

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Efficacité et Tolérance du Tacrolimus collyre 0,1% dans les
kératoconjunctivites sèches sévères**

Présentée et soutenue publiquement le 28 avril 2023
à 16h au pôle formation

Par Sabrina MEHAL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Julien BOULEAU

Monsieur le Docteur Charles JARRETT

Monsieur le Docteur Damien LANNOY

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.

Sigles

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AECG	<i>American European Consensus Group</i>
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence National de Sécurité du Médicament
ARS	Agence Régionale de Santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
COMEDIMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
DEQ	<i>Dry Eye Questionnaire</i>
DEWS	<i>Dry Eyes Workshop</i>
DGM	Dysfonction des glandes de meibomius
EDED	<i>Environmental Dry Eye Disease</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GS	Gougerot-Sjogren
GVH	<i>Graft versus host</i>
KCA	Kératoconjonctivite atopique
KCV	Kératoconjonctivite vernale
OSDI	<i>Ocular Surface Disease Index</i>
RPPS	Répertoire Partagé des Professionnels de Santé
SFO ALC	Société Française des Ophtalmologistes Adaptateurs de Lentille de Contact
SICCA	<i>Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance</i>
SSO	Syndrome sec oculaire
TFOS	<i>Tear Film & Ocular Surface Society</i>

Sommaire

Avertissement	2
Sigles	3
Sommaire.....	4
Introduction	7
1 Le Syndrome sec.....	7
1.1 Sécheresse oculaire	7
1.1.1 Définition	7
1.1.2 Épidémiologie.....	9
1.1.3 Facteurs de risques.....	10
1.1.4 Étiologies.....	11
1.1.5 Évaluer la sévérité de la sécheresse oculaire	15
1.2 Cycle de la sécheresse : physiopathologie.....	17
1.2.1 Le film lacrymal	17
1.2.2 Théorie du cercle vicieux du Professeur BAUDOUIN	21
1.3 Diagnostic.....	23
1.3.1 Signes cliniques et symptômes	23
1.3.2 Outils d'évaluations	24
2 Principales étiologies étudiées	28
2.1 Graft Versus Host Disease (GVH).....	28
2.2 Kératoconjonctivite vernale.....	30
2.2.1 Épidémiologie.....	30
2.2.2 Symptômes	30
2.2.3 L'examen clinique	30
2.2.4 Complications.....	32
2.3 Gougerot-Sjögren	33
3 Traitements.....	35
3.1 Mesures hygiéno-diététiques.....	35
3.2 Les substituts lacrymaux	35
3.2.1 Substitution de la couche aqueuse	35
3.2.2 Substitution de la couche muqueuse	36
3.2.3 Substitution de la couche lipidique.....	36
3.2.4 Les Produits	36

3.2.5	Type de prescription.....	42
3.3	Lentilles sclérales	43
3.4	Bouchons méatiques	44
3.5	Corticoïdes locaux	46
3.6	Ciclosporines topiques.....	47
3.6.1	Généralité.....	47
3.6.2	Mécanisme d'action	48
3.6.3	Les différents produits disponibles.....	49
3.6.4	Indications	50
3.6.5	Tolérance et effets indésirables	52
3.6.6	Prescription	52
4	TACROLIMUS Collyre	53
4.1	Mécanisme d'action	53
4.2	Référencement du Talymus® au CHU de Lille.....	54
4.3	Autorisations d'Accès Compassionnel AAC (ex-ATU).....	58
5	Objectif.....	59
	Matériel et méthodes	60
1	Design de l'étude	60
2	Patients et données	60
3	Analyse statistique	62
3.1	Type d'étude	62
3.2	Plan d'analyse statistique	62
	Résultats	63
1	Descriptif de la population	63
1.1	Caractéristiques de la population	63
2	Analyse principale : efficacité avant-après du talymus® sur le score OSDI	67
2.1	Analyse du critère de jugement principal.....	67
2.2	Interprétation.....	67
2.3	Analyse en sous-groupe du critère de jugement principal.....	68
2.3.1	GVH	68
2.3.2	KCV	69
2.3.3	GS	69
3	Analyses secondaires : efficacité avant-après talymus®.....	70
3.1	Score d'Oxford.....	70
3.2	BUT.....	71

3.3	Schirmer	72
3.4	Autres résultats	73
4	Évaluation des effets indésirables du talymus®	75
	Discussion.....	77
1	Principaux résultats	77
2	Discussion des résultats	78
3	Perspectives / significativité clinique.....	79
	Conclusion	82
	Liste des tables	83
	Liste des figures	85
	Références.....	87
	Annexe 1	93
	Analyse score OSDI©	94
	Analyse du questionnaire DEQ5.....	95

Introduction

1 Le Syndrome sec

1.1 Sécheresse oculaire

1.1.1 Définition

La définition et la classification du syndrome sec oculaire ont considérablement évolué ces vingt dernières années, essentiellement grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie. [1]

La première définition de la sécheresse oculaire, publiée en 1995 était la suivante :
 « La sécheresse oculaire est un trouble du film lacrymal dû à une déficience en larmes ou à une évaporation excessive des larmes, qui provoque une lésion sur la surface oculaire interpalpébrale, et est associée à des symptômes de gêne oculaire. »

Cette première définition désignait le rôle de la qualité du film lacrymal et de la quantité de larmes comme cause de la sécheresse oculaire.

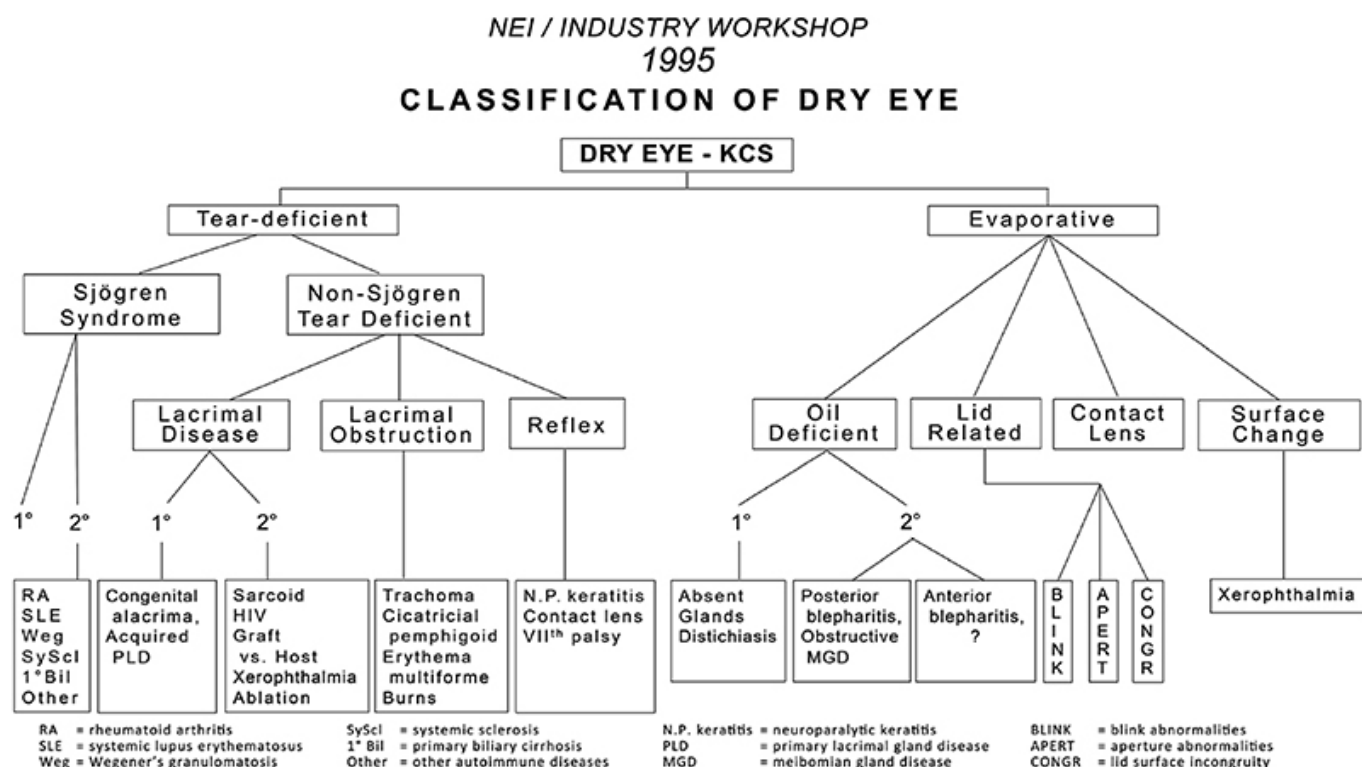


Figure 1 : Classification de la sécheresse oculaire de 1995 (d'après [1])

La littérature de plus en plus abondante et l'accent mis sur les approches diagnostique et thérapeutique ont conduit à une définition révisée, centrée cette fois ci sur les effets cliniques et les signes associés.

De ce fait en 2007 une nouvelle définition est parue par le *Dry Eyes Workshop* (DEWS), groupe de travail international sur la sécheresse oculaire créée en 2004 [1] « La sécheresse oculaire est une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire qui se traduit par des symptômes de gêne, de perturbation visuelle, d'instabilité du film lacrymal et des lésions potentielles de la surface oculaire. Elle s'accompagne d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire. »

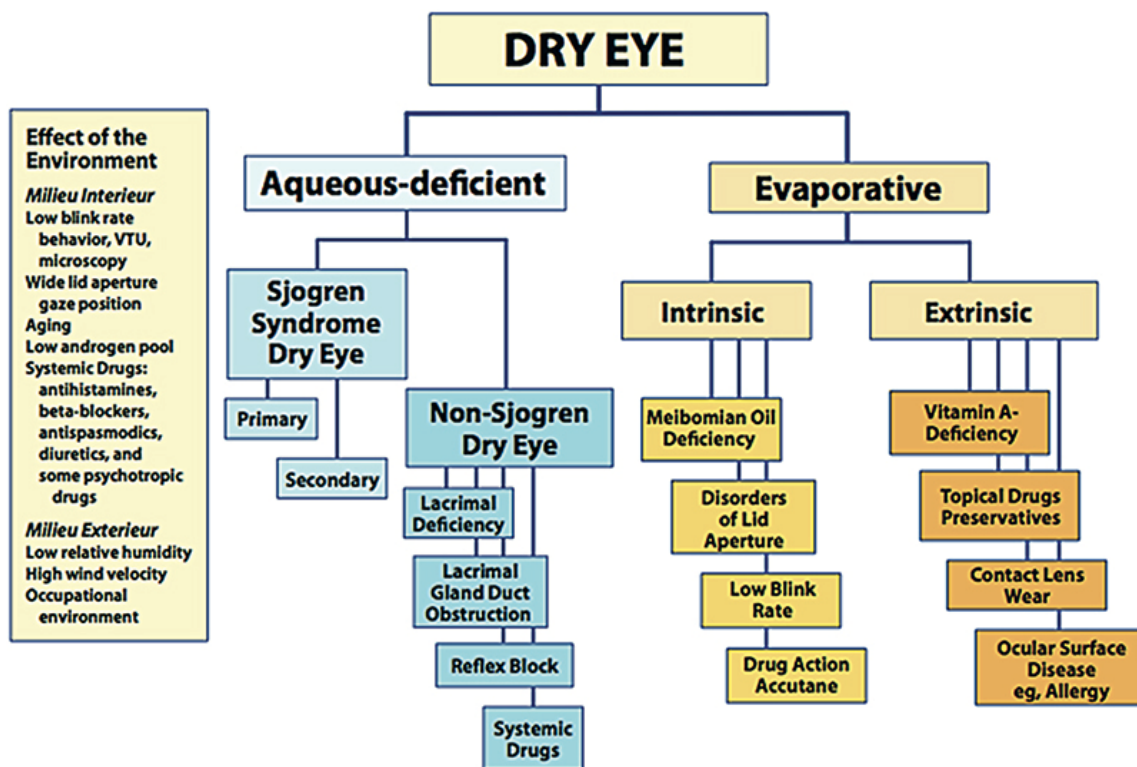


Figure 2 : Classification de la sécheresse oculaire de 2007 (d'après [1])

En 2017 la définition mondiale affinée de la sécheresse oculaire par le DEWS II de la TFOS, était la suivante [1]: « La sécheresse oculaire est une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal et accompagnée de symptômes oculaires, dans laquelle l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal, l'inflammation et les lésions de la surface oculaire ainsi que des anomalies neurosensorielles jouent des rôles étiologiques. »

Cette nouvelle définition de 2017 reconnaît la nature multifactorielle du syndrome sec oculaire en tant que maladie dans le cas où la perte de l'homéostasie du film lacrymal est le concept physiopathologique central.

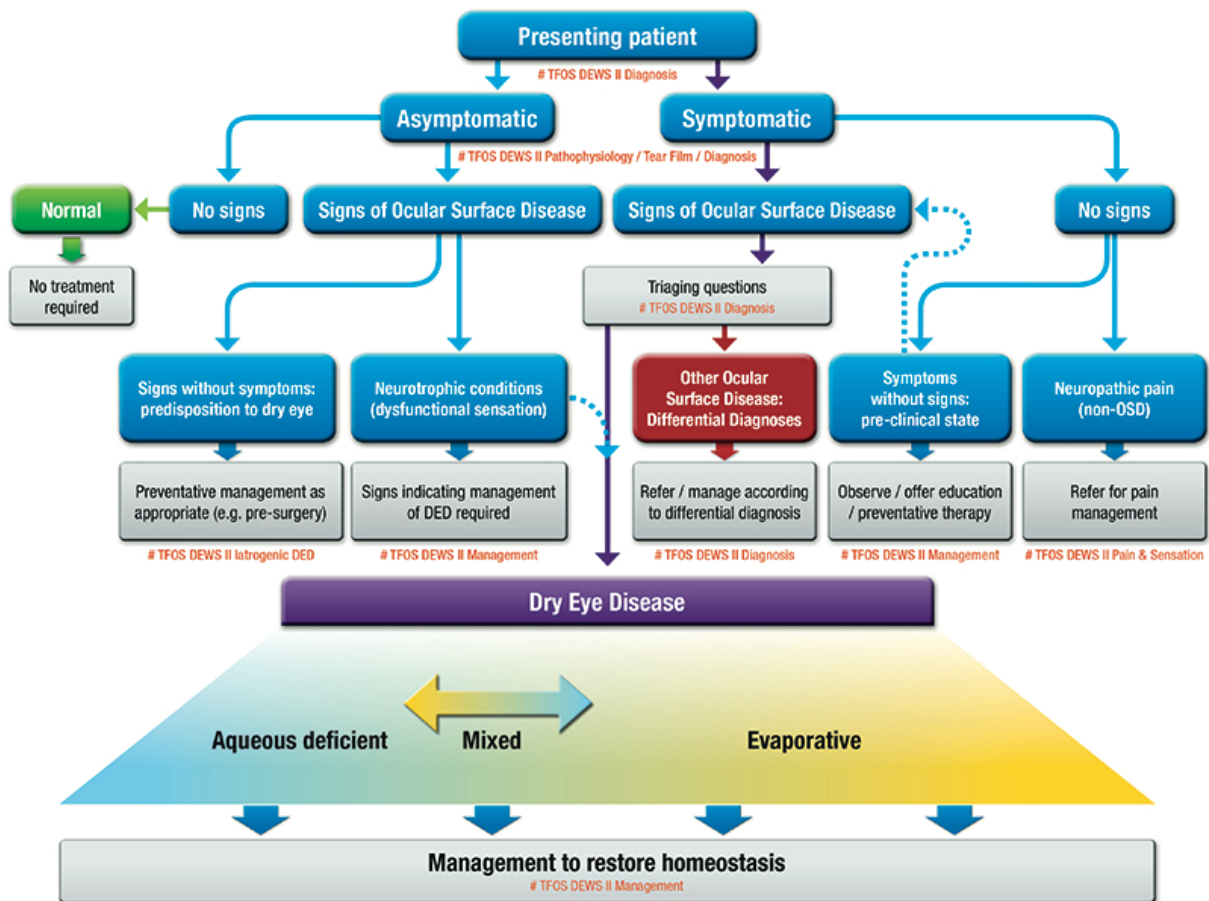


Figure 3 : Classification de la sécheresse oculaire de 2017 (d'après [1])

La définition de 1995 de la sécheresse oculaire identifiait la gêne comme la principale réponse symptomatique associée à la sécheresse oculaire, la définition de 2007 a élargi la notion des symptômes pour intégrer la perturbation visuelle.

