clinique
KCV [53]	Sévère	1 à 2	4/jour puis décroissance	Non définie, à adapter à la clinique
KCA [52]	Sévère ou cortico-dépendante	0,1 à 2	3-4/jour	Non définie, à adapter à la clinique
Kératite virale [54]	Cortico-résistante ou dépendante	0,05 à 1	2/jour	Non définie, à adapter à la clinique
LASIK [62]	Résistante aux substituts lacrymaux	0,05	2/jour	Environ 3 mois, à adapter à la clinique
Prévention du rejet de greffe de cornée [59]	Greffe à haut risque de rejet	2	2-4/jour	> 6 mois, à adapter à la clinique
Intolérance aux lentilles de contact [63]	Place peu claire dans cette indication	0,05	2/jour	Non définie, à adapter à la clinique

GVH : maladie du greffon contre l'hôte ; DGM : dysfonctionnement des glandes de Meibomius ; KCV : kératoconjonctivite vernale ; KCA : kératoconjonctivite atopique ; LASIK : laser-assisted in situ keratomileusis.

MATERIELS ET METHODES

I. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective réalisée au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille (CHRU) au cours de l'année 2016, dans le Nord Pas-de-Calais (NPDC).

II. Patients inclus

Les patients ayant reçu un traitement topique par ciclosporine à 0,1%, entre juin 2015 et juillet 2016, dans le NPDC, ont été inclus.

Toutes les pharmacies hospitalières dispensant le produit dans la région ont été contactées afin de permettre un recueil exhaustif des prescriptions effectuées.

Le patient était inclus dans l'étude dès lors qu'il était venu chercher le produit au moins une fois à la pharmacie.

Il n'y avait pas de critère d'exclusion.

III. Choix de la période d'inclusion

La ciclosporine à 0,1% en collyre est disponible depuis décembre 2013 dans le cadre d'une ATU. Son accès a été facilité par l'obtention de l'AMM en mars 2015, permettant de se procurer le produit sur simple prescription avec une ordonnance classique. En considérant le temps nécessaire à l'information des praticiens nous avons décidé de recueillir les données à partir du mois de juin 2015.

Lorsque la pharmacie ou le dossier médical nous indiquaient un début du traitement antérieur à cette date, cela était pris en compte pour le calcul de la durée du traitement.

Les patients ayant reçu de la ciclosporine collyre à 0,1%, dans le cadre de l'ATU et ayant arrêté le traitement avant juin 2015, n'ont pas été inclus.

IV. Pharmacies rétrocédant la ciclosporine à 0,1% en collyre dans le NPDC

Les pharmacies hospitalières qui ont participé à l'étude sont les suivantes :

- Centre hospitalier d'Armentières
- Centre hospitalier d'Arras
- Centre hospitalier de Béthune-Beuvry
- Centre hospitalier de Boulogne-sur-Mer
- Centre hospitalier de Cambrai
- Centre hospitalier de Calais
- Centre hospitalier de Douai
- Centre hospitalier de Dunkerque
- Centre hospitalier d'Hazebrouck
- Centre hospitalier Le Quesnoy
- Centre hospitalier régional universitaire de Lille (CHRU)
- Clinique de La Louvière
- Centre hospitalier Saint-Philibert
- Centre hospitalier Saint-Vincent
- Centre hospitalier de Maubeuge
- Centre hospitalier de Lens
- Centre hospitalier de Roubaix
- Centre hospitalier de Saint-Omer
- Centre hospitalier de Seclin
- Centre hospitalier de Tourcoing
- Centre hospitalier de Valenciennes

Les pharmacies étaient d'abord contactées par téléphone, puis un mail récapitulatif de l'étude et des données recherchées était envoyé systématiquement (Annexe 1).

Toutes les dispensations effectuées entre le mois de juin 2015 et le mois de juillet 2016 ont été recensées.

Le pharmacien en charge des rétrocessions utilisait un logiciel afin de retrouver chaque délivrance du médicament sur la période souhaitée. Lorsque le service n'était pas informatisé, les données étaient tout de même accessibles sur des cahiers répertoriant les rétrocessions ou dans les archives des ordonnances.

Les données concernant l'identité des patients étaient anonymisées par les pharmacies en utilisant les trois premières lettres du nom de famille et du prénom.

V. Données recueillies pour chaque patient

Les données récoltées pour chaque patient étaient le nom et le prénom anonymisés, la date de naissance, le sexe, la date d'introduction et la date d'arrêt éventuel du traitement.

Le lieu de dispensation et le nom du prescripteur étaient relevés pour chacun des patients inclus, permettant de déterminer si la prescription avait été faite au CHRU, dans un centre hospitalier périphérique (CHP) ou dans une structure libérale (LIB).

La durée de traitement était calculée comme le temps écoulé entre la première rétrocession et un mois après la dernière, car le traitement était systématiquement délivré pour un mois.

A. Patients du CHRU

Le recueil de données concernant l'indication de traitement par ciclosporine en collyre et la tolérance a été réalisé sur dossiers papiers et grâce à la base de données du logiciel médical *Sillage*.

Les données supplémentaires prises en compte étaient les éventuelles pathologies oculaires ou générales associées, la préexistence d'une prise en charge par un autre collyre à base de ciclosporine, un traitement concomitant par corticoïdes topiques ou par voie générale.

Une prise en charge du syndrome sec associée par lentilles sclérales ou bouchons méatiques était également relevée.

B. Patients des autres centres hospitaliers ou du libéral

Les ophtalmologistes exerçant en CHP ou en libéral ont été contactés par mail ou par téléphone, grâce à l'annuaire du Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF) afin d'obtenir leur accord pour inclure les patients qu'ils avaient traités.

Les dossiers des différentes structures ont pu être consultés sur logiciel informatique ou sur dossiers papiers.

Les données recueillies étaient l'étiologie ayant indiqué le traitement du patient, les éventuelles pathologies associées, la tolérance et la préexistence d'une prise en charge par un autre collyre à base de ciclosporine.

C. Données manquantes

Quand cela était possible les patients étaient contactés par téléphone afin de savoir s'ils poursuivaient le traitement, de connaître la cause éventuelle de l'arrêt de la ciclosporine ou pour obtenir des informations sur la tolérance du traitement.

Les patients pour lesquels les données étiologiques ou de tolérance n'ont pas pu être obtenues ont quand même été inclus et analysés sur les critères de l'âge, du sexe, du lieu de prescription et de la durée du traitement.

VI. Analyse

A. Concernant la population incluse

Les caractéristiques de la population générale ont été décrites (données concernant tous les patients inclus).

Une étude de la population, du temps de traitement et de la tolérance en fonction des pathologies a été effectuée.

La prescription était rattachée à la structure où exerçait le prescripteur au moment de la prescription. Trois groupes principaux ont été établis « CHRU » pour l'ensemble des praticiens exerçant au CHRU, « CHP » pour tous ceux travaillant dans les autres centres hospitaliers publics de la région. Le dernier groupe « LIB » regroupait les cliniques et cabinets privés. Les prescriptions réalisées en dehors de la région ont été affiliées au groupe « HR ».

B. Concernant l'indication du traitement

En fonction de l'âge du patient, de l'étiologie et de l'examen clinique ayant indiqués la mise en route du traitement par ciclosporine, la prescription était classée dans l'AMM ou en dehors de l'AMM.

Les prescriptions étaient classées dans l'AMM pour les patients majeurs, présentant une kératite modérée à sévère dans le cadre d'un syndrome sec, n'ayant pas répondu à un traitement par substituts lacrymaux optimal. Les atteintes liées à une pathologie auto-immune, à une blépharite, une GVH, une sécheresse post-chimio ou radiothérapie, et les syndromes secs idiopathiques entraient dans le cadre de l'AMM. Les prescriptions étaient considérées hors-AMM si le patient avait moins de 18 ans, ou s'il existait une complication cornéenne (ulcère chronique, infiltrat inflammatoire ou infectieux, uvéite).

C. Concernant la tolérance

Les données de tolérance ont été relevées. La tolérance était considérée comme satisfaisante si le patient avait reçu le traitement pendant plusieurs mois d'affilée et s'il n'y avait pas d'indication contraire dans le dossier. La tolérance était évaluée comme moyenne ou mauvaise si cela était stipulé dans le dossier par le prescripteur. Lorsque le traitement était interrompu au bout d'un mois mais que la raison n'était pas précisée dans le dossier, la tolérance était considérée comme donnée manquante.

De même les patients inclus au cours des mois de juin et de juillet 2016, n'avaient pas encore été revus pour la plupart à la fin de l'étude. La tolérance n'était pas connue pour la majorité de ces patients.

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population incluse

A. Caractéristiques générales

Sur la période choisie entre juin 2015 et juillet 2016, 392 patients ont reçu une prescription de ciclosporine en collyre à 0,1% dans le NPDC.

Environ trois-quarts des patients étaient des femmes (Figure 25). L'âge moyen était de 58 ans mais des individus de tous âges ont été inclus (minimum 3 ans, maximum 111 ans) avec une prédominance de patients ayant entre 60 et 70 ans (Figure 26).

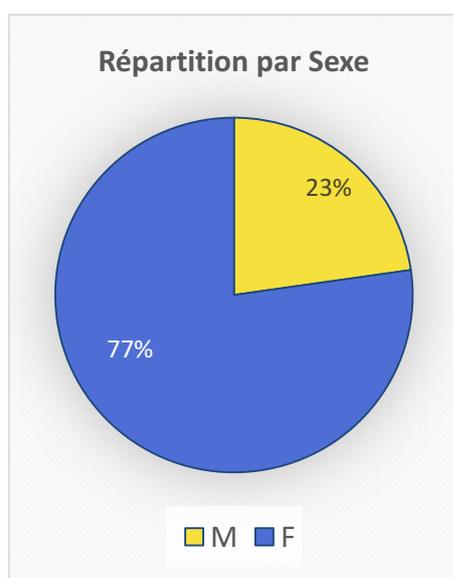


Figure 25 : Répartition par sexe.

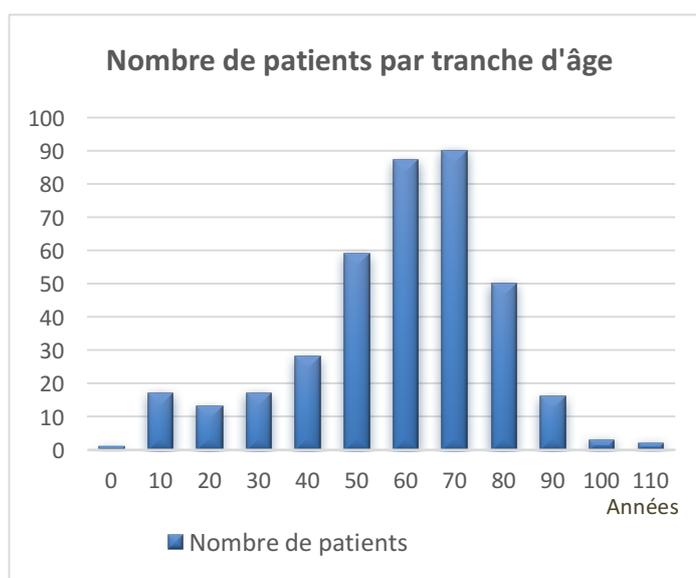


Figure 26 : Répartition par tranche d'âge.