La définition de 2017 intègre la notion d'homéostasie du film lacrymal pour avoir une définition complète.

1.1.2 Épidémiologie

La sécheresse oculaire représente environ 25 % des motifs des consultations en ophtalmologie [3]. Elle peut toucher les patients de tous les sexes et de tous les âges.

Les grandes études épidémiologiques rapportent une prévalence de 15 % chez l'adulte de 50 à 95 ans. La prévalence de la sécheresse oculaire est légèrement supérieure chez les femmes (surtout après la ménopause) et chez les personnes âgées.

On s'attend à ce que la prévalence de cette pathologie augmente de plus en plus durant les quarante prochaines années

Même si la prévalence de ce syndrome paraît relativement importante, il est très probable que les chiffres soient sous-estimés, soit parce que les patients ne reconnaissent pas les symptômes, soit parce qu'ils n'en parlent pas à un professionnel de santé. [4]

Dans la sécheresse oculaire modérée, 57% des patients s'estiment gênés dans leur vie quotidienne, 50% des patients ont peur de perdre la vue et 80% des patients estiment que le problème n'est pas pris en considération [5]

La dimension psychologique est également très importante à prendre en compte car de nombreux patients vivent dans l'angoisse de ne pas sortir de cette maladie et d'être menacés à terme d'une perte visuelle : plus de 50 % des personnes atteintes de sécheresse oculaire avouent avoir peur de la cécité, 80 % se sentent rejetées et 10 à 15 % sont profondément dépressives [6]

1.1.3 Facteurs de risques

La sécheresse oculaire est d'origine multifactorielle et les facteurs environnementaux ont une place majeure dans le développement de cette pathologie.

On peut diviser les facteurs en deux groupes :

- Facteurs intrinsèques comprenant l'âge, le sexe, les facteurs hormonaux, le port de lentilles de contact, chirurgie réfractive, et le clignement.
- Facteurs extrinsèques comprenant la température et taux d'humidité, climatisation, polluants, l'alimentation, la prise de traitements, les cosmétiques, lumière et écrans.

On peut développer le mécanisme d'une des causes extrinsèques très fréquente en consultation telle que les écrans : la sécheresse oculaire est favorisée par les écrans par plusieurs mécanismes : il y a une diminution du clignement abortif, une augmentation de l'évaporation du film lacrymal et l'effet direct de la lumière bleue sur la surface oculaire. De plus les clignements abortifs sont diminués quand on travaille sur les écrans entraînant une réduction de la concentration de mucines [7] dans les larmes à partir de 7 heures par jour. Ces syndromes secs, favorisés par l'environnement, sont appelés : *Environmental Dry Eye Disease* (EDED)

Table 1 : Facteurs de risques exogènes et endogènes (d'après [4])

Facteurs exogènes	
environnement	Courants d'air / gaz d'échappement / zones enfumées / air sec (chauffage, climatisation) / chaleur / tabagisme / le port du masque
écran	Travail sur un ordinateur pendant plus de 7h par jour
Lentilles de contact	Augmentation des symptômes d'irritation oculaire chez 50 à 70% des porteurs de lentilles
Medicaments	Anticholinergiques / isotrétinoïne / bêtabloquants / diurétique / contraceptifs hormonaux, etc

Facteurs endogènes	
Age	Tout âge mais surtout les plus de 65ans
Ethnie	Symptômes sévères plus fréquents dans les populations hispaniques et asiatiques
Ménopause andropause	Baisse de la production de testostérone qui humidifie les muqueuses des yeux
Maladies chroniques	Rhumatisme, diabète, hypothyroïdie, maladie auto-immune, hépatite C
Facteur de risques ophtalmologiques	Dysfonction des Glandes de Meibomius (DGM), allergie oculaire, anomalies palpébrales , ptérygion, déficit de la production de larmes etc

1.1.4 Étiologies

L'hyposécrétion lacrymale et l'hyperévaporation des larmes sont les deux principales causes physiopathologiques reconnues de sécheresse oculaire.

Différentes étiologies peuvent amener à une sécheresse oculaire en aboutissant aux mêmes mécanismes physiopathologiques.

La sécheresse oculaire est une pathologie multifactorielle dont les causes possibles sont multiples, persistantes et parfois intriquées

1.1.4.1 Hyposécrétion

1.1.4.1.1 Cause dysimmunitaire

La sécheresse par hyposécrétion comprend les pathologies dysimmunitaire dont la plus fréquente est le syndrome de Gougerot Sjögren (GS)

Les autres pathologies dysimmunitaire regroupent celles entraînant un dysfonctionnement des glandes lacrymales lorsque les caractéristiques de GS ont été éliminées.

La sarcoïdose, du fait de son infiltration des glandes lacrymales par des granulomes inflammatoires, entraîne une hyposécrétion lacrymale [8].

On peut citer également la sécheresse post *Graft versus host* (GVH) apparaissant environ 6 mois après transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

1.1.4.1.2 Déficits fonctionnels des glandes lacrymales

Une des causes principales de déficits fonctionnel est le vieillissement. Il a été montré un lien significatif entre l'avancé en âge et l'osmolarité, le volume et l'évaporation des larmes [9].

Les anomalies des conduits lacrymaux sont plus présentes dans les populations âgées [10].

Cette fibrose progressive des canaux lacrymaux au cours du vieillissement, pouvant aller jusqu'à l'atrophie, serait la conséquence d'inflammations infracliniques.

Certaines pathologies acquises comme les lymphomes [11], ou le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) sont responsable d'une infiltration des glandes lacrymales et donc peuvent être responsable d'une hyposécrétion, avec une prédominance de lymphocytes T CD8 infiltrés dans les glandes lacrymales [12].

D'autres causes notamment traumatiques et iatrogènes existent : l'exérèse de la glande lacrymale et de son conduit principal peut entraîner un syndrome sec.

La dénervation parasymphatique des glandes lacrymales est également une cause reconnue [13]

1.1.4.1.3 Obstruction des canaux excréteurs des glandes lacrymales

De nombreuses conjonctivites cicatrisantes peuvent causer une obstruction des glandes lacrymales ou des canaux excréteurs des glandes lacrymales.

Le trachome est une kératoconjonctivite causée par *Chlamydiae trachomatis* dont les séquelles cicatricielles sur la conjonctive tarsale supérieure entraînent un trichiasis et une obstruction des glandes de Meibomius [14].

La pemphigoïde cicatricielle oculaire est une dermatose des muqueuses marquée par une éruption bulleuse avec formation ultérieure de cicatrices. La sécheresse est la conséquence de l'obstruction lacrymale, du dysfonctionnement meibomien cicatriciel et des remaniements palpébraux.

Les brûlures chimiques et thermiques diffuses peuvent induire des cicatrices obturant le conduit lacrymal, provoquant ainsi une sécheresse.

1.1.4.1.4 Iatrogénie

Les principes actifs de certains collyres ainsi que des conservateurs dont les ammoniums quaternaires avec au premier rang desquels le chlorure de benzalkonium (BAK) sont responsables d'une sécheresse importante. Le BAK est en effet irritant, détergent, cytotoxique, en particulier pour les cellules à mucus [15], et il favorise inflammation et dissolution du film lacrymal [16].

Ainsi, dans certaines situations, la prévalence de la sécheresse est très augmentée notamment dans le glaucome, en raison des conservateurs (BAK) contenus dans certains collyres, par rapport à la prévalence normale dans une population non soumise à ces traitements chroniques [17].

Les collyres anesthésiants possèdent une activité toxique pour la surface oculaire par leurs effets indésirables. Ils réduisent la sécrétion lacrymale en diminuant le réflexe de larmoiement, et réduisent également la fréquence des clignements palpébraux

De nombreux médicaments pris par voie systémique agissent sur l'inhibition du réflexe sensitivomoteur [18], avec pour résultante une sécheresse par hyposécrétion lacrymale. On peut citer parmi les plus importants les antihistaminiques, les antedépresseurs, les anxiolytiques, les rétinoïdes et bien d'autres médicaments.

1.1.4.1.5 Blocage du reflexe sensitivomoteur

Deux principaux mécanismes : hypoesthésie cornéenne et blocage du reflexe moteur.

La sécrétion lacrymale est due en grande partie à un récepteur dépendant du nerf trijumeau. Il existe un réflexe sensitif lorsque les yeux sont ouverts provenant de la surface oculaire exposée à l'air. Une réduction de l'arc réflexe de la surface oculaire peut provoquer une sécheresse par deux mécanismes : réduction de la sécrétion lacrymale réflexe et réduction de la fréquence des clignements [19] augmentant ainsi l'hyperévaporation [20]

Les porteurs de lentilles de contact sont plus exposés aux problèmes de sécheresse oculaire, en effet une des causes est liée à la diminution de la sensibilité cornéenne provoquée par le port des lentilles [21].

Le diabète également par réduction de la sécrétion lacrymale réflexe liés à la neuropathie diabétique sensitive.

La kératite neurotrophique est une maladie dégénérative de la cornée causée par le dysfonctionnement total ou partiel de l'innervation trigémينية [22]. L'hypoesthésie, voire l'anesthésie de la cornée provoquée par cette dénervation diminue la sécrétion lacrymale réflexe et la fréquence des clignements palpébraux.

Les sensations de sécheresse survenant plusieurs mois après chirurgie réfractive, LASIK ou PKR, sont expliquées essentiellement par les lésions sur les nerfs cornéens, qui diminuent la sensibilité cornéenne [23].

Les lésions du nerf facial VII impliquant la portion appelée nerf intermédiaire induisent une sécheresse oculaire par perte de la fonction sécrétoire motrice de la glande lacrymale. La sécheresse oculaire est liée au déficit de sécrétion lacrymale associé à la fermeture palpébrale incomplète.

1.1.4.2 Hyperévaporation

1.1.4.2.1 Dysfonction des glandes de meibomius

La définition des DGM est la suivante : anomalie chronique, diffuse des glandes de Meibomius, caractérisée communément par une obstruction des canaux terminaux et/ou des changements en termes de qualité et de quantité des sécrétions glandulaires. Cet état peut altérer le film lacrymal, provoquer une irritation de la surface oculaire, réaliser une inflammation clinique et une pathologie de la surface oculaire.

Reconnue comme la cause la plus fréquente de sécheresse oculaire par hyperévaporation [24], elle joue aussi un rôle dans les sécheresses par hyposécrétion [25].

La prévalence des DGM serait très élevée, variant de 20 à 60 % de la population selon les études et leur localisation géographique [25].

1.1.4.2.2 Causes palpébrales

Les troubles de la statique et de la dynamique palpébrales sont également une cause importante.

L'augmentation de la surface oculaire exposée à l'air accélère l'évaporation par la diffusion et l'étalement du film lacrymal sur une plus grande surface. Les pathologies à l'origine de cette cause sont multiples : les malpositions palpébrales (entropion et ectropion) , l'exophtalmie ou toute forme anatomique réalisant une exposition sclérale inférieure (scleral show) [26]

Une faible fréquence de clignements palpébraux allonge la période d'exposition à l'air de la cornée entre deux renouvellements du film lacrymal [27]. Une diminution de la fréquence des clignements est observée dans plusieurs conditions par exemple dans la maladie de Parkinson. L'omniprésence des écrans dans certains domaines professionnels oblige une concentration et une fixation du regard diminuant la fréquence des clignements [28]. La réalisation de tâches de la vie courante impliquant la vision provoque une augmentation de clignements palpébraux incomplets associée à une diminution du temps de rupture du film lacrymal pouvant expliquer également des phénomènes de sécheresse oculaire même chez des sujets sans pathologie [29]

1.1.4.2.3 Causes extrinsèques

Le déficit en vitamine A est l'une des causes extrinsèques par hyperévaporation, en effet la vitamine A est essentielle pour le développement des cellules à mucus et l'expression des mucines à la base du glycocalyx [16]. Dans la sécheresse oculaire, où il existe un déficit en vitamine A, le film lacrymal est très instable avec un temps de rupture très réduit.

L'influence des hormones sexuelles serait importante sur les phénomènes de sécheresse oculaire agissant sur les glandes de Meibomius, la sécrétion lacrymale, la densité en cellules à mucus sur la conjonctive [30]. De nombreuses pathologies impliquant les hormones sexuelles sont associées à une sécheresse oculaire.

D'autres hormones sont également en cause. Les pathologies thyroïdiennes sont fréquemment associées à des troubles de la surface oculaire. Il a été montré qu'environ 65 % des patients ayant une orbitopathie thyroïdienne présentaient également des signes de sécheresse oculaire [31].

L'allergie est une cause majeure, environ 30 % de la population générale souffrirait d'allergie, dont 40 à 80 % avec des symptômes oculaires [32]. Il est suggéré que les patients souffrant de conjonctivite allergique ont des signes de sécheresse oculaire dans la moitié des cas [33].

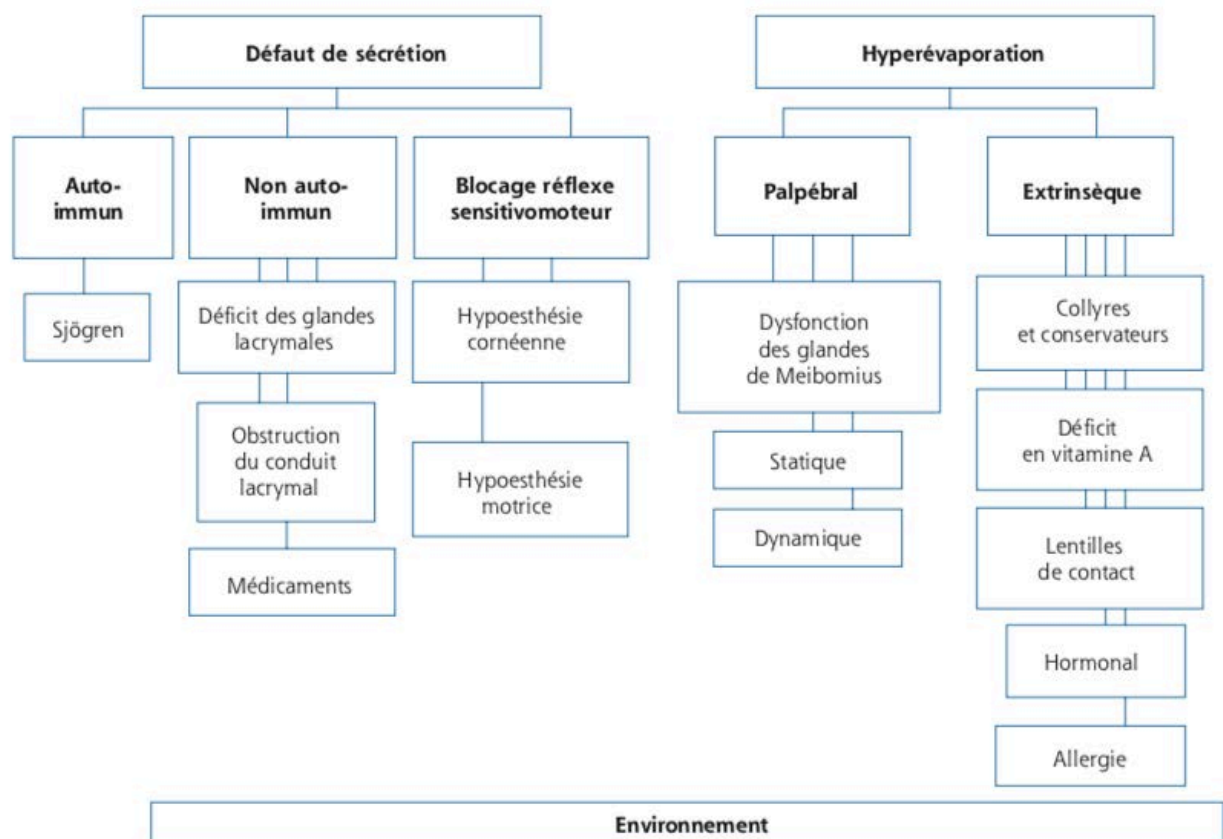


Figure 4 : Les différentes étiologies du syndrome sec (d'après[1])

1.1.5 Évaluer la sévérité de la sécheresse oculaire

La sévérité de la sécheresse oculaire est définie par le groupe de consensus européen ODISSEY [2] qui a convenu que deux critères étaient capitaux pour évaluer une sécheresse oculaire sévère, à savoir un score *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) supérieur ou égal à 33 (pour un maximum de 100) et un score d'Oxford supérieur ou égal à 3/5.

Le groupe a défini un algorithme en deux étapes pour le diagnostic des sécheresses oculaires sévères :

- étape 1 : en cas de concordance entre les deux critères primaires (score OSDI ≥ 33 et score d'Oxford ≥ 3), le diagnostic de sécheresse oculaire sévère est d'emblée établi ;
- étape 2 : en cas de discordance entre ces deux critères primaires, une évaluation plus approfondie en utilisant des critères complémentaires est recommandée.

Trois possibilités ont été identifiées s'il y a discordance entre OSDI et Oxford :

- Cas A : score OSDI < 33 et score d'Oxford ≥ 3 .

Dans ce cas, la symptomatologie est minime tandis que les lésions de la surface oculaire sont importantes ; le patient présente une altération importante de la surface oculaire, avec des symptômes peu importants.

La présence d'un ou de plusieurs facteurs déterminants énumérés dans le tableau ci-dessous (*Table 1*) est suffisante pour établir le diagnostic de sécheresse oculaire sévère. La baisse importante de la sensibilité cornéenne devrait également être considérée comme un signe déterminant supplémentaire expliquant la relative absence de symptômes. Cela signifie qu'en pratique, l'association d'une hypoesthésie cornéenne profonde à un score d'Oxford supérieur ou égal à 3 suffirait pour établir le diagnostic de sécheresse oculaire sévère

- Cas B : score OSDI ≥ 33 et score d'Oxford = 2.

Dans ce cas, la symptomatologie est sévère, mais les dégâts de la surface oculaire ne sont pas suffisamment concluants ; les symptômes sont importants tandis que la coloration de la surface oculaire est modérée. Le Comité a établi que la présence de l'un des facteurs déterminants additionnels énumérés dans le tableau ci-dessous (*Table 1*) était suffisante pour établir le diagnostic de sécheresse oculaire sévère. Cependant, l'algorithme pour le scénario B est différent du scénario A par le fait que de la sensibilité cornéenne n'est pas considérée comme un facteur déterminant, puisque le score OSDI supérieur ou égal à 33 confirme déjà que la sensibilité cornéenne est présente

- Cas C : score OSDI ≥ 33 et score d'Oxford ≤ 1 .

Dans ce cas, la symptomatologie est sévère, mais les dégâts de la surface oculaire ne sont pas présents ou peu visibles. Ce scénario requiert une attention particulière puisqu'il représente une discordance majeure entre des symptômes importants et une coloration minime de la surface oculaire. L'utilisation du test de BUT (break up time) dans ce scénario est donc une condition préalable afin d'évaluer l'instabilité du film lacrymal et confirmer le diagnostic initial de sécheresse oculaire. Il est probable que cette catégorie soit associée à des dysfonctionnements meibomiens responsables d'une instabilité majeure du film lacrymal. Dans ce cas, le scénario oriente directement vers une reconsidération diagnostique et physiopathologique.

Le groupe ODISSEY a déterminé pour chacun de ces trois scénarios des critères supplémentaires pour évaluer la gravité de la sécheresse oculaire. Ces critères cliniques et biologiques ont été divisés en deux groupes. Chaque critère a été étiqueté comme étant soit « déterminant » soit « contributif » pour le diagnostic de sécheresse oculaire sévère.

Huit des critères ont été classés comme déterminants pour le diagnostic de sécheresse oculaire sévère (table 2)

Table 2 : critères déterminants et contributifs (d'après rapport SFO Surface Oculaire 2015)

Critères	Évaluation oui/non ou valeurs seuils
Critères déterminants	
Test de Schirmer	< 3 mm/5 min
Dysfonction des glandes de Meibomius ou inflammation palpébrale	Oui, dysfonction des glandes de Meibomius sévère
Coloration conjonctivale	Oui, degré sévère
Baisse de la fonction visuelle (photophobie, baisse d'acuité visuelle, baisse de la sensibilité aux contrastes ou combinaison de ces signes)	Oui
Kératite filamenteuse	Oui
Blépharospasme	Oui
Hyperosmolarité	> 328 mOsm/L
Empreinte conjonctivale (échelle de Nelson)	Grade 3-4
Sensibilité cornéenne	Oui, baisse importante de la sensibilité cornéenne
Critères contributifs	
<i>Tear break-up time</i> < 3 s	Test de routine mais le manque de standardisation peut fausser l'interprétation des résultats
Résistance aux traitements standard	Facteur contributif mais insuffisamment défini et catégorisé
Aberrométrie	Ces critères sont des facteurs contributifs, mais ne sont pas des tests de routine
Microscopie confocale	
Marqueurs inflammatoires : HLA-DR, MMP-9, cytokines et protéomique	

Quel que soit le scénario (A, B ou C), la présence d'un seul de ces critères cliniques, en plus d'un score OSDI supérieur ou égal à 33 ou d'un score d'Oxford supérieur ou égal à 3, permet d'établir le diagnostic de sécheresse oculaire sévère (figure 4).

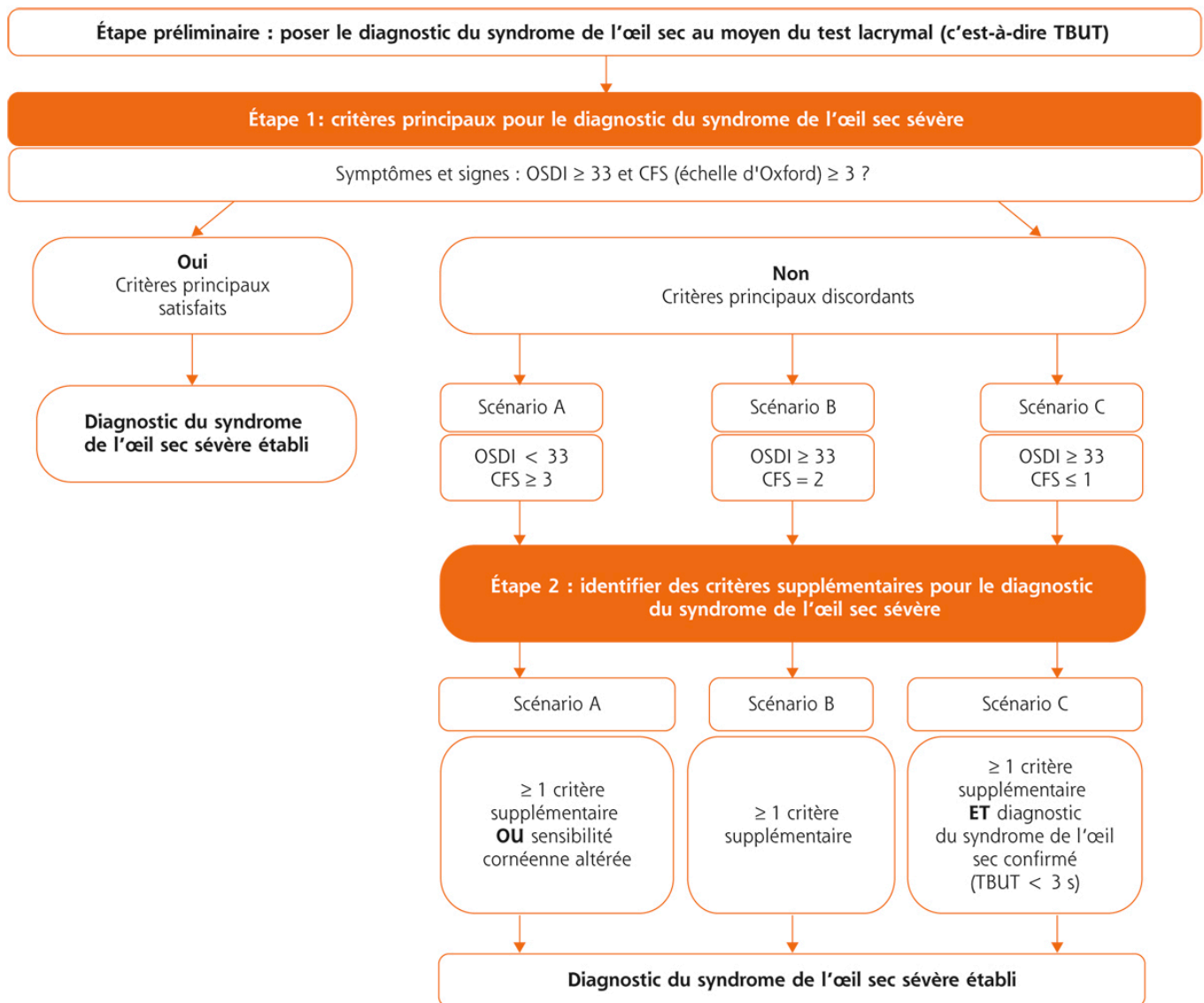


Figure 5 : Algorithme ODISSEY pour évaluer la sévérité de la sécheresse oculaire (d'après rapport SFO Surface oculaire 2015)

1.2 Cycle de la sécheresse : physiopathologie

1.2.1 Le film lacrymal

Le film lacrymal est l'interface entre l'œil et le monde extérieur. Il doit assurer une bonne qualité réfractive, une défense antimicrobienne efficace et doit être capable de protéger la surface oculaire contre toutes les attaques extérieures. Les larmes sont responsables de la protection de la surface oculaire dont elles constituent la deuxième barrière de défense après les paupières.

Le volume du film lacrymal est d'environ 7 à 9 microlitres avec une sécrétion basale de 1 à 2 microlitres/min.

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 film lacrymal s'organise en trois couches étroitement intriquées les unes avec les autres. La couche lipidique, la plus superficielle, limite l'évaporation des larmes et assure une bonne adhérence des lipides à la surface du niveau aqueux. La couche aqueuse est organisée sous forme d'un niveau de concentration croissante de la superficie vers la profondeur. Les mucines se retrouvent soit sous forme libre, soit sous forme membranaire. La couche muqueuse profonde contribue à la formation du glycocalyx. Les trois couches participent toutes aux principales fonctions de défenses du film lacrymal.

1.2.1.1 La couche Lipidique

Sécrétée par les glandes de meibomius, la couche lipidique, de 1µm d'épaisseur, varie dans sa composition d'un patient à l'autre et selon le moment de la journée. Elle est faite de triglycérides, d'acides gras libres, de cires et de cholestérol estérifié. Le rôle essentiel de ces lipides est de retarder l'évaporation des larmes, mais aussi d'empêcher la pénétration des graisses cutanées susceptibles de rompre le fragile équilibre du film lacrymal.[34] La sécrétion des graisses meibomiennes est sous l'influence de facteurs mécaniques (clignement réflexe), nerveux (sous l'influence du nerf trijumeau), hormonaux (stimulation par les androgènes), et physiques (fonction de la tension superficielle)

1.2.1.2 La couche Aqueuse

La couche aqueuse constitue la couche la plus épaisse du film lacrymal, avec une épaisseur moyenne de 7µm. Elle est faite à 98 % d'eau mais contient aussi des gaz dissous, des électrolytes, des hormones, des composés organiques et protéiques et des cellules desquamantes vivantes ou mortes. La sécrétion est assurée par les glandes lacrymales accessoires de Krause et de Wolfring pour la sécrétion de base (0,6 à 1,2 microlitre/min), et par la glande lacrymale principale pour la sécrétion réflexe. Son pH varie de 7,14 à 7,82 avec une pression osmotique de 305 milliosmoles/kg. La couche aqueuse joue un rôle anti-microbien essentiel grâce à son fort taux en lysozyme, bêta-lysines et lactoferrine, mais également à sa haute concentration en anticorps. Dans les conditions normales, 99 % des protéines lacrymales sont synthétisées dans la glande lacrymale principale, les 1 % restantes provenant du secteur vasculaire par filtration. Le film lacrymal contient aussi des produits biologiquement actifs comme l'EGF (epithelial growth factor) ou le TGF β (transforming growth factor) qui sont sécrétés par la glande lacrymale en réponse à une stimulation nerveuse [35]. Ces facteurs de croissance inhibent la prolifération cellulaire épithéliale, favorisent la différenciation cellulaire, stimulent la sécrétion de mucus et réduisent l'inflammation. Toute altération de la surface oculaire s'accompagne de modifications de la composition de la couche aqueuse comme une augmentation de la concentration des électrolytes, une diminution de celle en facteurs de croissance, ou l'apparition de cytokines pro-inflammatoires.

1.2.1.3 La couche Muqueuse

La couche de mucus est la plus profonde du film lacrymal.