Le sexe et la date de naissance n'était pas connu pour respectivement 3,57% et 2,30% des patients.

B. Pharmacies hospitalières ayant rétrocedé le produit

Les pharmacies hospitalières délivrant le produit dans la région étaient au nombre de 21, réparties entre le Nord (15) et le Pas-de-Calais (6). Toutes les pharmacies contactées ont accepté de participer à l'étude et ont remis les données concernant

l'ensemble des rétrocessions de ciclosporine effectuées dans leur établissement sur la période étudiée (Taux de réponse de 100%).

La majorité des traitements a été délivrée dans l'agglomération lilloise et dans le Nord (73%) ; un peu moins d'un tiers étaient remis dans le Pas-de-Calais (27%). Quatorze patients ont changé de pharmacie au cours de la période étudiée, souvent pour s'approvisionner au plus proche de leur domicile (2 à 3 pharmacies différentes au maximum) (Figure 27 et 28).

Figure 27 : Répartition de la délivrance de la ciclosporine par pharmacie.

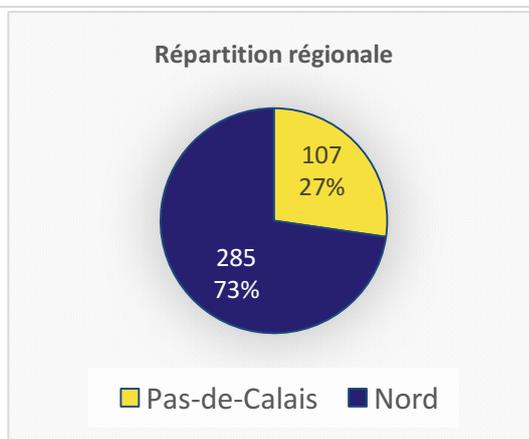
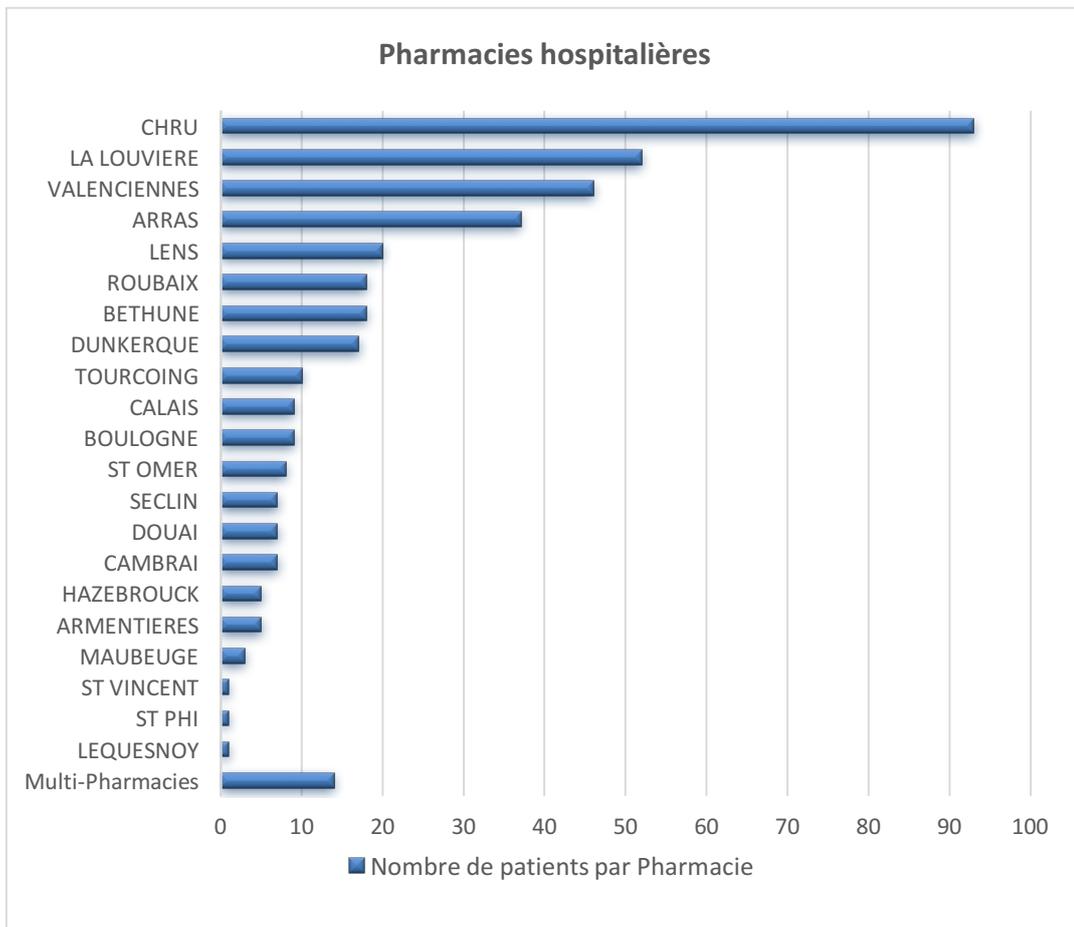


Figure 28 : Répartition de la délivrance de la ciclosporine en fonction du département.

II. Modalités de prescription

La moitié des patients ont été mis sous traitement par un ophtalmologiste libéral (49%), l'autre moitié en structure hospitalière (51%).

Un tiers des prescriptions globales étaient faites dans un cadre hors AMM.

Quand on analysait l'indication du traitement en fonction de l'établissement prescripteur, 40% des prescriptions du CHRU étaient hors AMM, de même que 26% de celles des CHP et 24% de celles des structures libérales (Figure 29). Neuf patients avaient reçu une ordonnance par un praticien n'appartenant pas à la région (8 dans un autre CHU et 1 en cabinet libéral), ils étaient rattachés respectivement aux groupes CHU et LIB.

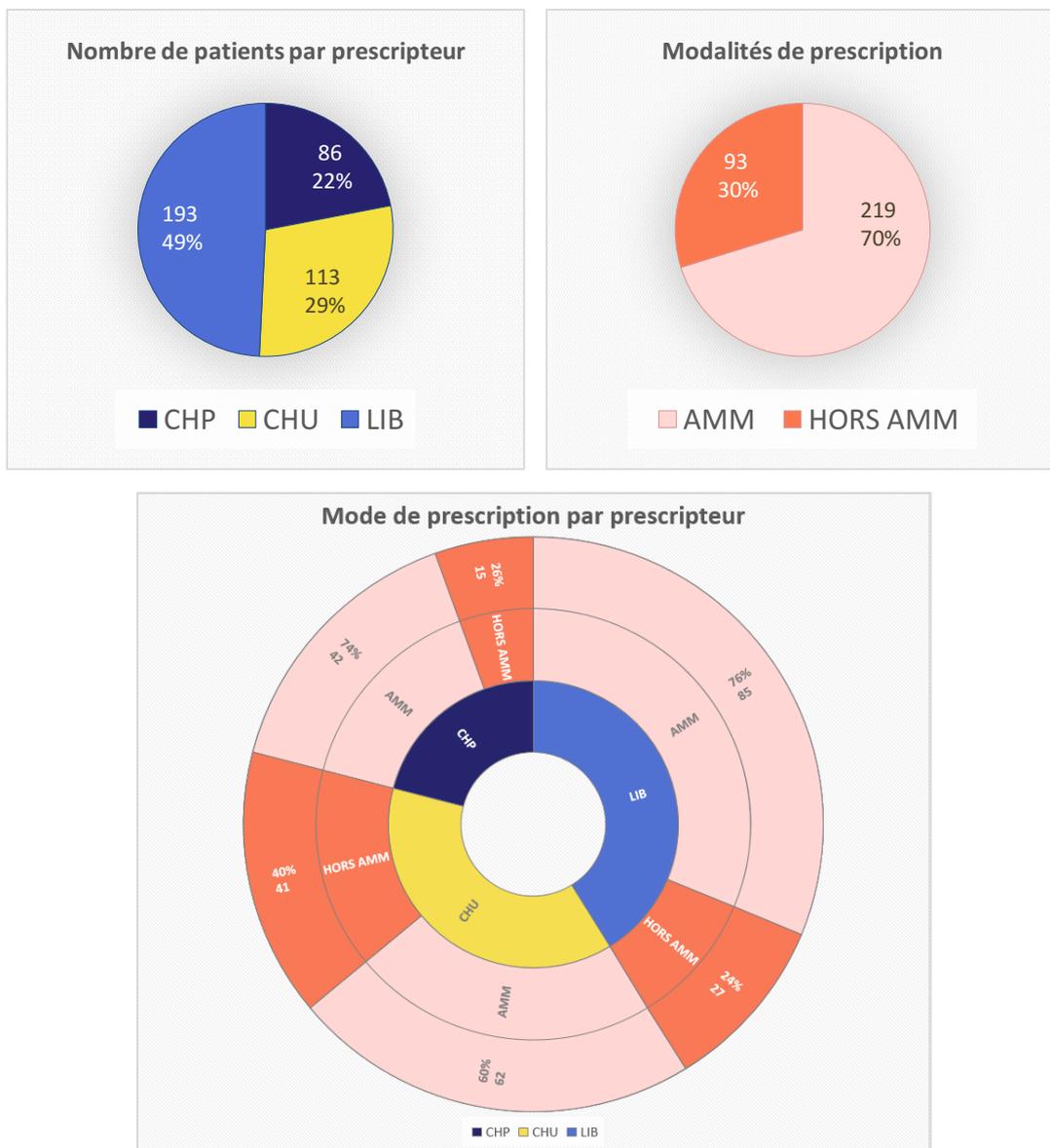


Figure 29 : Répartition des prescriptions de ciclosporine en fonction de l'établissement prescripteur.

III. Durée de traitement

La durée de traitement était très variable selon les patients. La moyenne au niveau de la population générale était de 6,7 mois (Ecart type 5,20), avec une durée minimale de traitement de 1 mois et une durée maximale de 30 mois (Figure 30).

Au total 11 patients avaient débuté le traitement avant juin 2015 dans le cadre de l'ATU ; cette période préalable était également comptabilisée dans le temps de traitement.

Quarante-neuf patients ont arrêté le traitement au bout d'un mois. A la fin de l'étude, en juillet 2016, 63% des patients étaient encore sous traitement (Figure 31-a).