L'épaisseur du mucus « pur » étalé en avant des cellules épithéliales varie de 0,05 μm sur la cornée à 0,1 μm sur la conjonctive. Le mucus est mélangé à la composante aqueuse des larmes pour constituer un gel de mucine qui rend hydrophile les membranes des cellules épithéliales conjonctivales et cornéennes naturellement hydrophobes [36]

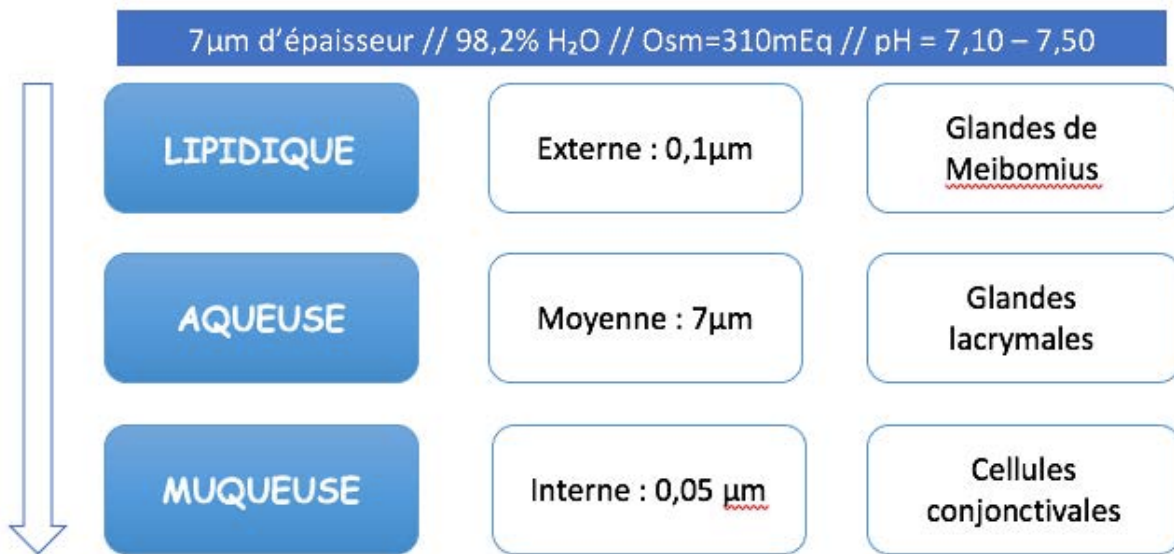


Figure 6 : Le film lacrymal

1.2.1.4 La Régulation du film lacrymal

La régulation nerveuse de la glande lacrymale comporte trois niveaux successifs :

- les nerfs sensitifs cornéens et conjonctivaux
- le système nerveux central
- les systèmes nerveux sympathique et parasympathique.

Cette stimulation agit au niveau des cellules acineuses et des canaux lacrymaux de la glande lacrymale en réponse à un stress.

La sécrétion des larmes est par ailleurs largement influencée par le statut hormonal des patients, notamment le statut androgénique. Les androgènes exercent leur effet tant sur la composante aqueuse que sur la composante lipidique.

L'étalement du film lacrymal et ses capacités à résister aux forces de cisaillement exercées lors du clignement sont indispensables pour prévenir l'évaporation des larmes et leur contamination par des facteurs extérieurs entre chaque battement des paupières.

La production des larmes dépend d'un arc nerveux qui permet d'assurer une bonne lubrification cornéo-conjonctivale avec une réponse adaptée à d'éventuels stimuli traumatiques de la surface oculaire : celle-ci envoie un influx nerveux au cerveau par le nerf trijumeau et un ordre de sécrétion est adressé en retour à la glande lacrymale. Les stimuli

émotionnels empruntent le même trajet. Une irritation liée à une évaporation excessive ou au port de lentilles de contact va donc entraîner une augmentation de la sécrétion lacrymale. Une diminution de la sécrétion aqueuse entraîne une hyperosmolarité lacrymale responsable à son tour de lésions épithéliales générant une réaction inflammatoire qui altère le film lacrymal et favorise ainsi son évaporation.

On peut décrire la boucle lacrymale réflexe comme la suivante : Un stimulus au niveau de la cornée envoie un signal nerveux sensitif au système nerveux central, qui transmet un signal nerveux sécréto-moteur à la glande lacrymale par l'intermédiaire des voies parasympathiques majoritairement et sympathique de façon plus secondaire. La production lacrymale induite protège la surface oculaire

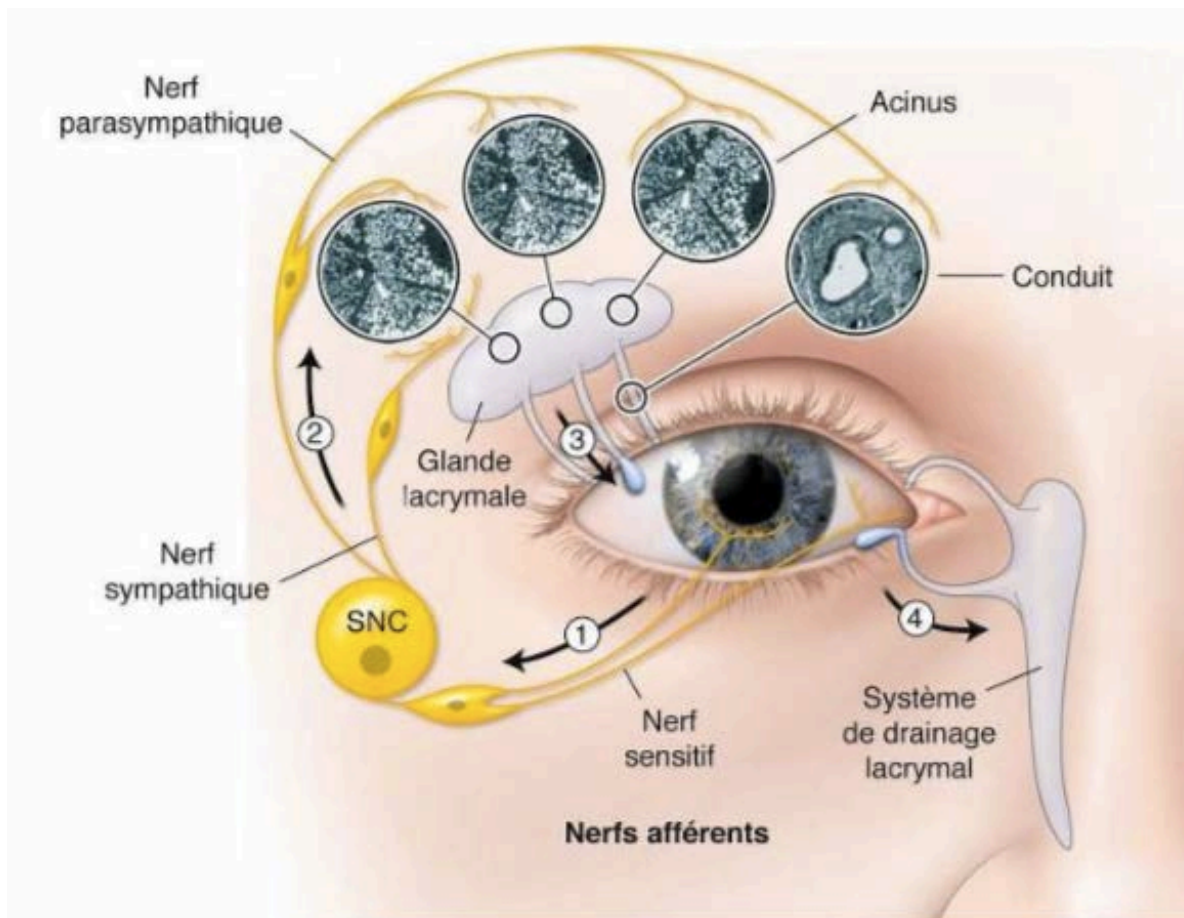


Figure 7 : Boucle lacrymale réflexe (d'après[37])

1.2.2 Théorie du cercle vicieux du Professeur BAUDOUILN

L'hyperosmolarité lacrymale, qu'elle soit consécutive à une instabilité ou à une hyposécrétion lacrymale, constitue le pivot central de la cascade des événements physiopathologiques entretenant le syndrome sec. Elle se définit comme une concentration accrue en particules osmotiquement actives dans les larmes

L'hyperosmolarité lacrymale est responsable d'une déshydratation des cellules épithéliales par diffusion osmotique de l'eau vers le film lacrymal, occasionnant une kératite. Au niveau conjonctival, elle entraîne une apoptose des cellules de la surface oculaire, notamment des cellules à mucus signe cytologique caractéristique de syndrome sec oculaire. La souffrance tissulaire génère une stimulation neurogène par arc réflexe, elle-même responsable d'une inflammation locale.

L'inflammation est le deuxième élément clé de la physiopathologie de l'œil sec. Elle est directement liée à l'environnement et à la stimulation nerveuse. De nombreux médiateurs pro-inflammatoires (cytokines pro-inflammatoires, TNF-alpha, interleukines, interférons gamma) sont libérés et les métalloprotéinases matricielles activées transforment les cytokines de la forme inactive en forme active. Cette inflammation cytotoxique majeure la perte en mucocyte ce qui aggrave l'instabilité lacrymale. On comprend donc que ces réactions en chaîne soient auto-entretenues et forment un premier cercle vicieux de la maladie, indépendant de la pathologie initiale.

Une deuxième boucle d'autostimulation faisant intervenir l'inflammation palpébrale et le dysfonctionnement meibomien, alimente en parallèle l'ensemble du processus physiopathogénique. L'instabilité et l'hyposécrétion lacrymale entraîne une modification de la flore microbienne au niveau conjonctival et palpébral, avec une production accrue des lipases et des toxines microbiennes, majorant alors l'inflammation palpébrale et meibomienne. Ces mêmes modifications du film lipidique aggravent l'instabilité lacrymale.

L'ensemble de ces éléments physiopathologiques forment un cercle vicieux et explique que la maladie soit auto-entretenu même si le facteur initial n'est plus présent.

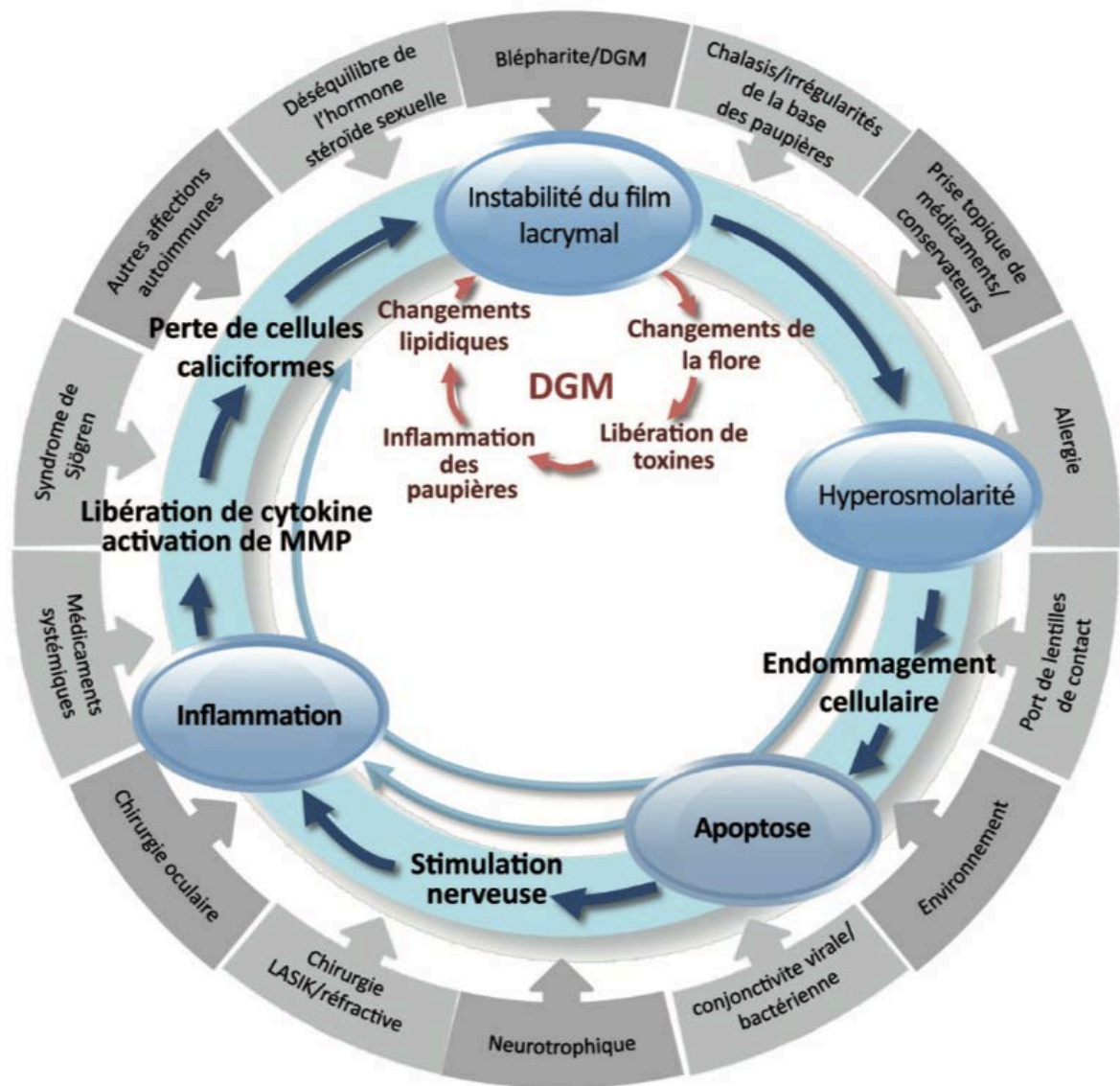


Figure 8 : Théorie du cercle vicieux au cours du syndrome de sécheresse oculaire proposé par le Professeur Baudouin (d'après [38])

Les facteurs de risque sont placés à l'extérieur du cercle tandis que les mécanismes pathologiques sont placés à l'intérieur. Les facteurs extérieurs peuvent être indépendants et sont une porte d'entrée dans le cercle vicieux dans lequel les différents mécanismes pathologiques vont s'enchaîner et ainsi amplifier le processus.

Le Professeur Baudouin rappelle l'importance de l'hyperosmolarité dans la cascade des mécanismes pathologiques s'enchaînant dans le syndrome sec oculaire. En effet, lorsque l'osmolarité des larmes excède celle des cellules épithéliales, il en résulte une réduction du volume cellulaire et une augmentation de la concentration des métabolites intracellulaires. Ce stress cellulaire peut ainsi conduire à l'apoptose des cellules et une inflammation locale avec le relargage de cytokines et l'activation de métalloprotéinases qui détruisent les cellules à mucus et entraînent une instabilité du film lacrymal, fermant ainsi le cercle vicieux[39]

1.3 Diagnostic

1.3.1 Signes cliniques et symptômes

Les symptômes sont peu typiques et surtout inconstants.

Ils varient considérablement d'un individu à l'autre, la plupart des symptômes subjectifs sont très peu spécifiques. Il existe une myriade de symptômes décrits par les patients.

En effet, il peut exister une sensation de sécheresse ou de grains de sable dans les yeux.

Mais encore une sensation de brûlures, de démangeaisons, picotements, fatigue oculaire, vision trouble, de photophobie, douleurs oculaires, larmoiements excessifs, un inconfort général.

De plus ces symptômes subjectifs ne sont pas forcément corrélés à l'importance des signes objectifs.

Les signes cliniques de sécheresse peuvent être :

une diminution de la stabilité du film lacrymal, un temps de rupture du film lacrymal plus rapide que la normale, un test au rose de bengale positif démontrant une atteinte de la conjonctive, une hyperhémie conjonctivale, un test de schirmer anormal montrant une diminution de la sécrétion lacrymale et d'autres signes possibles.

Table 1 : exemples de signes et symptômes de sécheresse oculaire

Symptômes	Signes
Sensation de grains de sable	Diminution de la stabilité du film lacrymal
Brûlure	Temps de rupture du film lacrymal bas
Démangeaisons	Rose bengale positif
Picotements	Schirmer anormal
Inconfort général	Kératite ponctuée superficielle
Vision trouble	Hyperhémie conjonctivale
Photophobie	
Douleurs oculaires	
Larmoiements	

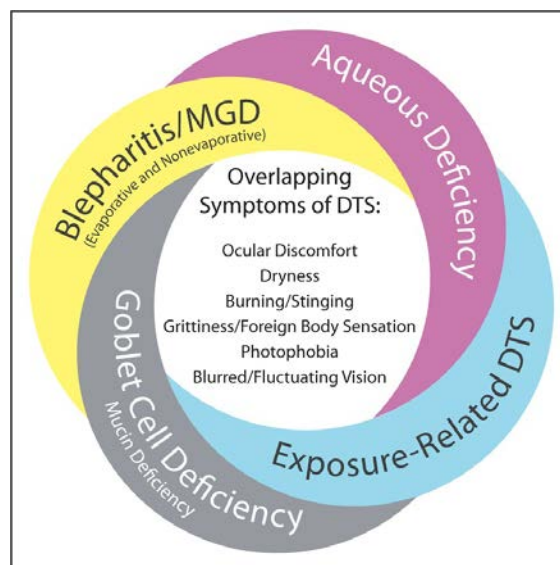


Figure 9 : symptôme de la sécheresse oculaire (d'après [40])

1.3.2 Outils d'évaluations

L'interrogatoire, complet et méthodique, éventuellement à l'aide de questionnaires, est un temps indispensable dans l'examen clinique des pathologies de la surface oculaire. Il est possible de profiter de ce temps pour réaliser une inspection générale du patient, en lumière ambiante (aspect de la peau du visage et état des paupières).

L'examen biomicroscopique de la surface de l'œil permet à la fois le diagnostic positif et l'estimation du niveau de gravité.

L'instillation de fluorescéine donne des indications sur la gravité et les mécanismes pathogéniques des atteintes épithéliales, et permet d'estimer la stabilité des larmes.

L'examen des paupières est un complément indispensable de l'examen clinique, car les dysfonctionnements des glandes de Meibomius sont très fréquents dans les pathologies de la surface oculaire.

Les tests de production lacrymale (test de Schirmer I surtout) et la mesure de la sensibilité cornéenne restent des examens d'actualité, notamment dans les formes sévères.

On peut distinguer quatre étapes dans cet examen clinique : l'interrogatoire, l'inspection, l'examen à la lampe à fente et les tests des fonctions lacrymales.

Table 2 : séquence diagnostique proposée par le comité international sur l'oeil sec (DEWS 2007)

Histoire clinique
Questionnaire sur les symptômes de sécheresse oculaire ressentis par le patient
Temps de rupture du film lacrymal
Intensité de fixation de la fluorescéine
Test de Schirmer de type I
Etude de la morphologie des paupières et des glandes de meibomius
Etude des sécrétions meibomiennes

1.3.2.1 Score d'Oxford

La recherche et la quantification d'une kératite ponctuée superficielle (ou dommage épithélial cornéen) fait partie des éléments clés d'évaluation de la sévérité de la sécheresse oculaire. Elle est réalisée, en pratique clinique, par l'instillation de fluorescéine. Il existe un score très important qui permet la quantification de la kératite.

Le score d'Oxford est adapté à la sécheresse oculaire [41] et a pour principe de coter l'atteinte de la surface oculaire dans sa globalité.

Ainsi, l'on quantifie la sévérité de l'atteinte de la surface oculaire en 6 stades (grade 0 : 1 spot fluo-positif ou pas de prise de fluorescéine ; puis la prise de fluorescéine est croissante du grade 1 au grade 5).

Ce score est intéressant à déterminer lors du bilan initial mais aussi lors du suivi afin d'évaluer l'évolution de la sécheresse oculaire et de déterminer l'efficacité des thérapeutiques.

Le score d'Oxford permet de quantifier également les défauts conjonctivaux.

La coloration de la conjonctive à la fluorescéine est encore mieux analysée en utilisant un filtre jaune. Ainsi, la souffrance conjonctivale est aussi importante que la souffrance cornéenne, non pas pour l'évaluation du pronostic visuel mais pour l'étude de la sévérité de la sécheresse.


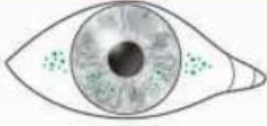
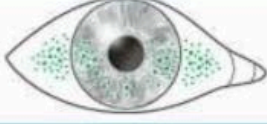
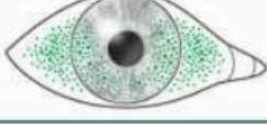

Panel	Grade	Critère
A : 1 spot 	0	Égal ou inférieur au panel A
B : 10 spots 	I	Égal ou inférieur au panel B, supérieur à A
C : 32 spots 	II	Égal ou inférieur au panel C, supérieur à B
D : 100 spots 	III	Égal ou inférieur au panel D, supérieur à C
E : 316 spots 	IV	Égal ou inférieur au panel E, supérieur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

Figure 10 : score d'Oxford (d'après [41])

1.3.2.2 Les Questionnaires

Les questionnaires sont un complément utile de l'interrogatoire classique.

Ils ont d'abord été développés à des fins de recherche clinique, mais ils sont désormais souvent utilisés en pratique quotidienne car ils permettent d'avoir une idée rapide sur la variété et la gravité ressentie des symptômes.

L'OSDI est devenu le questionnaire le plus utilisé dans la sécheresse oculaire en raison de son aspect pratique, au prix cependant d'une certaine simplification de l'analyse qu'on peut en faire [42]

Ce test explore la qualité de vie et de vue sur 12 items repartis en trois parties (*Annexe 1*) : symptômes visuels (cinq questions), limitation des activités liées à la vision (quatre questions) et difficulté d'adaptation à des situations environnementales (trois questions).

Pour chaque question, le patient doit répondre sur la fréquence de la gêne ressentie, de « jamais » à « tout le temps ». Après calcul, on obtient un score compris entre 0 et 100.

De façon consensuelle, on considère que le syndrome de sécheresse est patent quand le score est de 18 ou plus, et qu'il s'agit d'une atteinte sévère au-delà de 33 à 35.

Une variation de 5 à 7 points d'OSDI est cliniquement significative pour les sécheresses oculaires minimales à modérées, tandis que cette valeur se situe entre 7 et 13 points chez les patients souffrant d'une sécheresse oculaire sévère [43]

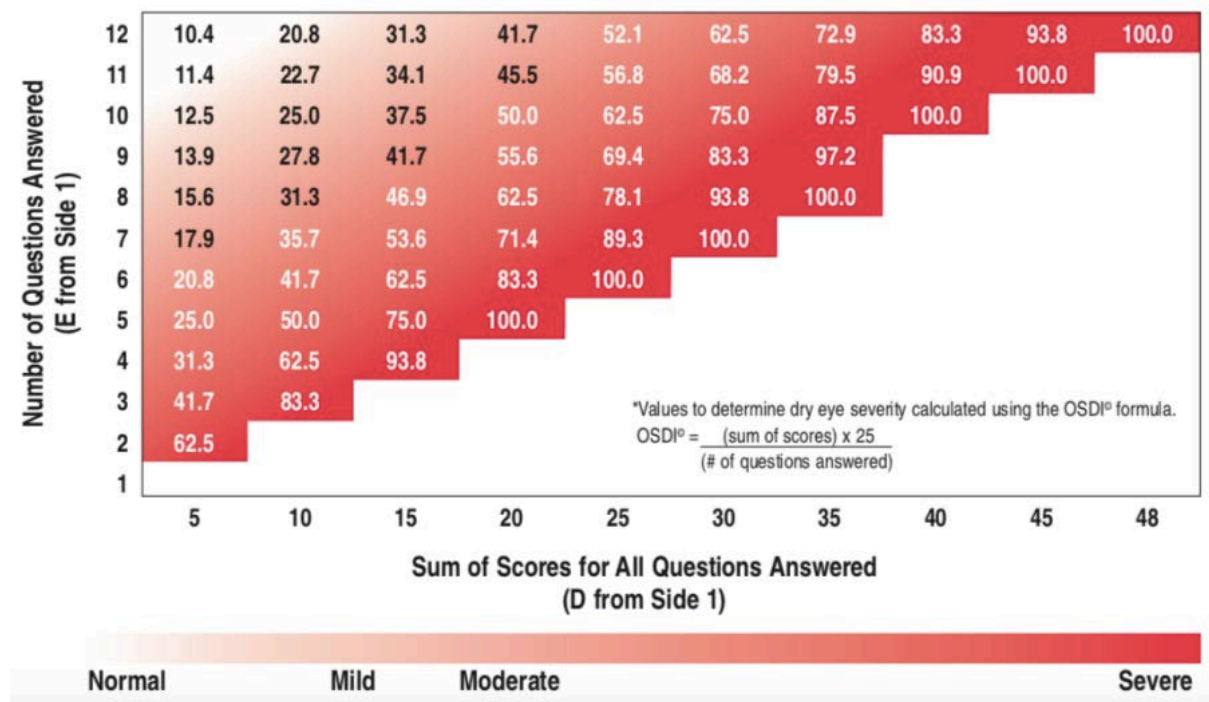


Figure 11 : Sévérité de la sécheresse en fonction du résultat OSDI (d'après[1])

D'autres questionnaires sont aussi largement utilisés en recherche clinique, car ils apportent d'autres informations utiles à la compréhension de l'efficacité d'une nouvelle thérapeutique potentielle. Pour exemple, on peut citer le *dry eye questionnaire* (DEQ) proposant 21 items sur la prévalence, la fréquence, la sévérité et le degré de la gêne occasionnée par les symptômes [44]

1.3.2.3 Test de Schirmer

Il s'agit d'un test quantitatif de la sécrétion lacrymale globale, à la fois basale et réflexe [45]. Il utilise une bandelette de papier filtre mesurant 35 mm de long et 5 mm de large, qui doit être placée délicatement (sans toucher la cornée, pour ne pas fausser les résultats) à la jonction du 1/3 externe et des 2/3 internes du cul-de-sac conjonctival inférieur.

Selon les auteurs, le test doit être réalisé les yeux ouverts [46] ou fermés [47], ou encore indifféremment entre les deux positions .

Des études suggèrent que les valeurs obtenues les yeux fermés sont plus basses [48] et cette solution est d'ailleurs plus confortable pour le patient. Par ailleurs, cela évite d'avoir à définir la position du regard à maintenir, dont on sait qu'elle peut aussi influencer les résultats par le biais de l'évaporation plus ou moins grande selon l'ouverture de la fente palpébrale.

Par définition, le test de Schirmer est pratiqué sans anesthésie locale, et le test doit durer 5 minutes.

La valeur de 5 mm à 5 minutes est la valeur pathologique la plus souvent retenue.

Le DEWS,[49] en 2007, considère aussi qu'une valeur inférieure ou égale à 5 mm est un bon indice de sécheresse oculaire. D'autres publications ont retenu la valeur de 10 mm, par essence plus sensible mais moins spécifique.

Quoi qu'il en soit, le réel intérêt clinique reste discuté par certains auteurs [50] car même le seuil à 5 mm, pourtant apparemment bas, n'a qu'une sensibilité médiocre (de 25 à 83 % selon les auteurs) pour une spécificité somme toute satisfaisante (environ 90 %).

Le réel souci posé par le test de Schirmer I tient aux conditions techniques, puisque la bandelette peut être plus ou moins imbibée d'emblée selon le volume de la rivière lacrymale et la qualité de la sensibilité cornéenne, quand il ne s'agit pas tout simplement d'une imbibition par des larmes artificielles, voire des collyres utilisés pour l'examen précédent. Toutes ces données expliquent le manque de reproductibilité de ce test [51] certes moindre dans les sécheresses oculaires par insuffisance aqueuse, de grade modéré à sévère . Une des astuces pour optimiser l'apport clinique de ce test est de le réaliser à distance du reste de l'examen, en ayant pris le soin d'expliquer le principe au patient pour éviter toute réaction de surprise qui fausserait les résultats.

Dans ces conditions, le Schirmer reste un test qu'il convient de pratiquer au moins une fois dans la prise en charge d'un patient souffrant de sécheresse oculaire.

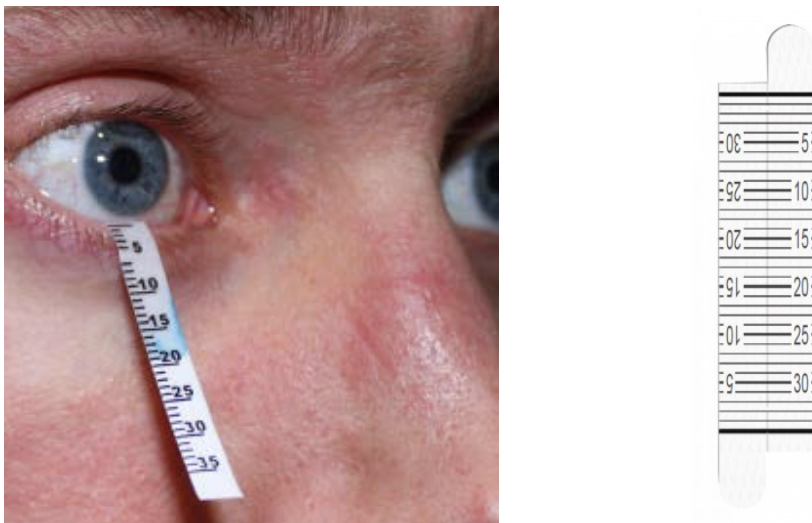


Figure 12 : test de Schirmer

1.3.2.4 Break Up Time (BUT)

La mesure du temps de rupture du film lacrymal est un temps essentiel de l'examen d'une sécheresse oculaire [52]. Ce test, réalisé à la lampe à fente à grossissement $\times 10$ en gardant l'intensité de l'illumination de fond constante après instillation de fluorescéine, permet d'évaluer la stabilité du film lacrymal.

Le BUT est normalement supérieur à 12 secondes ; il est considéré comme anormal en dessous de 10 secondes [52] Les valeurs inférieures à 5 secondes suggèrent fortement une sécheresse oculaire par instabilité lacrymale.

Il s'agit d'un test standardisé. Après instillation de la fluorescéine à 0,5 ou 2 % sans conservateur sur la conjonctive bulbaire, le patient doit cligner naturellement plusieurs fois sans contracter, afin d'imprégner la fluorescéine sur l'ensemble de la surface oculaire de manière homogène. Le patient doit fixer devant lui sans cligner, tant qu'il ne ressent pas de souffrance l'obligeant à cligner. On peut alors enregistrer le temps entre le dernier clignement complet et l'apparition du premier développement micellaire. On retiendra la moyenne sur trois mesures. Si le patient ne peut pas s'empêcher de cligner au bout de quelques secondes, ce temps est considéré comme un témoin du BUT.

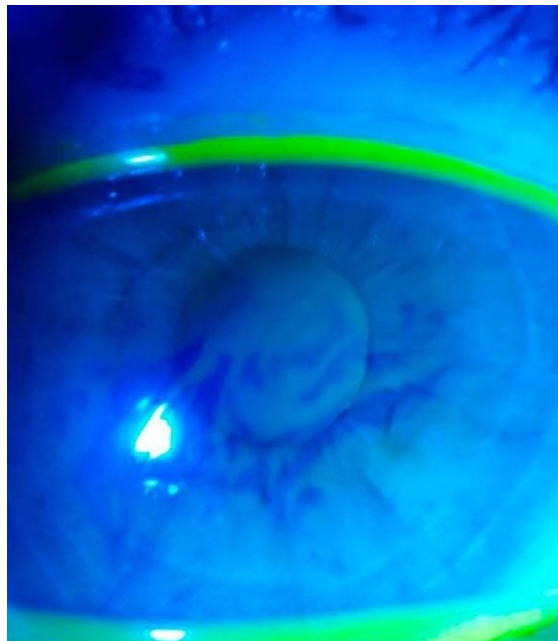


Figure 13 : image en lampe à fente du film lacrymal pour le BUT

2 Principales étiologies étudiées

2.1 Graft Versus Host Disease (GVH)

La maladie du greffon contre l'hôte résulte d'un conflit immunitaire provoqué par des cellules immunocompétentes résiduelles provenant des cellules souches hématopoïétiques allogéniques du donneur. La complication oculaire essentielle est la sécheresse oculaire survenant au stade chronique de la maladie.