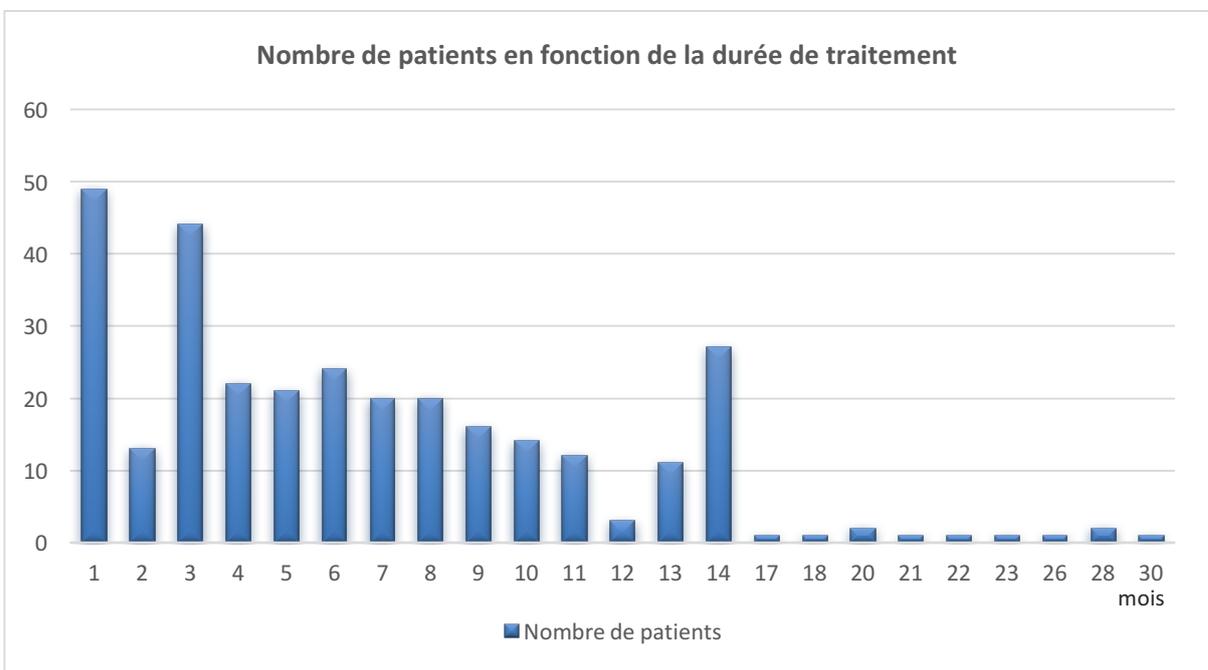


Figure 30 : Etude de la durée du traitement (en mois).

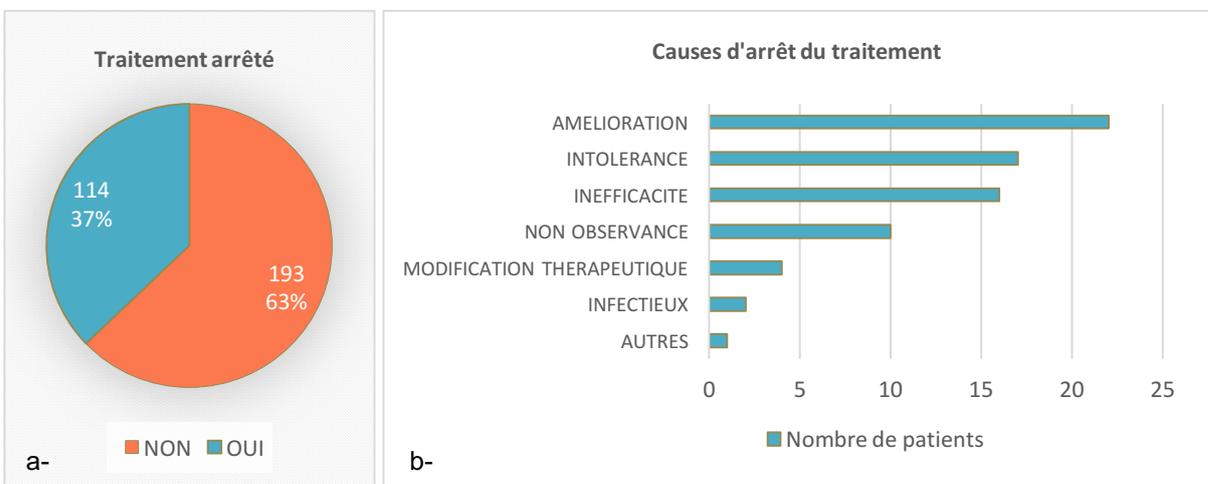


Figure 31 : Etude de l'arrêt du traitement.

Quand la cause d'arrêt était notifiée, les principales raisons de suspension du traitement était une amélioration de l'état clinique, une intolérance au produit ou une absence d'efficacité sur l'état cornéen (Figure 31-b). Celle-ci n'était pas connue pour 41% des cas.

On notait pour deux patients la survenue d'un épisode infectieux sous traitement (une dacryocystite et un abcès de cornée). Un patient est décédé au cours de l'étude.

Les modifications thérapeutiques concernaient des patients en post-opératoire ou dans le cadre d'une modification du dosage du collyre de ciclosporine.

IV. Indications

Sur la population totale, l'étiologie était connue chez 309 patients (78,83%). Ils étaient suivis au CHRU pour 108 d'entre eux, 73 étaient suivis en CHP et 128 en libéral (Tableau 5).

Dans le groupe des pathologies auto-immunes, il y avait 64 patients atteints de la maladie de Gougerot-Sjögren (49 SGS primaires et 15 SGS secondaires), 19 avaient une polyarthrite rhumatoïde et 9 présentaient une dysthyroïdie. On comptait également 2 lupus, 1 pseudopolyarthrite rhizomique, 1 sarcoïdose, 1 pemphigoïde cicatricielle.

Concernant les inflammations de la surface oculaire, une blépharite isolée était retrouvée chez 47 patients, une rosacée oculaire existait chez 19 patients, 12 patients avaient des signes de kérato-conjonctivite atopique (dont 2 dermatites atopiques) et 8 des signes de kérato-conjonctivite vernale.

Une GVH existait chez 22 patients dans les suites d'une allogreffe de moelle en traitement de leucémies aiguës ou de lymphomes.

Dix patients avaient reçu le traitement dans les suites d'une greffe de cornée et 10 patients en post-opératoire d'autres interventions ophtalmologiques (LASIK, PKR, phakoémulsification).

Le traitement a été essayé sur des lésions cornéennes survenues dans les suites de kérato-conjonctivites infectieuses (6 patients avec kératites herpétiques, amibiennes ou trachome).

Parmi les autres pathologies, il y avait 7 hypoesthésies cornéennes (sur anomalies neurologiques ou infectieuses), 5 sécheresses post-chimiothérapie, 3 syndromes de

Lyell, 2 brûlures oculaires. Deux patients avaient une kérato-conjonctivite limbique supérieure. Cinq patients étaient étiquetés « fibromyalgiques ».

Chez 29 patients, aucune cause n'a été retrouvée au syndrome sec et l'atteinte a été classée comme idiopathique (Figure 32).

Pour les principales étiologies, l'indication dans ou en dehors de l'AMM était évaluée. Les pathologies auto-immunes, les blépharites, les GVH et les sécheresses idiopathiques étaient majoritairement dans l'AMM. La rosacée oculaire et les kératites atopiques et vernaes étaient le cas échéant classées hors-AMM, au vu des complications cornéennes dans la plupart des cas considérés (Figure 33).

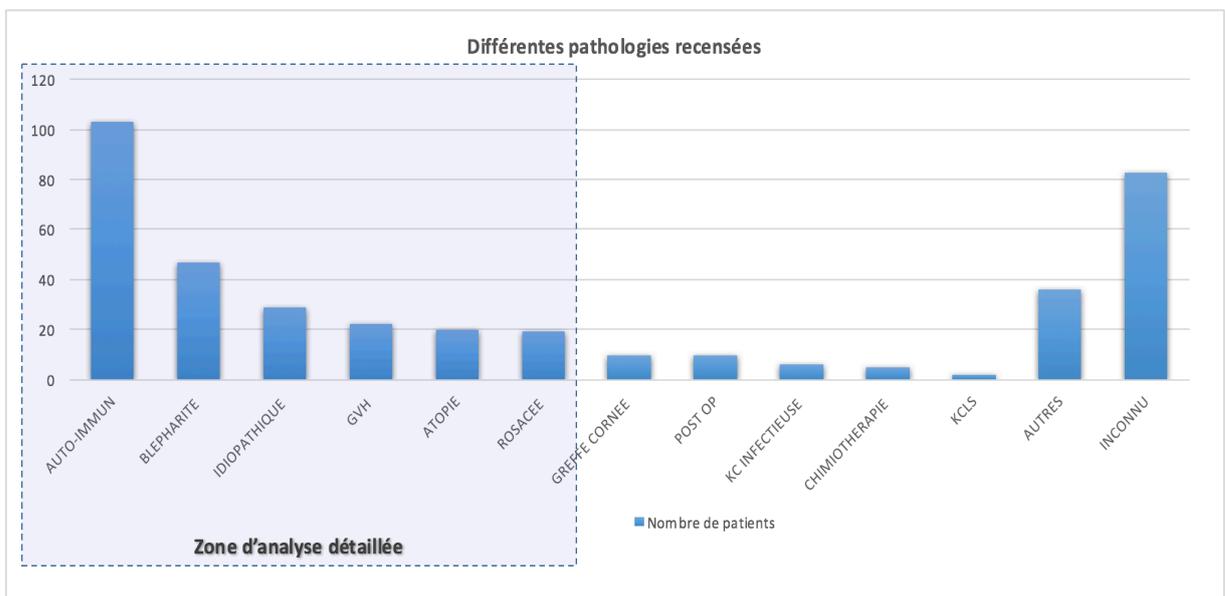


Figure 32 : Groupes de pathologies recensées.

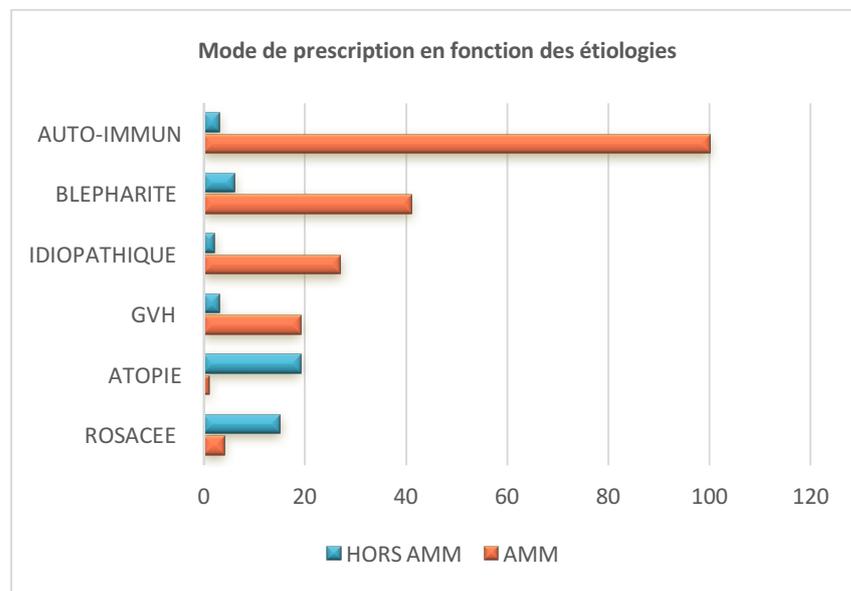


Figure 33 : Indications et AMM.