Elle peut perturber très sévèrement le confort oculaire et la qualité de vie du patient, et être responsable de complications cornéennes parfois cécitantes. Le traitement de cette sécheresse oculaire est souvent maximal avec la nécessité d'un traitement chronique et puissant. Les complications oculaires sont fréquentes et parfois graves. Elles sont redoutées, car elles altèrent très souvent et significativement la qualité de vie des patients.

L'incidence du GVH oculaire est élevée, la maladie survenant avec un degré variable dans la moitié des cas après transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Le pronostic de la maladie est très sévère, de nombreux patients décédant soit de complications de la maladie, soit des effets secondaires de la chimiothérapie immunosuppressive.

La complication oculaire qui caractérise la GVH oculaire aiguë est la conjonctivite. Elle survient 2 semaines après le début de la maladie. Elle serait de mauvais pronostic avec 90 % de mortalité si elle s'accompagne de chémosis, d'exsudation sérosanguine, de pseudo-membranes et/ou de désépithélialisation cornéenne. Douze pour cent des patients avec GVH aiguë développent une conjonctivite de ce type.[53]

Les signes oculaires chroniques sont en rapport avec l'atteinte de la conjonctive et de la glande lacrymale. Onze pour cent des patients développent une conjonctivite chronique qui peut se compliquer de fibrose comme dans la pemphigoïde cicatricielle [53]. La conjonctivite s'accompagne souvent d'une atteinte systémique. Des donneurs allergiques peuvent aussi transmettre des allergies oculaires [54]

Des lésions palpébrales sont possibles à type de poliose, madarose, lagophtalmie et entropion. L'atteinte inflammatoire des glandes lacrymales survient au cours de la GVH aiguë et chronique. Elle est responsable d'une sécheresse oculaire quasi irréversible qui est aggravée par une éventuelle fibrose conjonctivale. Sa survenue précoce est un facteur de mauvais pronostic visuel car la sécheresse oculaire est souvent majeure et les complications cornéennes inévitables et sévères : kératite filamenteuse, KPS, ulcères cornéens, fonte cornéenne aboutissant à la perforation.

Environ la moitié des patients avec GVH chronique développent une sécheresse oculaire similaire à celle du SGS.

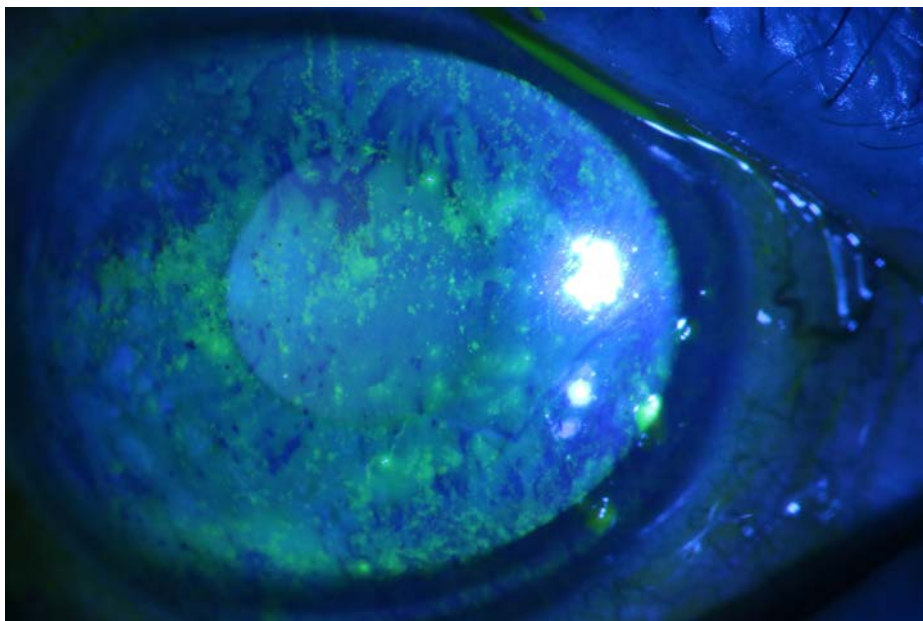


Figure 14 : kératite filamenteuse patient atteint de GVH oculaire

2.2 Kératoconjonctivite vernale

2.2.1 Épidémiologie

La kératoconjonctivite vernale est une maladie inflammatoire chronique de la surface oculaire, relativement rare, qui touche l'enfant et le jeune adulte.

Elle est bilatérale, sévère et présente dans la plupart des cas des récurrences saisonnières.

La KCV constitue une atteinte oculaire de type allergique pouvant induire des complications visuelles majeures, dont l'exacte physiopathologie reste à ce jour n'est pas certaine.[55]

Sa prise en charge thérapeutique se doit d'être multidisciplinaire, alliant la vigilance de l'ophtalmologiste et le bilan minutieux de l'allergologue.

La KCV est une maladie rare en Europe de l'Ouest où son incidence est évaluée à 3,2 sur 10 000 habitants [56]. La maladie affecte les enfants avant l'âge de 10 ans dans la majorité des cas, avec une prédominance pour le sexe masculin et un sex-ratio qui varie entre 2 et 4 avant l'âge de 20 ans [57] Après cet âge, les filles et les garçons sont également affectés [57]. La maladie disparaît le plus souvent à la puberté, mais persiste dans 10 % des cas après l'âge de 20 ans, suggérant une transformation en kératoconjonctivite atopique.

La KCV évolue classiquement par poussée sur un fond chronique. Dans les pays occidentaux tempérés, la majorité des KCV connaissent une recrudescence saisonnière aux beaux jours, de février–mars à septembre–octobre [58] Une forme saisonnière peut devenir perannuelle au fil du temps [58]. La forme perannuelle est cependant plus fréquente dans les pays chauds.

2.2.2 Symptômes

Les symptômes sont maximums le matin majoritairement, rendant le réveil de l'enfant difficile et redouté. La photophobie intense s'oppose à l'ouverture des yeux du matin, qui est souvent associée à d'importantes sécrétions épaisses. Un rituel matinal devient indispensable dans la majorité des cas pour nettoyer les sécrétions oculaires dans un premier temps avant de pouvoir ouvrir les yeux dans l'obscurité avant l'exposition à la lumière.

Des sensations de prurit intense sont les manifestations fonctionnelles les plus fréquentes, exacerbées par le frottement des paupières. Les enfants se plaignent aussi de sensations de brûlure, douleur, présence d'un corps étranger et d'un larmoiement [56]. L'intensité de ces signes fonctionnels est influencée par l'intensité de la chaleur et l'ensoleillement, stimuli de poussée inflammatoire de la surface oculaire non spécifiques.

2.2.3 L'examen clinique

L'examen clinique évalue la surface oculaire et retrouve des signes spécifiques essentiellement au niveau de la conjonctive et de la cornée, alors que le bord libre et la peau des paupières sont épargnés dans la KCV. Les atteintes de la conjonctive palpébrale et/ou limbiques permettent un diagnostic clinique sans réelle difficulté.

L'atteinte est presque toujours bilatérale, mais il peut exister des formes strictement unilatérales. Les trois formes cliniques classiques sont les suivantes :

2.2.3.1 Forme palpébrale

La forme palpébrale, majoritaire dans les pays tempérés. Elle est caractérisée par la présence de papilles géantes (> 1 mm de diamètre), au niveau de la conjonctive palpébrale supérieure, visibles qu'après éversion de la paupière supérieure (rarement présentes sur la paupière inférieure)

Ce geste d'éversion de la paupière supérieure reste donc indispensable pour pouvoir poser le diagnostic et est parfois de réalisation délicate chez le jeune l'enfant. L'examen des papilles géantes permet également de suivre l'évolution de l'inflammation au fil du temps. Les papilles géantes prennent l'aspect de bourgeons très charnus sessiles centrés sur des vaisseaux, aplatis, pouvant réaliser une véritable conjonctivite pavimenteuse. Des sécrétions épaisses et filandreuses sont retrouvées entre les papilles. Avec le temps et après plusieurs années d'évolution, les papilles géantes rétrécissent progressivement en taille et laissent place à une fibrose conjonctivale [58]. Les conjonctives palpébrales peuvent également être le siège de nombreuses papilles plus petites, et plus rarement de follicules.



Figure 15 : photo en LAF de papilles géantes d'une KCV sévère

2.2.3.2 La forme limbique

Il s'agit de la forme la plus fréquente en Afrique (dénommée limboconjonctivite endémique tropicale), dans le pourtour méditerranéen et en Amérique du Sud [59]. L'atteinte limbique caractérise la forme limbique de la KCV, avec un aspect de bourrelets limbiques siégeant majoritairement en supérieur, mais pouvant occuper un ou plusieurs quadrants horaires et parfois devenir circonférentiels. Il existe aussi fréquemment une pigmentation périlimbique caractéristique qui est pour certains un marqueur spécifique de la maladie chez des patients pigmentés. Les bourrelets limbiques inflammatoires sont d'aspect gélatineux, blanchâtres mais peu hyperhémiques en leur centre du fait de l'œdème et cernés par une hyperhémie périphérique.

Ils peuvent parfois empiéter sur la cornée et devenir très hypertrophiques, prenant un aspect pseudo-tumoral. Lors des poussées, ils se recouvrent souvent de grains de Trantas qui ont l'aspect de grains de semoule, jaunâtres, très superficiels.

Ces lésions quasi pathognomoniques de KCV correspondent à des amas de polynucléaires éosinophiles. Avec le temps, les bourrelets limbiques prennent une forme cicatricielle de fibrose kystique du limbe. La forme du mélanoderme, appelée également limboconjonctivite endémique tropicale, se caractérise par des poussées inflammatoires plus sévères et plus souvent rebelles aux traitements [60]. La maladie évolue également plus longtemps, disparaissant plutôt après 20 ans. Les poussées successives d'inflammation limbique peuvent laisser place à un pannus fibrovasculaire et à une insuffisance en cellules souches limbiques prédominant en supérieur. Le pannus progresse de façon centripète avec les poussées et peut alors menacer la vision s'il atteint l'axe optique [60].

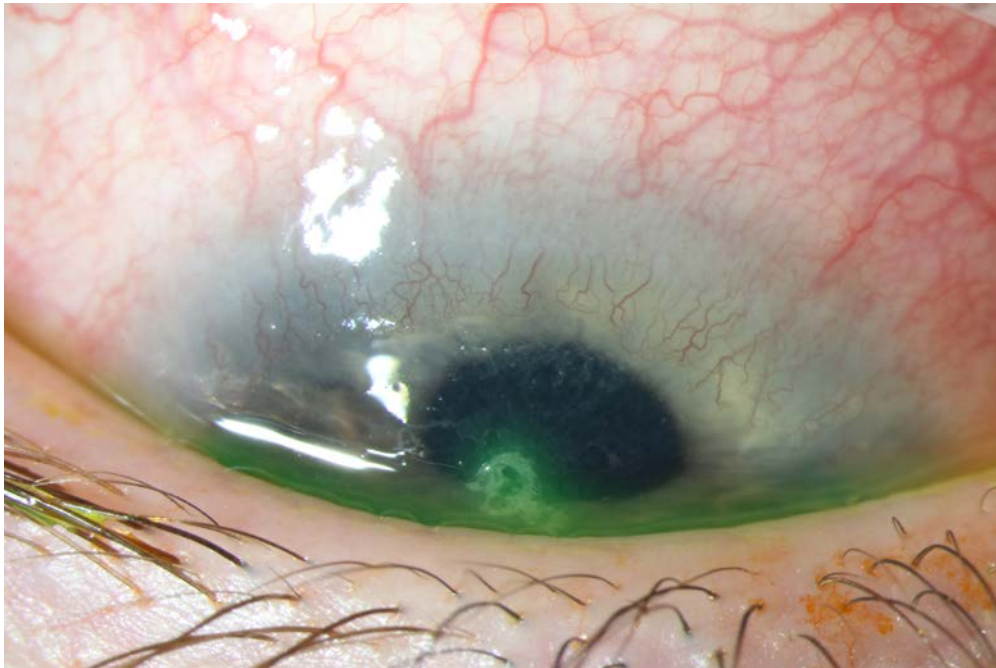


Figure 16 : photo en LAF d'une forme limbique de KCV sévère

2.2.3.3 Forme mixte

– la forme mixte : elle associe les caractéristiques des deux formes précédentes.

2.2.4 Complications

Les atteintes cornéennes constituent un élément de sévérité de la KCV, elles surviennent au cours des poussées inflammatoires, sont extrêmement fréquentes pouvant concerner jusqu'à 50 % des patients [57]. Elles nécessitent une surveillance régulière de l'enfant tout au long de la période d'exacerbation, et sous-entendent une prise en charge spécifique de ces enfants avec un accès prioritaire chez leur ophtalmologiste. La photophobie majeure et le larmoiement doivent faire redouter une atteinte cornéenne et pousser la famille à consulter le spécialiste.

Les atteintes cornéennes peuvent prendre plusieurs formes d'une simple kératite à l'ulcère cornéen compliqué d'une plaque vernale. La kératite est le plus souvent de siège supérieur ou central, ponctuée superficielle modérée, mais peut se densifier et s'étendre en taille si l'inflammation de la surface oculaire n'est pas contrôlée

La kératite peut devenir confluyente et évoluer vers un ulcère cornéen dénommé ulcère vernal. La forme et la taille de cet ulcère vernal sont variables – ovale ou en bouclier, à l'emporte-

pièce –, superficiel le plus souvent, et siégeant classiquement à la jonction tiers supérieur–tiers moyen .

Dans 10 % des cas, l'atteinte oculaire persiste après l'âge de 20 ans, avec une transformation possible en kératoconjonctivite atopique .[58]

2.3 Gougerot-Sjögren

Maladie inflammatoire auto-immune chronique ciblant les glandes exocrines, le GS est la plus fréquente des maladies inflammatoires rhumatoïdes, avec une prévalence allant jusqu'à 4,8 % en fonction des études [61]. Il s'agit d'une maladie systémique auto-immune classée dans les maladies rares. Sa prévalence est estimée entre 1/1000 et 1/10000

Les femmes sont plus souvent atteintes avec un ratio de neuf pour un. Le pic de fréquence se situe autour de 50 ans. Mais la maladie peut se déclarer à tout âge.

Les causes de la maladie sont encore incertaines, avec de probables origines génétiques, environnementales et hormonales. Il n'y aurait pas de distribution géographique de la maladie [62]

Les glandes lacrymales et salivaires sont infiltrées par des lymphocytes T, entraînant une réduction du flux lacrymal en raison de la destruction inflammatoire des acini et des conduits excréteurs.

L'hyposécrétion résultant de la destruction des glandes explique le tableau clinique typique de xérophtalmie et de xérostomie présenté par ces patients. L'infiltrat lymphocytaire de ces épithéliums va se traduire cliniquement par un syndrome sec

Le GS peut être isolé, on parle alors de syndrome primaire , ou bien associé à une connectivite entrant dans le cadre d'un syndrome dit secondaire. Chez environ un tiers des patients, le GS se complique d'atteintes systémiques pouvant toucher les articulations, la peau, les poumons, les reins, le système nerveux central ou périphérique, les organes lymphoïdes avec un sur-risque de lymphome B

Des auto-anticorps sont présents, dans la majorité des cas anti-SSA et anti-SSB pour le syndrome primaire, mais également le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps antinucléaires en cas de syndrome secondaire.

Les critères diagnostiques établis en 2002 par *l'American European Consensus Group* (AECG) ont été révisés en 2012 par la *Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance* (SICCA) [63], où 2 critères sur 3 permettent de poser le diagnostic.

Les critères de classification les plus récents ont été développés en 2016 par l'EULAR et l'ACR et sont pondérés. Selon ces critères, le diagnostic de GS repose sur la présence d'une anomalie immunologique objective : soit des anticorps anti-SSA (uniquement Ro60 et pas Ro52 ; et pas de prise en compte des anti-SSB), soit une biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) avec un infiltrat lymphocytaire évalué par un focus score supérieur ou égal à 1. Un focus score à 1 correspond à la présence d'un amas constitué de 50 lymphocytes sur 4 mm² de glandes examinées ; un score de Chisholm supérieur ou égal à 3 est l'équivalent d'un focus score supérieur ou égal à 1. Ces critères sont présentés dans le tableau ci-dessous.

2016 ACR/EULAR criteria	
	Weight
1. Labial salivary gland with focal lymphocytic sialadenitis and focus score of ≥ 1 foci/4 mm ²	3
2. Anti-SSA/Ro-positive	3
3. Ocular Staining Score ≥ 5 (or van Bijsterveld score ≥ 4) in at least one eye	1
4. Schirmer's test ≤ 5 mm/5 min in at least one eye	1
5. Unstimulated whole saliva flow rate ≤ 0.1 mL/min	1

Applies to any individual

- who meets the inclusion criteria^b with at least one symptom of ocular or oral dryness or ESSDAI ≥ 1
- does not have any of the conditions listed as exclusion criteria^c
- and has a score of ≥ 4 when the weights from the 5 criteria items are summed

Figure 17 : Critère ACR/EULAR 2016 du Gougerot-Sjogren (d'après[64])

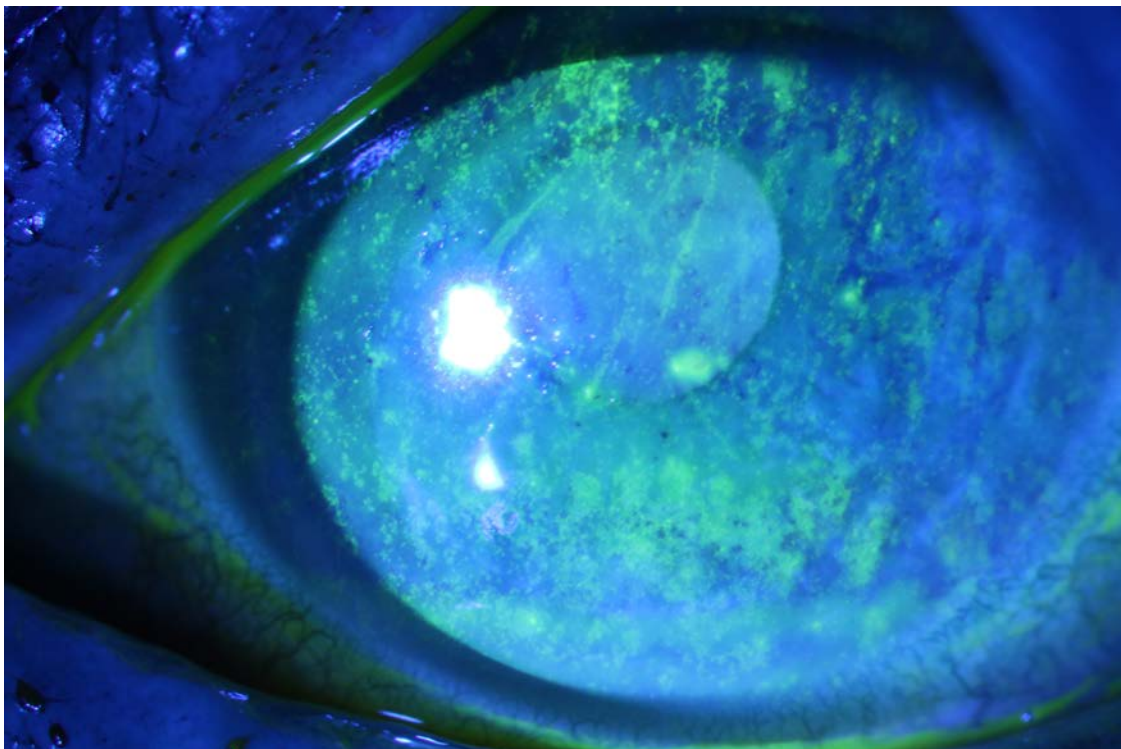


Figure 18 : photo en LAF d'une KPS sévère dans le cadre d'un syndrome de Gougerot Sjogren

3 Traitements

3.1 Mesures hygiéno-diététiques

La sécheresse oculaire est une pathologie très sensible à l'environnement, il est nécessaire de proposer des mesures d'adaptation de l'environnement. On peut proposer aux patients une réduction du travail sur écran notamment si celui-ci est supérieur à sept heures par jour avec des pauses régulières car le clignement est diminué lors du travail sur écran.

On explique également aux patients, d'éviter les environnements secs et climatisés, les pollutions intérieures ou extérieures, les environnements toxiques (tabac). D'autres mesures adjuvantes sont potentiellement utiles, par exemple, arrêter si possible les médicaments favorisant la sécheresse oculaire.

Concernant l'alimentation, une alimentation équilibrée riche en acides gras polyinsaturés oméga 3 pourrait être utile.

Enfin, la dimension psychologique est indispensable à prendre en compte : il est nécessaire d'avoir une écoute attentive de leur ressenti et il faut expliquer aux patients qu'il existe de nombreux traitements pour faire face à leur pathologie, et avoir une attitude de réassurance.

3.2 Les substituts lacrymaux

Les substituts lacrymaux (SL) constituent le traitement de première ligne de la sécheresse oculaire ; ils sont également des adjuvants indispensables pour la prise en charge de l'ensemble des pathologies de la surface oculaire (PSO).

Ils ont pour objectif d'augmenter le volume des larmes, de diminuer l'osmolarité lacrymale, et de lubrifier la surface oculaire et ainsi de la protéger de la dessiccation. Ils exercent également une fonction de dilution sur les allergènes et les médiateurs de l'inflammation. S'ils permettent une amélioration des symptômes et des signes des PSO, leur effet n'est le plus souvent que suspensif [65] Il existe une grande diversité de SL qui contiennent différents agents pharmacologiques augmentant leur pouvoir lubrifiant, leur viscosité, leur rémanence et leur adhésion à la surface oculaire.

Généralement, les SL sont des solutions iso- ou hypotoniques tamponnées contenant à des concentrations variables des émoullissants, des agents de viscosité, des électrolytes et parfois d'autres composés (lipides, surfactants, composés osmorégulateurs, sécrétagogues, etc.).

Historiquement, ils se présentaient sous la forme de flacons multidoses conservés, mais les unidoses ou les systèmes multidoses sans conservateurs sont de plus en plus courants.

L'analyse sémiologique, la recherche de l'étiologie et des mécanismes impliqués devant toute PSO sont primordiales pour déterminer la meilleure approche thérapeutique en termes de traitements étiologiques, mais aussi de SL.

3.2.1 Substitution de la couche aqueuse

La substitution de la couche aqueuse du film lacrymal repose sur l'apport d'eau. Cette eau peut être délivrée directement (sérum physiologique) ou dans des pièges à eau, sous forme de gels plus ou moins épais, de façon à augmenter le temps de rémanence et la quantité d'eau apportée (méthylcellulose et dérivés, carbomères, acide hyaluronique). Ces derniers sont en général des polymères dont la viscosité augmente avec leur concentration et leur poids moléculaire. Une rémanence élevée permet une fréquence d'instillation faible. La viscosité est un des paramètres importants d'un substitut lacrymal, qui détermine la rémanence : plus le

produit est visqueux, plus son temps de séjour sur la surface oculaire sera long. Une haute viscosité sera également plus souvent associée à un flou visuel transitoire et à une sensation de « larmes grasses » parfois mal tolérée par les patients. Avec d'autres produits visqueux, une cristallisation peut se produire sur le bord palpébral, facteur de mauvaise tolérance. La viscosité détermine également la résistance à l'étalement des larmes lors du clignement. Plus le produit est visqueux, moins il s'étale bien. Cependant, certains substituts lacrymaux ont des propriétés dites non newtoniennes qui compensent ce phénomène : leur viscosité varie en fonction de la pression exercée sur le produit (acide hyaluronique, carbomères). Lors du clignement, la viscosité diminue, favorisant ainsi l'étalement des larmes, puis, lorsque les paupières restent ouvertes, la viscosité augmente à nouveau pour une meilleure stabilité.

3.2.2 Substitution de la couche muqueuse

La couche muqueuse est la couche profonde des larmes au contact avec les cellules épithéliales cornéo-conjonctivales. Elle permet l'adhésion du film lacrymal sur la surface oculaire, facteur majeur de stabilité lacrymale. Certains substituts lacrymaux ont des propriétés muco-mimétiques, se traduisant par une adhésivité accrue du substitut sur la surface et une meilleure stabilité (carbomères, acide hyaluronique, HP-Guar). Ils se caractérisent par une amélioration du BUT et une rémanence importante. On les proposera en particulier en cas d'instabilité lacrymale importante ou en cas de besoin d'un effet prolongé.

3.2.3 Substitution de la couche lipidique

La couche lipidique est la couche superficielle des larmes, sécrétées par les glandes de Meibomius palpébrales. Son anomalie résulte en une sécheresse évaporative, avec instabilité lacrymale. L'apport de lipides est une stratégie assez récente, visant à substituer la couche lipidique. Cependant, recréer à l'identique cette couche est difficile car sa structure est, en effet, composée de lipides hydrophobes, mais aussi de lipides hydrophobes et hydrophiles (essentiellement phospholipides) réalisant une couche d'interface entre les lipides hydrophobes et la couche aqueuse. Les solutions proposées actuellement peuvent utiliser des lipides hydrophobes seuls, parfois associés à des phospholipides, des émulsions ou des liposomes. Ces molécules seront proposées en particulier en cas de dysfonctionnement meibomien, mais également en cas d'instabilité lacrymale.

3.2.4 Les Produits

3.2.4.1 Les dérivés du sérum physiologique

Les dérivés du sérum physiologique, ou solutions salines, développés dès les années 1940, sont toujours largement utilisés.

Leur efficacité dans la sécheresse oculaire est bien démontrée, ce qui rend d'ailleurs parfois difficiles les études d'efficacité des nouveaux traitements topiques de la sécheresse oculaire, car ils ne peuvent pas être considérés comme un « placebo ». Ils sont également utiles pour rincer les yeux et diminuer la concentration des allergènes dans les pathologies allergiques de la surface oculaire [66]. Dans ce cadre, ils seront volontiers refroidis (en les plaçant au réfrigérateur) pour apporter un plus grand soulagement. Enfin, ils aident également à nettoyer les sécrétions des conjonctivites et kératoconjunctivites infectieuses.

Table 3 : Solutions fluides et salines (d'après Vidal 2022)

NOM	PRESENTATION	PRINCIPE ACTIF	CONSERVATEUR	FABRICANT
Larmabak®	Flacon 10ml	Chlorure de sodium 0,9%	Non	Théa
Larmes artificielles Martinet	Facon 10ml Ou unidose	Chlorure de sodium 1,4%	Benzalkonium	Théofarma
Unilarm®	Unidose	Chlorure de sodium 0,9%	Non	Europhta
Phylarm®	Unidose	Chlorure de sodium 0,9%	Non	Pharmaceutical

3.2.4.2 Les polymères de vinyle

Les polymères de vinyle sont des solutions de faible viscosité ayant comme avantage d'augmenter la stabilité du film lacrymal en abaissant la tension de surface de l'eau et en réduisant la tension de l'interface eau-huile. La rémanence est inférieure à celle des SL plus visqueux (comme les carbomères, les dérivés cellulosiques ou les collyres d'acide hyaluronique) mais leur impact sur la vision est négligeable (très peu de flou visuel) [67] Les molécules les plus utilisées sont l'acide polyvinylique (PVA) et la polyvinylpyrrolidone (plus couramment dénommée povidone, polyvidone ou PVP)

Les polymères de vinyle constituent un traitement de première intention dans la sécheresse oculaire et sont réservés au cas de sévérité légère à modérée. Ils sont également utilisés en association avec des substituts lacrymaux de plus haute viscosité pour les cas plus sévères.

Table 4 : Polymères de vinyle (d'après Vidal 2022)

NOM	PRESENTATION	PRINCIPE ACTIF	CONSERVATEUR	FABRICANT
Dulcilarmes®	Flacon 10ml	Povidone 1,5%	Cétimide	Horus Pharma
Fluidabak®	Flacon 10ml	Povidone 1,5%	Non	Théa
Nutrivisc®	Flacon 10ml	Povidone 5%	Benzalkonium	Alcon
Nutrivisc®	Unidose	Povidone 5%	Non	Alcon
Unifluid®	Unidose	Povidone 1,5%	Non	Théa
Refresh®	Unidose	Alcool polyvinylique + Povidone	Non	Allergan

3.2.4.3 Dérivés cellulosiques

Les polymères de méthylcellulose sont utilisés comme SL depuis près de 40 ans pour leur forte viscosité et leur pouvoir de rétention hydrique élevé.

Actuellement, l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC ou encore hypromellose) et la carboxyméthylcellulose (CMC ou carmellose) sont les plus utilisées. La viscosité des dérivés cellulosiques varie selon le principe actif et sa concentration. Les produits de plus forte viscosité ont un temps de rémanence allongé, mais sont plus volontiers pourvoyeurs de flou visuel et de dépôts sur les cils et les paupières [68]

Du fait de leur ancienneté, les dérivés cellulosiques n'ont fait l'objet que de rares études randomisées contrôlées. Les dérivés cellulosiques forment une classe très hétérogène de SL et constituent pour la plupart un traitement de première intention de la sécheresse oculaire.

Leurs propriétés cicatrisantes en font des SL de choix comme traitements adjuvants des ulcères cornéens d'origine mécanique, inflammatoire ou infectieuse.

Table 5 : Dérivés cellulosiques (d'après Vidal 2022)

NOM	PRESENTATION	PRICIPES ACTIFS	CONSERVATEUR	FABRICANT
Artelac®	Unidose	Hypromellose	Non	Chauvin
Celluvisc®	Unidose	Carmellose	Non	Allergan

3.2.4.4 Les carbomères

Les carbomères ou polymères d'acryl sont apparus au début des années 1990 et constituaient alors une avancée considérable dans la prise en charge de l'œil sec.

Ce sont des macromolécules hydrophiles de haut poids moléculaire [69] classées en fonction du solvant utilisé pour leur synthèse.

En pratique, le gel offre peu de résistance à la fermeture des paupières, mais retrouve sa viscosité lors de l'ouverture de l'œil. Le « seuil d'écoulement » assure une bonne couverture de la surface oculaire et un temps de rémanence prolongé [69]. Grâce à leurs interactions avec les mucines, les carbomères ont des propriétés mucomimétiques qui leur permettent d'être plus bioadhésives que les dérivés cellulosiques [70]

Le revers de cette qualité est les conséquences visuelles de cette classe, ils sont responsables d'un flou à l'instillation parfois prolongé et les dépôts sur les cils qui surviennent lors de la dessiccation du gel.[71]

L'ensemble des résultats disponibles dans la littérature oriente plus une prescription dans les cas de sécheresse de sévérité modérée, en complément ou après l'échec des SL en solution. Leur prescription devra bien entendu tenir compte de leurs avantages et inconvénients propres à leurs propriétés biophysiques.