Tableau 5 : Caractéristiques de la population et du traitement en fonction de l'étiologie.

Pathologies	Nombre de patients	Age moyen (années)	Temps de traitement moyen (mois)	Temps de traitement Ecart type	Bonne Tolérance (%)	Tolérance Ecart type
ATOPIE	20	33	4	3,86	86,67	0,35
AUTO-IMMUN	103	64	8	6,40	94,57	0,23
AUTRES	36	56	6	4,94	90,00	0,31
BLEPHARITE	47	63	5	3,79	94,87	0,22
CHIMIOThERAPIE	5	64	6	4,93	100,00	0,00
GREFFE CORNEE	10	61	4	3,92	90,00	0,32
GVH	22	49	4	3,58	88,89	0,32
IDIOPATHIQUE	29	61	5	4,61	87,50	0,34
INCONNU	83	60	4	4,60	100,00	0,00
KC INFECTIEUSE	6	43	3	1,76	75,00	0,50
KCLS	2	63	4	0,71	100,00	0,00
POST OP	10	62	5	3,27	100,00	0,00
ROSACEE	19	47	6	4,25	93,75	0,25

V. Tolérance

Le traitement par ciclosporine à 0,1% en collyre, était majoritairement bien toléré (90% des cas). Une tolérance moyenne était notée dans 3% des cas mais n'engendrant pas l'arrêt du traitement. Une mauvaise tolérance était à l'origine de l'arrêt du traitement chez 7% des patients.

Il est apparu que les patients les plus jeunes (moins de 50 ans) toléraient moins bien le traitement (Figure 34 a- et b-).

La principale cause de mauvaise tolérance était des brûlures à l'instillation du collyre.

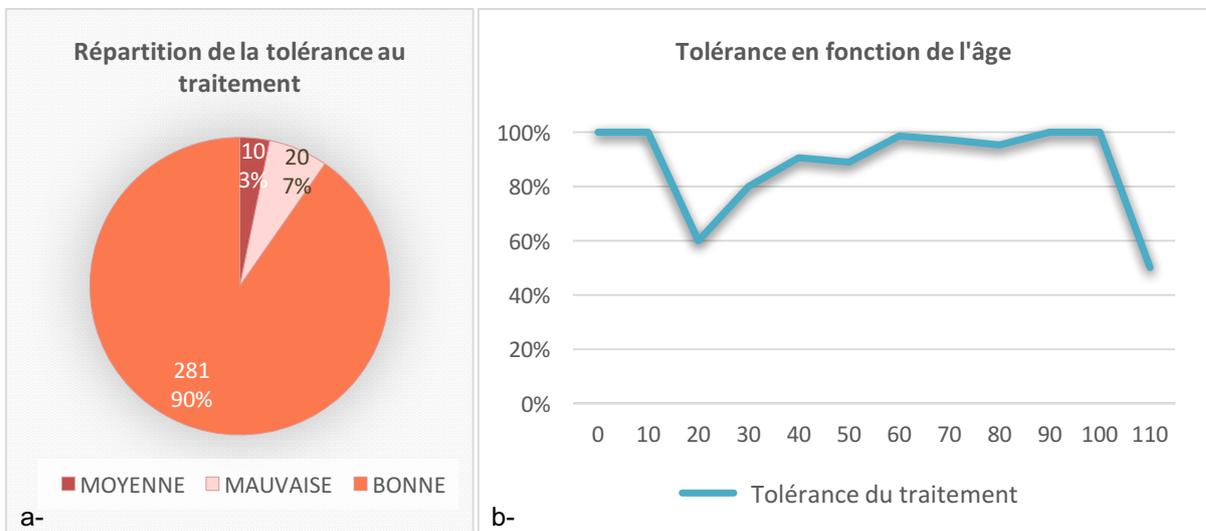


Figure 34 : La tolérance au traitement : a- dans la population générale ; b- en fonction de l'âge.

VI. Autres résultats

Ils concernaient l'ensemble des patients pris en charge au CHRU (113 patients).

A. Prise de corticoïdes topiques associés

La moitié des patients sous ciclosporine à 0,1% recevaient de façon concomitante un traitement local par des collyres corticoïdes, soit périodiquement en cas d'aggravation soit au long cours. Quelques patients recevaient un traitement par corticoïdes per os, en général dans le cadre d'une maladie inflammatoire systémique (4 patients, étiologies : gougerot, lupus, pemphigoïde cicatricielle).

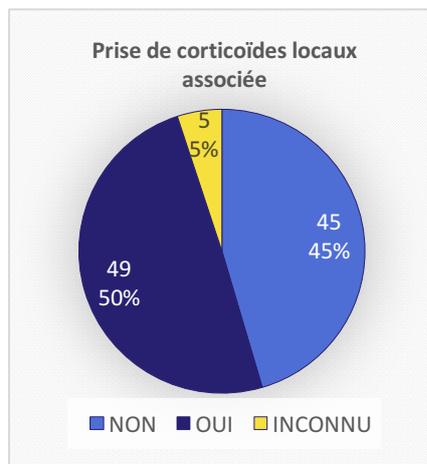


Figure 35 : Nombre de patients sous corticoïdes locaux.

B. Autre collyre à base de ciclosporine reçu préalablement

Une partie des patients (16%) avait déjà bénéficié par le passé d'un traitement à base de ciclosporine en collyre, mais à un dosage différent de 0,1%. Il s'agissait d'une concentration à 0,05% dans 68% des cas ; 16% avait reçu la forme dosée à 0,5% et 16% celle dosée à 2%. Aucun patient n'avait reçu de ciclosporine à 1%.

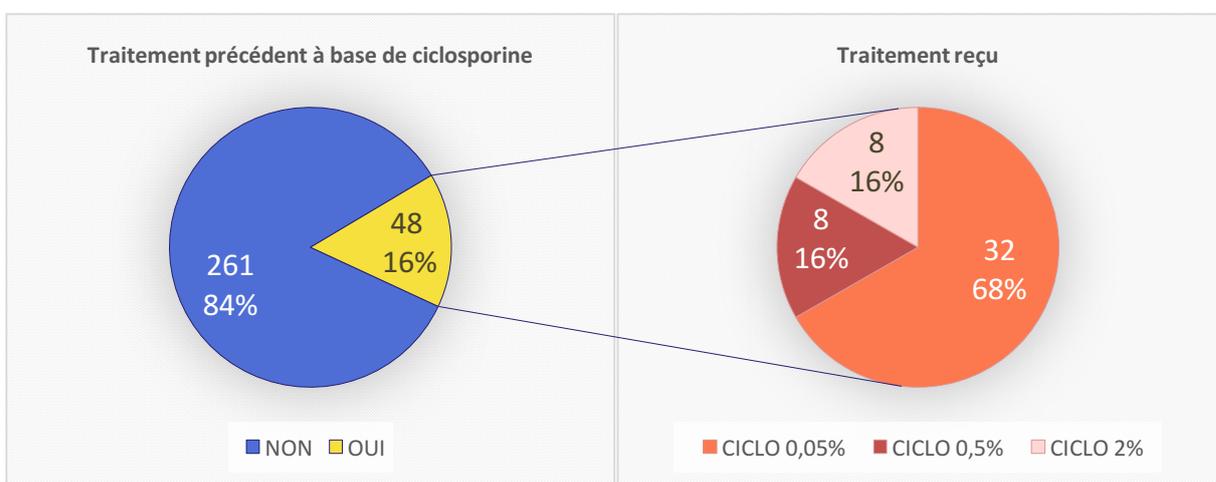


Figure 36 : Nombre de patient ayant reçu un autre traitement à base de ciclosporine.

C. Autres thérapeutiques associées

Nous avons relevé les autres traitements utilisés dans la prise en charge de la sécheresse oculaire. Pour lutter contre l'évaporation des larmes, 14 patients avaient bénéficié de bouchons méatiques et 17 patients avaient essayé une adaptation en verres scléraux. Pour la prise en charge d'une ulcération cornéenne chronique, 9 patients portaient une lentille pansement plus ou moins au long cours et 4 patients avaient reçu un traitement par sérum autologue.

Onze patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren prenaient du Chlorure de pilocarpine pour limiter le syndrome sec, en particulier buccal (Tableau 6).

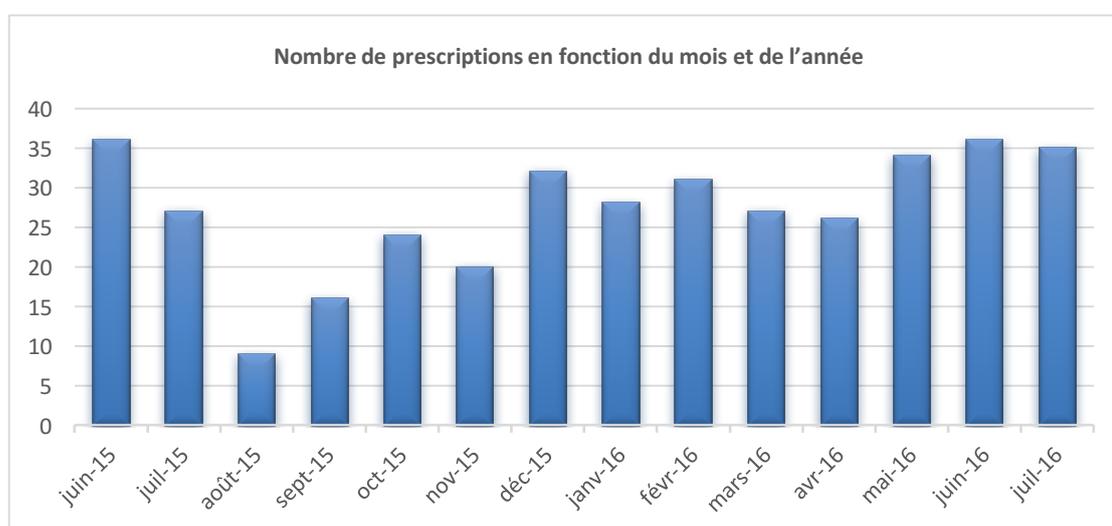
Tableau 6 : Autres thérapeutiques associées dans la prise en charge de la sécheresse oculaire.

Caractéristiques	Nombre de patients
Lentilles sclérales	17 dont 10 échecs
Bouchons méatiques	14
Lentilles pansement	9
Serum autologue	4
Chlorure de pilocarpine	11

D. Evolution de la prescription au cours du temps

Le nombre de prescription était important en juin et juillet 2015 puis réaugmentait progressivement jusqu'en juillet 2016 (Figure 37).

Figure 37 : Evaluation du nombre de prescriptions au cours du temps.



DISCUSSION

I. Analyse des résultats

La prévalence de la sécheresse oculaire a été rapportée chez 9% des patients de plus de 40 ans, valeur atteignant 15% chez les plus de 65 ans. Avec le vieillissement de la population, l'impact de la sécheresse oculaire risque d'augmenter encore dans les années à venir [64]. Cela en fait un sujet d'actualité, ainsi deux écrits majeurs récents ont été réalisés, réunissant des experts internationaux et compilant les données actuelles de la littérature sur l'œil sec et les dysfonctionnements meibomiens : le Dry Eye Workshop (DEWS) [1] et le Workshop on Meibomian Gland Dysfunction [48].

Concernant la population générale, nous retrouvons dans notre étude une prédominance de femmes âgées de 60 à 70 ans, ce qui est comparable avec la littérature et les facteurs de risques reconnus de sécheresse oculaire.

Les études épidémiologiques de la sécheresse oculaire sont confrontées à plusieurs obstacles qui les rendent complexes et hétérogènes, elles sont donc difficilement comparables entre elles [23]. Ceci est lié aux différentes définitions du syndrome sec utilisées, à la variabilité des tableaux cliniques, à la diversité des tests diagnostiques et à leur faible reproductibilité. Cela peut expliquer les écarts de prévalence entre les différentes séries [65].

De nombreuses études se sont intéressées à l'efficacité de la ciclosporine en collyre dans le traitement du syndrome sec ou dans les autres indications. Peu ont étudié les populations de patients pris en charge et la répartition des indications.

L'étude de P.Y. Robert et al. [66] reprenait les études cliniques publiées depuis les années 1980 sur l'utilisation de la ciclosporine en ophtalmologie et analysait les principales pathologies traitées. Elle conclut qu'il est possible d'envisager la prescription de ciclosporine topique dans toute pathologie inflammatoire ou immunitaire de l'œil impliquant la voie des cytokines. Cela regroupait dans les études : la kérato-conjonctivite sèche, la kérato-conjonctivite allergique, le traitement adjuvant d'une chirurgie filtrante, les conjonctivites muco-synéchiantes, les kératites stromales herpétiques, les kératites limbiques immunitaires et la kératite de Thygeson. Elle soulignait des résultats encourageants dans ces pathologies mais sur

de petits nombres de cas étudiés.

Même si le traitement de ces pathologies n'est pas prévu dans l'AMM de la ciclosporine à 0,1%, les données de la littérature suggèrent son efficacité dans ces indications. Dans notre étude nous retrouvions également l'emploi fréquent de la ciclosporine collyre à 0,1% dans des affections similaires.

L'étude de M. Kauss Hornecker [41] a suivi une cohorte de patients traités par ciclosporine en collyre, sur 4 ans entre 2009 et 2013, afin d'étudier les caractéristiques de prescription et la tolérance des patients. Le lieu d'exercice du prescripteur, l'âge du patient, le dosage du collyre de ciclosporine étaient colligés au niveau de la pharmacie à usage intérieur des hôpitaux universitaires Paris Centre. Les indications et la tolérance étaient recueillies secondairement par questionnaire-patient.

Comme dans notre étude, ils retrouvaient un large panel d'âges (patients traités âgés de 1 semaine de vie à 100 ans), avec une moyenne d'âge autour de 55-60 ans.

Les principales indications retrouvées étaient les greffes de cornées, les kérato-conjonctivites atopiques et vernaes, l'herpès cornéen, le syndrome sec, les ulcères cornéens, la rosacée oculaire et le syndrome de Gougerot-Sjögren. Les greffes et les atteintes herpétiques étaient plutôt traitées avec de la ciclosporine à 2%, alors que le syndrome sec et la rosacée étaient plutôt pris en charge avec des faibles dosages (0,05% et 0,5%). Le collyre à 0,1% n'était pas encore disponible lors de la réalisation de cette étude. La dispensation des collyres de ciclosporine était en croissance constante de 2009 à 2013 pour tous les dosages.

Dans notre étude, nous notions un effet important de l'obtention de l'AMM mi-2015 avec un taux important de prescriptions initiales, puis nous constatons une augmentation progressive de la prescription au fil des mois dans la région. Celle-ci tend probablement à s'accroître encore au vu de la bonne efficacité, du peu d'effets secondaires répertoriés à ce jour et de la probable extension des indications dans le futur.

La tolérance est un point clef de ce traitement, souvent citée, mais rarement chiffrée. Dans l'étude de M. Kauss Hornecker, la majorité des patients (63%) ne présentait aucun effet indésirable. Sur les 37% restants, plus de la moitié déclaraient un effet indésirable de type brûlure (58%). Les autres effets étaient la douleur (15%), les

démangeaisons (13%) et divers autres effets. Nous retrouvons une très bonne tolérance globale dans notre étude (90%). Comme les patients n'étaient pas contactés directement pour la majeure partie, le fait de considérer que le patient tolérait bien le traitement à partir du moment où il poursuivait le traitement pendant plusieurs mois a pu surévaluer la tolérance.

L'étude SANSIKA [67] est étude récente testant l'efficacité de la ciclosporine à 0,1%. Il s'agissait d'une étude de phase III multicentrique européenne, randomisée en double insu, en groupes parallèles, contrôlée versus véhicule sur 6 mois, conduite chez 246 patients atteints de sécheresse oculaire et présentant une kératite sévère, avec suivi de la sécurité du traitement en ouvert sur 6 mois (tous les patients du groupe véhicule passaient au traitement par ciclosporine 0,1% au bout du sixième mois). La kératite sévère était définie par un score de coloration cornéenne à la fluorescéine (CCF) de 4 sur l'échelle modifiée d'Oxford. Le résultat principal était une réduction significative du score CCF au sixième mois par rapport à l'inclusion vs véhicule (-1,81 dans le groupe Ikervis[®] versus -1,48 dans le groupe véhicule ($p = 0,037$)). Une analyse post-hoc montrait une amélioration de trois grades sur le score CCF chez 28,8% des patients (de 4 à 1) au sixième mois versus 9,6% dans le groupe véhicule. L'effet bénéfique sur la kératite était maintenu durant la phase ouverte de l'étude du sixième au douzième mois.

Un critère d'évaluation exploratoire était l'expression des antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA-DR). Il s'agit d'un marqueur caractéristique de l'inflammation normalement présent au niveau des cellules immunitaires, mais surexprimé par les cellules épithéliales en cas d'inflammation. De par sa très grande sensibilité, dépendante de l'intensité des réactions inflammatoires, HLA-DR est actuellement un marqueur de l'inflammation au niveau de la surface oculaire. L'étude SANSIKA retrouvait une diminution significative de l'expression de HLA-DR au bout du sixième mois par rapport à l'inclusion vs véhicule ($p = 0,021$).

Dans notre étude, l'efficacité du traitement n'était pas analysée. Il y avait trop de biais potentiels, tout d'abord nous manquions de données cliniques précises dans les dossiers (classification de la sévérité du syndrome sec) et d'autre part, une partie des patients recevaient un traitement par corticoïdes locaux intermittent ou au long cours, ou des traitements généraux, ce qui ne permettait pas d'individualiser l'action de la ciclosporine dans l'amélioration de l'atteinte cornéenne. Il pouvait également

exister des modifications dans les traitements associés (lubrifiants, chirurgie, autres traitements topiques associés).

Concernant la durée du traitement, il n'existe pas suffisamment d'études réalisées à ce jour pour établir un protocole standard. Dans notre étude, le temps de traitement était très variable en fonction des pathologies. Les données de la littérature suggèrent un traitement minimum de 3-6 mois avec une réévaluation régulière des symptômes.

II. Points forts de l'étude

L'étude a été bien accueillie, avec un intérêt et un bon retour des personnes contactées autant des pharmaciens que des ophtalmologistes.

L'ensemble des pharmacies hospitalières délivrant la ciclosporine en collyre dans le NPDC a été contacté. La totalité des 21 pharmacies ont répondu positivement (taux de réponse 100%) et ont permis d'obtenir un recueil exhaustif des patients sous traitement dans la région sur la période étudiée. Leurs logiciels et archives d'ordonnances permettaient d'accéder à l'ensemble des rétrocessions avec la durée du traitement et la structure prescriptrice.

Depuis l'obtention de l'AMM, la prescription de ciclosporine à 0,1% en collyre s'est démocratisée, permettant d'obtenir un nombre de patients inclus considérable dans notre étude. L'absence de critères d'exclusion et le recueil exhaustif permettait de limiter les biais de sélection.

Le dénominateur commun des patients étant une atteinte sévère de la surface oculaire, ils étaient pour la plupart suivis régulièrement. Environ un tiers d'entre eux a eu au moins une fois une consultation au CHRU. De ce fait, le nombre de dossiers pouvant être étudiés était conséquent, permettant une analyse de l'indication thérapeutique, de la tolérance et des modalités de prescription de ciclosporine dans notre région.

L'informatisation d'une majorité des pharmacies, des structures libérales et de quelques centres hospitaliers périphériques a aidé au recueil d'informations et à limiter les données manquantes.

L'annuaire du SNOF qui répertorie les coordonnées (adresse, mail ou téléphone) des ophtalmologistes de France inscrits, a facilité le contact avec certains confrères de ville.

III. Biais et difficultés rencontrées

Il s'agissait d'une étude rétrospective. Ceci engendre principalement un biais d'information lié aux données manquantes.

Au niveau des pharmacies, la date de naissance ou le sexe des patients n'étaient pas toujours indiqués. Il était parfois difficile d'identifier le prescripteur sur les ordonnances.

Dans les services non informatisés, les dossiers papiers contenaient un plus grand nombre de données manquantes et il arrivait que des dossiers soient non identifiés ou non retrouvés.

Au vu du nombre de prescripteurs différents et de la diversité des structures, toutes n'ont pas pu être contactées. Si l'adresse mail du praticien n'était pas disponible ou s'il ne répondait pas, il était contacté par téléphone à son cabinet. Ceci n'était pas toujours chose aisée en raison des horaires des secrétariats médicaux.

Il existe probablement un biais de classement pour répartir les indications de traitement dans le cadre de l'AMM ou en dehors de celle-ci. En effet, L'AMM précise que le traitement est indiqué en cas de « kératites sévères ne répondant pas au traitement habituel ». Elle laisse à l'examineur l'appréciation du degré de sévérité de la kérato-conjonctivite. De plus il n'y a pas d'indication concernant les complications cornéennes (ulcères chroniques, abcès ou infiltrats stériles, séquelles de kératites infectieuses ou allergiques...). Ils ont été classés comme des indications hors AMM lorsqu'ils étaient à l'origine de la prescription de ciclosporine.

Une difficulté supplémentaire était que le stade de la kératite ou les complications associées n'était pas toujours précisés dans le dossier, de même que la cause de l'arrêt éventuel du traitement. Il n'était pas évident de déterminer si le patient avait suspendu le traitement car il ne tolérait pas le collyre ou si la prise en charge était arrêtée devant une bonne amélioration ou une absence d'efficacité sur les lésions cornéennes. De ce fait, il y a eu un taux assez significatif de données manquantes sur la tolérance du traitement.

L'étude a été débutée à partir de juin 2015, or le traitement était disponible depuis décembre 2013 dans le cadre d'une ATU. Les patients qui ont débuté le traitement à cette époque et qui l'ont abandonné avant juin 2015 n'ont pas été inclus. Au total, peu de patients étaient concernés car la prescription de ciclosporine à 0,1% était plus complexe avant l'obtention de l'AMM, et il existait le recours aux autres dosages de ciclosporine disponibles en collyre (hors AMM). De plus, les patients ayant commencé le traitement à cette époque avaient souvent une atteinte sévère, nécessitant la poursuite au long cours du traitement. Ils se retrouvaient donc inclus dans l'étude s'ils étaient encore traités en juin 2015.

Cette étude était limitée au NPDC, mais l'échantillon et la superficie de la zone étudiée étaient considérables, ce qui laisse supposer que les résultats pourraient être généralisés.

IV. Les perspectives

A. Syndrome sec et qualité de vie

Plusieurs facteurs déterminent le retentissement de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie : le degré des symptômes irritatifs, l'impact sur la performance visuelle, le retentissement psychologique et enfin la nécessité d'instiller fréquemment des larmes artificielles qui peut affecter les interactions sociales et professionnelles. Le syndrome sec peut être directement responsable d'une dégradation de la fonction visuelle particulièrement invalidante lors de la réalisation de certaines activités quotidiennes, comme la conduite automobile, la lecture ou le travail sur écran [68].

Il est parfois difficile pour le praticien de comprendre la gêne décrite par le patient car il existe une grande variabilité des symptômes et il n'y a pas toujours de corrélation entre les signes cliniques objectifs et la gêne ressentie [69]. Une certaine approche psychologique est fondamentale pour que le patient accepte la maladie et sa prise en charge.

B. Sécheresse oculaire et environnement

L'environnement est souvent oublié dans la prise en charge de l'œil sec. Pourtant les facteurs pouvant jouer sur la surface oculaire sont nombreux.

Plusieurs études épidémiologiques réalisées dans des environnements fermés et faiblement humides ont rapporté une exacerbation des plaintes d'irritation oculaire,

telles que brûlure, sécheresse, picotement, et sensation de grain de sable [70].

Le travail de bureau conjugue souvent plusieurs conditions défavorables pour la surface oculaire : pollution intérieure, températures et taux d'humidité inadéquats, présence d'allergènes, problèmes de ventilation et d'aération. Lorsque ces conditions se croisent, elles constituent le *sick buildings syndrome* ou syndrome des immeubles malsains. En 1999, on estimait qu'il y avait déjà plus de 25 millions de travailleurs présentant des symptômes en rapport avec le *sick buildings syndrome* aux États-Unis [71].

L'utilisation prolongée d'écrans est caractérisée par un soutien de l'attention visuelle et une fixité du regard qui peuvent entraîner une fatigue visuelle, des difficultés d'accommodation et une diminution de la fréquence des clignements. Selon Cardona et al. [72], le travail sur écran était statistiquement associé à une réduction de 30 à 50% de la fréquence et de l'amplitude des clignements par rapport au niveau de base. L'ensemble des signes qui en découlent est désigné comme un *computer vision syndrome* ou syndrome visuel sur ordinateur (CVS). Parmi tous les aspects du CVS, la sécheresse oculaire semble être une composante importante [73]. L'avènement des smartphones et des jeux vidéo renforce cette tendance, notamment chez les plus jeunes.

C. Coût du syndrome sec

Le coût direct de la sécheresse oculaire comprend les consultations, les tests diagnostiques ainsi que le coût des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques.

Selon une étude réalisée sur six pays européens en 2006 (France, Allemagne, Italie, Espagne, Suède et Royaume-Uni), le coût direct moyen de la prise en charge de la sécheresse oculaire était de 600 dollars par patient et par an [74]. Ce coût variait entre 270 dollars par patient et par an en France et 1 100 dollars par patient et par an au Royaume-Uni. Mais ces chiffres étaient très probablement sous-estimés car ils ne prenaient pas en compte les patients qui s'automédiquaient ou ceux qui étaient suivis par leur médecin généraliste. Dans une autre étude américaine publiée en 2011 [75], le coût direct était de 700 à 1 300 dollars par patient et par an et variait en fonction de la gravité des symptômes. Ainsi, pour des symptômes mineurs, le coût annuel était d'environ 678 dollars ; en cas de symptômes modérés, il était de 771

dollars, et pour les symptômes sévères, le coût atteignait jusqu'à 1 267 dollars par patient et par an. D'après les auteurs, les coûts directs de la sécheresse oculaire représenteraient au total jusqu'à 3,8 milliards de dollars par an pour les États-Unis. Dans une étude japonaise réalisée en 2012 [76], le coût annuel des collyres chez les patients atteints d'œil sec était de 323 ± 219 dollars par patient et par an.

À côté des coûts directs qui paraissent déjà considérables, les coûts indirects seraient encore plus importants. Ils comprennent l'absentéisme, la baisse de productivité ainsi que l'impact sur les interactions sociales [77]. D'après Yu et al. [75], les coûts indirects de la sécheresse oculaire étaient estimés entre 12 000 et 18 000 dollars par patient et par an. Cela représenterait un coût indirect total de plus de 55 milliards de dollars par an pour les États-Unis.

D. Nouvelles explorations pour caractériser le syndrome sec

Le diagnostic positif de sécheresse oculaire reste parfois délicat, surtout dans les formes minimales à modérées, car il n'existe aujourd'hui aucun marqueur diagnostique assez sensible ou spécifique, qu'il soit clinique ou paraclinique. C'est donc par l'association de l'interrogatoire, d'un examen clinique minutieux et d'examen complémentaires que le diagnostic positif et étiologique peut être envisagé.

Bien que l'utilisation de nombreux tests diagnostiques soit répandue en pratique courante, il n'existe pas de consensus portant sur l'utilisation combinée de plusieurs tests pour déterminer la présence de la maladie et définir sa sévérité.

L'évaluation conventionnelle de l'acuité visuelle ne permet pas de discerner l'impact visuel réel de la sécheresse oculaire. Les questionnaires de qualité de vision/vie spécifiquement dédiés à la sécheresse oculaire se heurtent à la variabilité et la subjectivité des mesures obtenues. Les tests d'inflammation de la surface oculaire ou d'osmolarité lacrymale sont difficilement réalisables en routine [78]. Il apparaît donc nécessaire de se tourner vers d'autres méthodes plus spécialisées afin de caractériser au mieux la sévérité, le type et le retentissement de cette pathologie sur le quotidien des patients. Par exemple, l'étude de la sensibilité aux contrastes ou l'analyse de la dynamique lacrymale et ses conséquences sur les propriétés optiques oculaires (grâce aux développements de l'aberrométrie) peuvent être des pistes intéressantes [79].

L'aberrométrie consiste à mesurer la résultante d'un front d'onde plan projeté dans

l'œil et réfléchi par la rétine (en termes de longueur d'onde, d'intensité et de décalage de phase). Les déformations du front d'onde, ou aberrations optiques, dépendent des différents dioptries oculaires et particulièrement de la face antérieure de la cornée recouverte par le film lacrymal. Si l'on s'affranchit des phénomènes accommodatifs et du jeu pupillaire, les aberrations optiques liées au film lacrymal peuvent être envisagées comme la part variable dans le temps du profil aberrométrique oculaire [78]. Cependant l'essor récent des techniques aberrométriques appliquées à l'étude de la qualité de vision au cours de la sécheresse oculaire ne permet pas encore de dégager un index phare faisant office de consensus.

Dans le futur, ces examens d'évaluation de la fonction visuelle, plus spécifiques, pourraient constituer un indice fiable, objectif et reproductible de sévérité de la maladie.

E. Vers une extension des indications

La nouvelle formulation de ciclosporine A en collyre a confirmé un rapport bénéfice-risque favorable dans le traitement de la kératite modérée à sévère liée au syndrome sec oculaire, chez l'adulte. L'efficacité biologique de la ciclosporine est bien documentée dans la littérature.

Pour les autres indications, de nombreuses études cliniques sont encourageantes dans l'amélioration de pathologies de la surface oculaire ayant une part inflammatoire. Cependant elles sont limitées à peu de patients. La littérature manque d'essais thérapeutiques contrôlés à grande échelle [80].

Un nouveau collyre à base de ciclosporine à 0,1% devrait obtenir prochainement l'AMM dans le traitement de la kératoconjonctivite vernale, en particulier chez l'enfant (Santen).

CONCLUSION

Le syndrome sec est une pathologie de la surface oculaire complexe et multifactorielle, avec une part inflammatoire reconnue.

Les traitements locaux actuels tels que les substituts lacrymaux et les soins de paupières permettent de soulager la majorité des patients. Cependant il existe des formes plus sévères de kératoconjonctivite sèche résistantes aux thérapeutiques de première intention, à l'origine d'un inconfort majeur pour le patient et de potentielles complications cornéennes graves engageant le pronostic visuel.

Dans ces cas, les corticoïdes par voie topique sont efficaces et permettent d'améliorer la symptomatologie mais leurs effets secondaires notoires limitent leur utilisation à des périodes de courte durée.

La ciclosporine A en collyre a démontré son efficacité dans le traitement des kératites sévères. Elle a l'avantage d'être bien tolérée et de ne pas présenter d'effets secondaires hypertonisants ou cataractogènes comme les corticoïdes locaux.

Elle est de plus en plus utilisée avec succès, dans un cadre hors-AMM, dans la prise en charge d'autres maladies responsables de lésions de la surface oculaire.

Ces dernières années, de nouvelles méthodes d'exploration ainsi que de nombreux progrès thérapeutiques liés à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques, ont contribué à l'amélioration de la prise en charge de la sécheresse oculaire.

De nouveaux indices de qualité de vision et de qualité de vie sont en développement pour mieux définir la sévérité et l'impact de la maladie sur le quotidien des patients. L'évaluation et la prise en charge spécifique du retentissement de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie, doivent aujourd'hui faire partie intégrante de nos stratégies diagnostiques et thérapeutiques, afin d'en limiter les conséquences psychologiques et sociales.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Lemp M.A., Baudouin C., Baum J., et al. The definition and classification of dry eye disease : report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf* 2007 ; 5 : 75-92.
- [2] Miljanovic B., Dana R., Sullivan D.A., et al. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2007 ; 143 : 409-15.
- [3] Hunter P.A., Wilhelmus K.R., Rice N.S., et al. Cyclosporin A applied topically to the recipient eye inhibits corneal graft rejection. *Clin Exp Immunol* 1981 ; 45 : 173-177.
- [4] Utine C.A., Stern M., Akpek E.K. Clinical review : topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm* 2010 ; 18 : 352-361.
- [5] Prydal J.I., Artal P., Woon H., et al. Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992 ; 33 : 2006-2011.
- [6] Lozato P.A., Pisella P.J., Baudouin C. The lipid layer of the lacrimal tear film : physiology and pathology. *J Fr Ophtalmol* 2001 ; 24 : 643-58.
- [7] Gipson I.K., Argueso P. Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia. *Int Rev Cytol* 2003 ; 231 : 1-49.
- [8] Gaffney E.A., Tiffany J.M., Yokoi N., et al. A mass and solute balance model for tear volume and osmolarity in the normal and the dry eye. *Prog Retin Eye Res* 2010 ; 29 : 59-78.
- [9] Stern M.E., Gao J., Siemasko K.F., et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004 ; 78 : 409-416.
- [10] Muselier A., Creuzot-Garcher C. Examen de la sécrétion lacrymale. *EMC Ophtalmologie* 2014 ; 11(2) : 1-7 [21-169-A-10].
- [11] Argueso P. Glycobiology of the ocular surface : mucins and lectins. *Jpn J Ophthalmol* 2013 ; 57 : 150-5.
- [12] Serin D., Karsloglu S., Kyan A., et al. A simple approach to the repeatability of the Schirmer test without anesthesia : eyes open or closed ? *Cornea* 2007 ; 26 : 903-6.
- [13] Creuzot-Garcher C. Clinical examination of the lacrimal film. *J Fr Ophtalmol* 1999 ; 22 : 461-466.
- [14] Afonso A.A., Monroy D., Stern M.E., et al. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 803-810.
- [15] El Hamdaoui M., Denoyer A., Baudoin C. L'œil sec, l'enquête diagnostique. *Rapport Surface Oculaire* 2015 ; 3 : 201-212.
- [16] Bron A.J., Evans V.E., Smith J.A. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003 ; 22 : 640-650.
- [17] Research in dry eye : report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf* 2007 ; 5 : 179-193.

- [18] Lemp M.A., Bron A.J., Baudouin C., et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011 ; 151 : 792-798.
- [19] Bjerrum K.B. Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand* 1996 ; 74 : 436-441.
- [20] Lemp M.A. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995 ; 21 : 221-232.
- [21] Tsubota K., Toda I., Yagi Y., et al. Three different types of dry eye syndrome. *Cornea* 1994 ; 13 : 202-209.
- [22] Moss S.E., Klein R., Klein B.E. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000 ; 118 : 1264-8.
- [23] Epidemiology of dry eye : Report of the Epidemiology Subcommittee of the 2007 Dry Eye WorkShop (DEWS). *Ocul Surf* 2007 ; 5 : 93-107.
- [24] Schaumberg D.A., Sullivan D.A., Buring J.E., et al. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003 ; 136 : 318-26.
- [25] Sullivan B.D., Evans J.E., Dana M.R., et al. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2006 ; 124 : 1286-92.
- [26] Fajnkuchen F. Les manifestations oculaires du syndrome de Sjögren. *Méd Thér* 2002 ; 8 : 257-265.
- [27] Fajnkuchen F., Sarda V., Chaune G. Œil sec. *EMC Ophtalmologie* 2008 ; 1-13 [21-120-A-10].
- [28] Michée S., Denoyer A., Baudoin C. L'œil sec, Etiologies des sécheresses oculaires. *Rapport Surface Oculaire* 2015 ; 3 : 192-200.
- [29] Prise en charge et traitement de la sécheresse oculaire : rapport de la sous-commission Gestion et traitement de l'International Dry Eye WorkShop 2007 ; 5 : 163-178.
- [30] Balaram M., Schaumberg D.A., Dana M.R. Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001 ; 131 : 30-36.
- [31] Vivino F.B., Al-Hashimi I., Khan Z., et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 174-181.
- [32] Kojima T., Ishida R., Dogru M., et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease : a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005 ; 139 : 242-246.
- [33] Avunduk A.M., Avunduk M.C., Varnell E.D., et al. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients : a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003 ; 136 : 593-602.
- [34] Miljanovic B., Trivedi K.A., Dana M.R., et al. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2005 ; 82 : 887-893.
- [35] Blades K.J., Patel S., Aidoo K.E. Oral antioxidant therapy for marginal dry eye. *Eur J Clin Nutr* 2001 ; 55 : 589-597.
- [36] Tatlipinar S., Akpek E.K. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2005 ; 89 : 1363-1367.

- [37] Turner K., Pflugfelder S.C., Ji Z., et al. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000 ; 19 : 492-496.
- [38] Kunert K.S., Tisdale A.S., Gipson I.K. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002 ; 120 : 330-337.
- [39] Small D.S., Acheampong A., Reis B., et al. Blood concentrations of cyclosporin a during long-term treatment with cyclosporin a ophthalmic emulsions in patients with moderate to severe dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002 ; 18 : 411-418.
- [40] Chast F., Lemare F., Legeais J.M., et al. Préparation d'un collyre de ciclosporine à 2 p.100. *J Fr Ophtalmol* 2004 ; 27 : 567-576.
- [41] Kauss Hornecker M., Charles Weber S., Brandely Piat M.L., et al. Cyclosporine eye drops : A 4-year retrospective study (2009-2013). *J Fr Ophtalmol* 2015 Oct ; 38(8) : 700-8.
- [42] Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de Transparence du 23 septembre 2015.
- [43] Lallemand F. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion Novasorb[®]. *J Drug Deliv* 2012 : 604204.
- [44] Sall K., Stevenson O.D., Mundorf T.K., et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3. Study Group *Ophthalmology* 2000 ; 107 : 631-639.
- [45] Levy O., Labbé A., Borderie V., et al. La ciclosporine topique en ophtalmologie : pharmacologie et indications thérapeutiques. *J Fr Ophtalmol* 2016 Mars ; 39(3) : 292-307.
- [46] Gunduz K., Ozdemir O. Topical cyclosporine treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994 ; 72 : 438-42.
- [47] Perry H.D., Doshi-Carnevale S., Donnenfeld E.D., et al. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05 % in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2006 ; 25 : 171-175.
- [48] Nichols K.K., Foulks G.N., Bron A.J., et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 1922-1929.
- [49] Doan S., Gabison E., Gatinel D., et al. Topical cyclosporine A in severe steroid-dependent childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 141 : 62-6.
- [50] Hoang-Xuan T. La rosacée oculaire. *J Fr Ophtalmol* 1999 ; 22 : 467-74.
- [51] Sahin A., Bozkurt B., Irkec M. Topical cyclosporine a in the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis : a long-term follow-up. *Cornea* 2008 ; 27 : 193-5.
- [52] Hingorani M., Moodaley L., Calder V.L., et al. A randomized, placebo-controlled trial of topical cyclosporin A in steroid-dependent atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 1715-20.
- [53] Pucci N., Novembre E., Cianferoni A., et al. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 ; 89 : 298-303.
- [54] Rao S.N. Treatment of herpes simplex virus stromal keratitis unresponsive to topical prednisolone 1% with topical cyclosporine 0.05%. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 141 : 771-772.
- [55] Jeng B.H., Holsclaw D.S. Cyclosporine A 1% eye drops for the treatment of subepithelial infiltrates after adenoviral keratoconjunctivitis. *Cornea* 2011 ; 30 : 958-961.
- [56] Lelli G.J., Musch D.C., Gupta A., et al. Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD. *Cornea* 2006 ; 25 : 635-638.

- [57] Rao S.N., Rao R.D. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% in the treatment of dry eye associated with graft versus host disease. *Cornea* 2006 ; 25 : 674-678.
- [58] Sinha R., Jhanji V., Verma K., et al. Efficacy of topical cyclosporine A 2% in prevention of graft rejection in high-risk keratoplasty : a randomized controlled trial Graefes. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010 ; 248 : 1167-1172.
- [59] Price M.O., Price F.W.J. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% for prevention of cornea transplant rejection episodes. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 1785-90.
- [60] Javadi M.A., Feizi S., Karbasian A., et al. Efficacy of topical ciclosporin A for treatment and prevention of graft rejection in corneal grafts with previous rejection episodes. *Br J Ophthalmol* 2010 ; 94 : 1464-1467.
- [61] Shoja M.R., Besharati M.R. Dry eye after LASIK for myopia : incidence and risk factors. *Eur J Ophthalmol* 2007 ; 17 : 1-6.
- [62] Peyman G.A., Sanders D.R., Battle J.F., et al. Cyclosporine 0.05% ophthalmic preparation to aid recovery from loss of corneal sensitivity after LASIK. *J Refract Surg* 2008 ; 24 : 337-343.
- [63] Willen C.M., McGwin G., Liu B., et al. Efficacy of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion in contact lens wearers with dry eyes. *Eye Contact Lens* 2008 ; 34 : 43-45.
- [64] Schein O.D., Munoz B., Tielsch J.M., et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997 ; 124 : 723-728.
- [65] Tahiri Joutei Hassani R., Denoyer A., Baudoin C. L'œil sec, *Epidémiologie. Rapport Surface Oculaire* 2015 ; 3 : 149-158.
- [66] Robert P.-Y., Leconte V., Olivé C. Collyre à la cyclosporine A : fabrication, toxicité, pharmacocinétique et indications en l'an 2000. *J Fr Ophtalmol* 2001 ; 24 : 5 : 527-535.
- [67] Leonardi A., Van Setten G., Amrane M., et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease : a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2016 Jun 10 ; 26(4) : 287-96.
- [68] Mertzanis P., Abetz L., Rajagopalan K., et al. The relative burden of dry eye in patients' lives : comparisons to a US normative sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005 ; 46 : 46-50.
- [69] Begley C.G., Chalmers R.L., Abetz L., et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2003 ; 11 : 4753-61.
- [70] Skyberg K., Skulberg K.R., Eduard W., et al. Symptoms prevalence among of ce employees and associations to building characteristics. *Indoor Air* 2003 ; 13 : 246-52.
- [71] Backman H., Haghghat F. Indoor-air quality and ocular discomfort. *J Am Optom Assoc* 1999 ; 70 : 309-316.
- [72] Cardona G., García C., Serés C., et al. Blink rate, blink amplitude, and tear film integrity during dynamic visual display terminal tasks. *Curr Eye Res* 2011 ; 36 : 190-7.
- [73] Blehm C.S., Vishnu S., Khattak A., et al. Computer vision syndrome : a review. *Surv Ophthalmol* 2005 ; 50 : 253-62.
- [74] Clegg J.P., Guest J.F., Lehman A., et al. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. *Ophthalmic Epidemiol* 2006 ; 13 : 263-74.

- [75] Yu J., Asche C.V., Fairchild C.J. The economic burden of dry eye disease in the United States : a decision tree analysis. *Cornea* 2011 ; 30 : 379-87.
- [76] Mizuno Y., Yamada M., Shigeyasu C. Annual direct cost of dry eye in Japan. *Clin Ophthalmol* 2012 ; 6 : 755-60.
- [77] Reddy P., Grad O., Rajagopalan K. The economic burden of dry eye : a conceptual framework and preliminary assessment. *Cornea* 2004 ; 23 : 751-61.
- [78] Denoyer A., Labbé A., Baudouin C. L'œil sec, nouveaux concepts. *Rapport Surface Oculaire* 2015 ; 2 : 166-174.
- [79] Denoyer A, Rabut G, Baudouin C. Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 1811-8.
- [80] Baudouin C., Rousseau A., Tahiri Joutei Hassani R., et al. Stratégies thérapeutiques dans la sécheresse oculaire. *Rapport Surface Oculaire* 2015 ; 23 : 631-642.

ANNEXES

Annexe 1 : Annuaire des Pharmacies Hospitalières délivrant la ciclosporine à 0,1% en collyre dans le Nord et le Pas-de-Calais.

Pharmacies hospitalières	Adresse	N° du secrétariat
CH d'Armentières	112 rue Sadi Carnot BP 189, 59421 ARMENTIERES	03.20.48.33.18
CH d'Arras	57 avenue Winston Churchill, 62022 ARRAS	03.21.21.14.70
CH de Béthune	Rue Delbecque, 62408 BETHUNE	03.21.64.42.35
CH de Boulogne-sur-Mer	Rue Jacques Monod BP609, 62321 BOULOUGNE-SUR-MER	03.21.99.30.52
CH de Calais	11 quai du commerce BP 339, 62107 CALAIS	03.21.46.34.21
CH de Cambrai	516 avenue de Paris, 59400 CAMBRAI	03.27.73.71.35
CH de Douai	Route de Cambrai BP10740, 59507 DOUAI	03.27.04.76.20
CH de Dunkerque	130 avenue Louis Herbeaux BP6367, 59385 DUNKERQUE	03.28.28.59.96
CH d'Hazebrouck	1 rue de l'hôpital BP209, 59524 HAZEBROUCK	03.28.50.29.43
CH de Lens	99 route de la Bassée, Sac postal 8, 62307 LENS	03.21.69.10.84
CH Le Quesnoy	90 rue du 8 mais 1945, 59530 LE QUESNOY	03.27.14.91.46
CHRU de Lille	Rue Philippe Marache, 59037 LILLE	03.20.44.60.11
Hôpital Privé La Louvière	69 rue de La Louvière, 59000 LILLE	03.20.15.71.10
CH de Maubeuge	13 boulevard Pasteur BP479, 59607 MAUBEUGE	03.27.69.43.48
CH de Roubaix	11 boulevard Lacordaire, 59056 ROUBAIX	03.20.99.32.17
CH de Saint Omer	Route Blendecques Helfaut BP60357, 62505 SAINT-OMER	03.21.88.71.10
CH Saint Philibert	115 rue du Grand But BP 249, 59462 LOMME	03.20.22.50.16
Hôpital Saint Vincent de Paul	Boulevard de Belfort BP387, 59020 LILLE	03.20.87.48.04
CH de Seclin	4 avenue des Marronniers BP109, 59471 SECLIN	03.21.77.47.14
CH de Tourcoing	135 rue du Président Coty, 59208 TOURCOING	03.20.69.44.50
CH de Valenciennes	Avenue Desandrouins BP 479, 59322 VALENCIENNES	03.27.14.35.70

Annexe 2 : Score OSDI (présentation française)

« *Ocular Surface Disease Index* » : questionnaire-patient listant 12 symptômes habituels dans les affections de la surface oculaire, auxquels est attribué un score de gravité compris entre 1 et 4 [78].

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

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

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

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

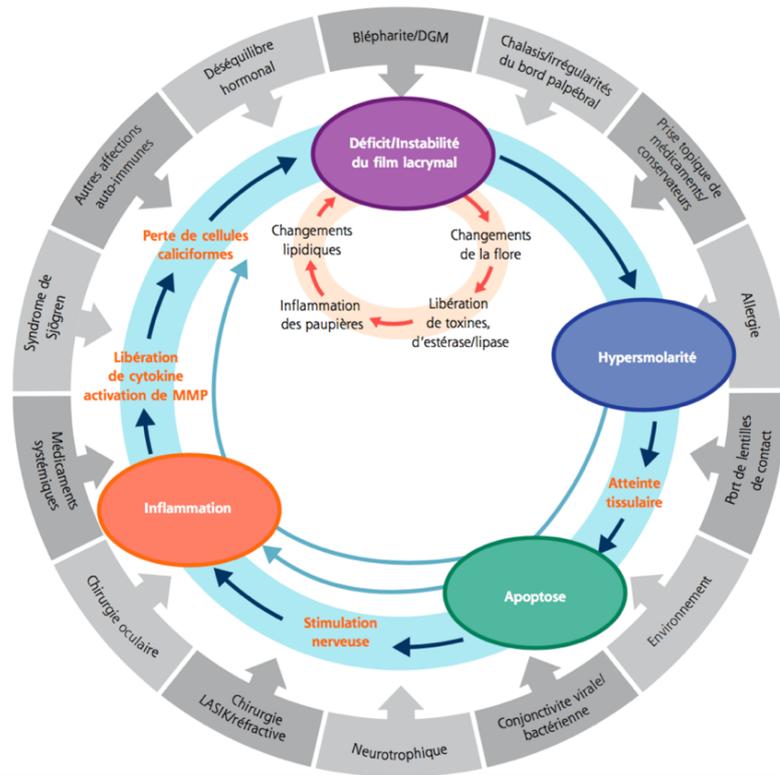
		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)
6	lire ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	conduire de nuit ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	utiliser un ordinateur ou un distributeur automatique de billet ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	regarder la télévision ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

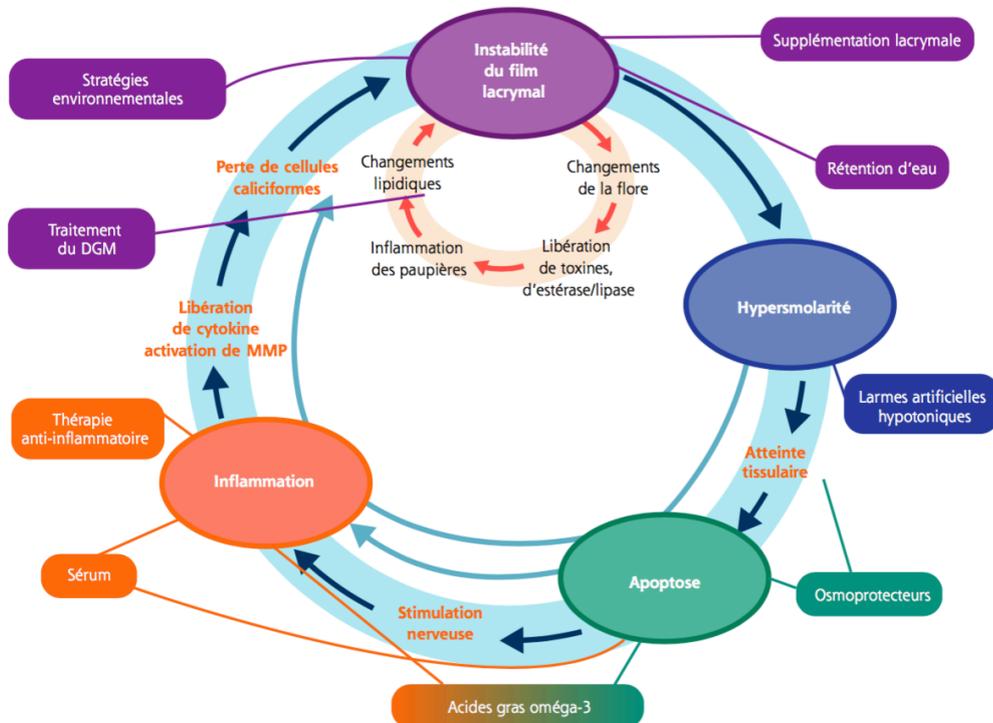
		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)
10	quand il y avait du vent ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	quand vous étiez dans un endroit peu humide (air très sec) ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	quand vous étiez dans un endroit climatisé ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 3 : Cercle vicieux de la sécheresse oculaire de Baudoin.

a- Schéma physiopathologique ; b- Propositions thérapeutiques [80].



a-



b-

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

AUTEUR : Nom : NIELLOUD

Prénom : Lucie

Date de Soutenance : 25 Octobre 2016

**Titre de la Thèse : La ciclosporine à 0,1% en collyre dans le Nord Pas-de-Calais.
Modalités de prescription, indications et tolérance.**

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Ophtalmologie

DES + spécialité : Ophtalmologie

Mots-clés : ciclosporine A collyre, sécheresse oculaire, surface oculaire.

Résumé :

Contexte : La ciclosporine A (CsA) est un immunosuppresseur de la classe des inhibiteurs de la calcineurine. Son utilisation sous forme de collyre a débuté dans les années 1990, en prévention des rejets de greffe de cornée à haut risque. D'autres dosages ont été proposés pour le traitement de diverses affections inflammatoires de la surface oculaire. Elle est actuellement disponible en préparation hospitalière à des concentrations allant de 0,05 à 2%. La forme à 0,1% est la seule à avoir une AMM dans le traitement de la kératite sèche sévère chez l'adulte, ne s'améliorant pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux. L'objectif de l'étude était d'analyser les caractéristiques de la prescription et la tolérance de la CsA topique à 0,1% dans le Nord Pas-de-Calais (NPDC).

Méthode : Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective recensant tous les patients ayant reçu de la CsA à 0,1% en collyre entre juin 2015 et juillet 2016 dans le NPDC. Le prescripteur (exerçant en centre hospitalier ou libéral), l'indication dans le cadre de l'AMM ou en dehors de celle-ci, et la tolérance du traitement étaient relevés. La durée du traitement, les causes d'arrêt ainsi que la présence d'un traitement corticoïde ont été consignées.

Résultats : Vingt-et-une pharmacies hospitalières délivraient le produit. Concernant les 392 patients inclus, la moyenne d'âge était de 58 ans et le sexe ratio de 3 femmes pour 1 homme. Le temps moyen de traitement était de 6 mois et la moitié des prescriptions étaient faites en milieu libéral ; environ 30% d'entre elles étaient hors AMM. Les indications les plus fréquentes étaient les pathologies auto-immunes dont le syndrome de Gougerot-Sjögren, la blépharite, la rosacée, la GVH, les kérato-conjonctivites atopiques et les sécheresses idiopathiques. Le traitement était majoritairement bien toléré (90% des cas).

Conclusion : La prescription de CsA à 0,1% est une pratique courante dans le traitement de la sécheresse oculaire à l'hôpital comme en ville. Elle se distingue des corticoïdes par sa bonne tolérance locale et ses rares effets secondaires aux concentrations usuelles. Concernant les autres indications, il n'existe pas de protocole standardisé ni d'AMM, mais l'efficacité de la CsA est suggérée dans la littérature et sa prescription est de plus en plus fréquente.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Asseseurs : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE (Directeur de Thèse)

Monsieur le Professeur Emmanuel DELAPORTE

Madame le Docteur Françoise ERNOULD