Table 6 : Carbomères (d'après Vidal 2022)

NOM	PRESENTATION	PRINCIPES ACTIFS	CONSERVATEUR	FABRICANT
Aquarest®	Unidose	Carbomère 0,2%	Non	Chauvin
Gel larmes®	Tube 10g	Carbomère 0,3%	Benzalkonium	Théa
Gel larmes®	Unidose	Carbomère 0,3%	Non	Théa
Lacrifluid®	Flacon 10g	Carbomère 0,13%	Cétrimide	Europhta
Lacrifluid®	Unidose	Carbomère 0,13%	Non	Europhta
Lacrigel®	Tube 10g	Carbomère 0,2%	Cétrimide	Europhta
Lacrinorm®	Tube 10g	Carbomère 0,2%	Benzalkonium	Chauvin
Lacryvisc®	Tube 15g	Carbomère 0,3%	Benzalkonium	Alcon
Liposic®	Tube 10g	Carbomère 0,2%	Cétrimide	Alcon
Xailin gel ®	Tube 10g	Carbomère 0,2%	Non	VISUfarma

3.2.4.5 Hyaluronate de sodium

Le hyaluronate de sodium (HS) est un glycosaminoglycane (disaccharide composé de N-acétylglucosamine et d'acide glucuronique en chaînes linéaires de poids moléculaire variable) présent en grandes quantités dans le vitré, mais aussi dans la matrice extracellulaire du derme et dans le liquide synovial.

Grâce au grand nombre de charges négatives présentes sur la molécule, le HS est capable de retenir une quantité importante d'eau, ce qui lui confère une bonne capacité de lubrification [72].

Les collyres au HS sont des fluides non newtoniens, leur viscosité varie donc sous la contrainte : pendant le clignement, elle diminue, ce qui leur permet un bon étalement sur la surface oculaire. Entre les clignements, elle augmente, ce qui permet d'une part, de stabiliser le film lacrymal et d'augmenter le temps d'évaporation des larmes et d'autre part, d'augmenter la rémanence du HS sur la surface oculaire, qui est supérieur à celui du PVA et de l'HPMC [67] À des concentrations comprises entre 0,1 et 0,3 %, les collyres au HS améliorent la stabilité du film lacrymal [73].

Les collyres au HS sont indiqués dans le traitement de la sécheresse oculaire avec kératite , en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Leurs propriétés cicatrisantes en font des SL de choix comme traitements adjuvants des ulcères cornéens d'origine mécanique, inflammatoire ou infectieuse.

Table 7 : Acides Hyaluroniques (AH) (d'après Vidal 2022)

NOM	PRESENTATION	PRINCIPE ACTIFS	CONSERVATEUR	FABRICANT
Hylovis®	Unidose	AH 0,18%	Non	TRB Chemedica
Hylovis multi®	Flacon 10ml	AH 0,18%	Non	TRB Chemedica
Hylovis Lipo®	Flacon 15ml	AH 0,18%	Non	TRB Chemedica
Vismed®	Unidose	AH 0,18%	Non	Horus Pharma
Vismed Multi®	Flacon 10ml	AH 0,18%	Non	Horus Pharma
Vismed Gel®	Flacon 15ml	AH 0,18%	Non	Horus Pharma
Vitadrop®	Flacon 10ml	AH 0,15% Vitamine B12	Non	Densmore
Hyloconfort®	Flacon 10ml	AH 0,15%	Non	Ursapharm
Hyloconfort plus®	Flacon 10ml	AH 0,15%	Non	Ursapharm
Théalose®	Flacon 10ml	AH 0,15%	Non	Théa
Théalose®	Unidose	AH 0,15%	Non	Théa
Néovis Total®	Flacon 15ml	AH 0,18%	Non	Horus Pharma
Néovis Total multi®	Flacon 15ml	AH 0,18%	Non	Horus Pharma
Elixya®	Flacon 10ml	AH 0,15% Vitamine B12	Oxyd	Chauvin Bausch & Lomb
Repadrop®	Flacon 10ml	AH 0,15% Vitamine B12	Non	Densmore
Osmodrop®	Flacon 15ml	AH 0,15%	Non	Densmore

3.2.4.6 Hydroxypropyl-guar

Le guar est un galactomanane (c'est-à-dire un polysaccharide composé d'une chaîne de mannose à laquelle sont branchés des galactoses) d'origine végétale, hydrosoluble mais qui a tendance à se gélifier en phase aqueuse. Pour cette raison, il est associé à des groupements hydroxypropyl-guar (HP-guar) qui en garantissent une meilleure solubilité.

L'HP-Guar est une gélatine liquide qui devient gélatineuse au contact de la surface oculaire. Elle se caractérise par une bonne adhésion à la couche muqueuse des larmes et une très longue rémanence (posologie 2 fois par jour), au prix d'un flou visuel transitoire.

Table 8 : Gels d'hydroxypropyl-guar (d'après Vidal 2022)

NOM	PRESENTATION	PRINCIPES ACTIFS	CONSERVATEUR	FABRICANT
Systane balance®	Flacon 10ml	hydroxypropyl-guar,	Chlorure de polidronium	Alcon
Systane gel®	Flacon 10ml	hydroxypropyl-guar,	Chlorure de polidronium	Alcon
Systane ultra®	Flacon 10ml	hydroxypropyl-guar,	Chlorure de polidronium	Alcon
Systane ultra®	Unidose	hydroxypropyl-guar,	Non	Alcon

3.2.4.7 Émulsion lipidique

Les sécheresses oculaires par hyperévaporation sont attribuées à une couche lipidique déficiente ou instable, le plus souvent secondaire à une dysfonction des glandes de Meibomius. Il paraît donc logique d'utiliser des SL contenant des lipides.

Les émulsions lipidiques sont avant tout indiquées dans les insuffisances meibomiennes avec anomalie de la couche lipidique lacrymale. Elles permettent d'améliorer la stabilité lacrymale en diminuant leur évaporation. Les produits actuellement disponibles utilisent des triglycérides (associés à un carbomère), des phospholipides ou des émulsions cationiques. Leur but est d'améliorer la stabilité lacrymale en diminuant l'évaporation. Les émulsions lipidiques se différencient par le type d'huile employé, la technique d'émulsion et le surfactant utilisé pour leur solubilisation.

Table 9 : Emulsions lipidiques (d'après Vidal 2022)

NOM	PRESENTATION	PRINCIPE ACTIFS	CONSERVATEUR	FABRICANT
Aquarest®	Unidose	Carbomère	Non	Chauvin
Cationorm®	Unidose	Emulsion d'huiles	Non	Santen
Cationorm®	Flacon 10ml	Emulsion d'huiles	Non	Santen
Liposic®	Tube 10g	Carbomère	Cétrimide	Chauvin
Systane balance®	Flacon 10ml	Propylène	Chlorure de polidronium	Alcon
Nutrivisc®	Flacon 10ml	Povidone	Benzalkonium	Alcon

3.2.4.8 Osmoregulateur

La sécheresse oculaire est souvent accompagnée d'hyperosmolarité qui est la cause d'un stress osmotique. Celui-ci endommage les cellules épithéliales de la surface oculaire avec une rupture des membranes et des jonctions cellulaires, une augmentation des cytokines pro-inflammatoires dans le film lacrymal ; - apoptose des cellules épithéliales[74] Certains micro-organismes ont développé des systèmes biologiques « d'osmorégulation » qui permet d'équilibrer le gradient osmotique de part et d'autre de leur membrane afin de résister à ce

stress osmotique. Ces processus font appel à l'accumulation de « solutés compatibles » (composés organiques) dans le cytoplasme, solutés dont la concentration est adaptée à l'osmolarité du milieu extérieur et ne perturbe pas les fonctions physiologiques. Les substituts lacrymaux aux vertus « osmorégulatrices » s'inspirent de ce mécanisme adaptatif. C'est le cas de l'Optive®.

Table 10 : Osmorégulateur (d'après Vidal 2022)

NOM	PRESENTATION	PRINCIPES ACTIFS	CONSERVATEUR	FABRICANT
Optive®	Flacon 10ml	Glycérine	Purite	Allergan
Optive®	Unidose	Glycérine	Non	Allergan
Optive Fusion®	Flacon 10ml	Glycérine	Purite	Allergan

3.2.5 Type de prescription

Les règles de prescriptions sont très théoriques et doivent être adaptées à la sévérité, au mode de vie et à la tolérance du patient. La connaissance des différentes classes thérapeutiques des SL et de leurs propriétés pharmacologiques permet de mieux s'adapter à une situation donnée et d'associer des traitements complémentaires entre eux. Les SL sont utiles pour la prise en charge de l'ensemble des PSO.

Les sécheresses minimales relèvent des substituts lacrymaux fluides : sérum physiologique et dérivés de l'acide polyvinylique. Les sécheresses modérées nécessiteront l'emploi de substituts plus visqueux : carbomères, dérivés de la méthylcellulose ou HP-Guar.

Enfin, les sécheresses sévères avec kératite nécessitent d'utiliser toute la gamme thérapeutique, qui sera modulée en fonction de l'efficacité. Les polymères d'acide hyaluronique sont souvent utiles dans cette indication.

On exclura si possible les formes avec conservateur dans cette pathologie chronique.

La posologie doit être expliquée au patient, sans limiter le nombre d'instillation. De même, on expliquera les avantages et inconvénients de chaque collyre prescrit, tout en soulignant qu'il n'y a pas de facteur prédictif d'efficacité et de tolérance pour un collyre donné chez un patient donné. Si une forme légère répond en général à une monothérapie, une forme plus sévère nécessite souvent des associations. On propose alors une combinaison associant des larmes fluides pour les phases d'activité visuelle (conduite, ordinateur...) et des larmes visqueuses la nuit ou pour les phases sans activité visuelle. En cas de larmes très instables, on recherche des produits plus visqueux et mucoadhésifs. Si un dysfonctionnement meibomien est présent, les lipides sont une réponse logique. En pratique, un panel de différents produits est souvent proposé sur la prescription, laissant le patient déterminer les deux ou trois produits les plus actifs, les mieux tolérés et répondant le mieux à ses exigences.

3.3 Lentilles sclérales

Les verres scléraux perméables à l'oxygène permettent de maintenir constamment un film lacrymal au contact de la cornée tout en limitant son évaporation. Ces atouts sont très utiles dans les atteintes sévères de la surface oculaire [75]:

- syndromes secs majeurs : GVH, syndrome de Gougerot-Sjögren sévère, kératites neurotrophiques, etc. ;
- destruction de la surface oculaire : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, brûlure oculaire, pemphigoïde oculaire notamment ;
- lagophtalmie sévère avec forte exposition cornéenne

Les lentilles sclérales disponibles dans le commerce peuvent être utilisées avec succès dans la prise en charge des maladies modérées à sévères de la surface oculaire. Le processus d'ajustement de la lentille sclérale peut être complété efficacement pour la plupart des yeux en utilisant des lentilles d'essai diagnostiques. En plus de protéger la surface oculaire, les lentilles sclérales améliorent l'acuité visuelle des patients dont la maladie de surface a compromis la vision.

Les lentilles sclérales sont des dispositifs de grand diamètre, rigides, perméables aux gaz, entièrement soutenus par la sclère, qui recouvre l'ensemble de la cornée et du limbe, et qui maintiennent un réservoir de liquide dans l'espace entre la surface postérieure de la cornée et la face antérieure de la cornée.

L'utilisation de lentilles sclérales a été limitée jusqu'en 1983, date à laquelle un matériau rigide perméable aux gaz a été introduit dans leur conception, qui a résolu le problème commun d'hypoxie. Tout au long des années 1980 et années 1990, les lentilles sclérales étaient principalement utilisées pour les problèmes d'ectasie cornéenne. À mesure que les capacités de fabrication et la technologie se sont développées, l'utilisation de lentilles sclérales est devenue de plus en plus courants, et ils sont maintenant largement utilisés pour le traitement des maladies de la surface oculaire. [76]

Il existe plusieurs façons de catégoriser les lentilles sclérales.

Traditionnellement, les lentilles sclérales ont été classées en fonction du diamètre : semi-sclérales (13,6–14,9 mm), mini-sclérales (15,0–18,0 mm) et sclérales complètes (18,1–24,0 mm) [76]

La plupart des lentilles sclérales sont ajustées grâce à l'utilisation de lentilles d'essai de diagnostic en cabinet pour déterminer au mieux la lentille sclérale initiale. Les lentilles finales sont sélectionnées en fonction de l'évaluation de la voûte cornéenne, de la clairance limbique et évaluation de l'ajustement périphérique pour s'assurer qu'il n'y a pas compression ou impact de la vascularisation sclérale

Les patients doivent être surveillés au moins une fois par an, et peut être envisagé pour un réaménagement s'il y a des complications résultant d'un mauvais ajustement.

Les lentilles sclérales voûtent complètement la cornée en créant un pansement liquide qui soulage les symptômes de sécheresse. Une solution saline stérile est utilisée pour remplir la lentille avant insertion. Pour l'insertion, la lentille doit être complètement remplie de la solution, le visage du patient positionné parallèle au plan de la lentille, et la lentille maintenue avec les doigts du patient ou un piston. Si l'air des bulles sont piégées sous la lentille lors de l'insertion, la lentille doit être retirée, remplie de solution, et réinséré. Le retrait de la lentille, de même, peut être réalisé avec les doigts du patient ou un piston. Il est important que les patients soient formés à de bonnes techniques d'insertion et de retrait, autant les patients éprouvent des difficultés avec ces étapes.

Un rapport [77] notait que 20 % des porteurs de lentilles sclérales se plaignaient de difficultés de placement des lentilles, ce qui ont probablement contribué à l'arrêt de l'utilisation [77]. Avec les avancées technologiques, les lentilles de contact sont devenues un modalité thérapeutique clé pour le syndrome sec, en particulier pour les cas graves. Les lentilles sclérales ont montré un confort amélioré, une diminution des symptômes de sécheresse oculaire et amélioration de l'acuité visuelle avec un bon profil d'innocuité chez les patients atteints d'une maladie grave de la surface oculaire.



Figure 19 : photo en LAF d'une lentille sclérale bien centrée (d'après SFO ALC)

3.4 Bouchons méatiques

Les bouchons méatiques sont utilisés en clinique depuis plus de quarante ans et leur conception continue d'évoluer. Ils semblent être une méthode relativement sûre, efficace et réversible de préservation des larmes aqueuses et artificielles sur la surface oculaire pour réduire les signes et les symptômes de la kératoconjonctivite sèche.

Le concept d'occlusion des points lacrymaux comme thérapeutique routinière de la sécheresse oculaire a commencé dans les années 1975 via l'utilisation de bouchons en silicones [78] avec un taux de succès de 50 à 75% et une tolérance de 75%.

L'utilisation de silicone a permis le développement de toute une gamme de bouchons amovibles ou permanents destinés à retarder la vidange lacrymale chez les patients souffrant de sécheresse oculaire par déficit aqueux.

Les bouchons méatiques sont globalement de deux types :

- résorbables, en collagène ou en polymère : ils ont une durée de vie de 3 jours à 6 mois et sont le plus souvent intracaniculaires ;

- non résorbables ou « permanents » : ceux en forme de diabolo (type Freeman)

D'autres formes et matériaux existent comme le bouchon de type Herrick en forme de « T » qui se place dans le canalicule ou bien des bouchons cylindriques positionnés en intracaniculaire capables de se dilater après l'insertion.

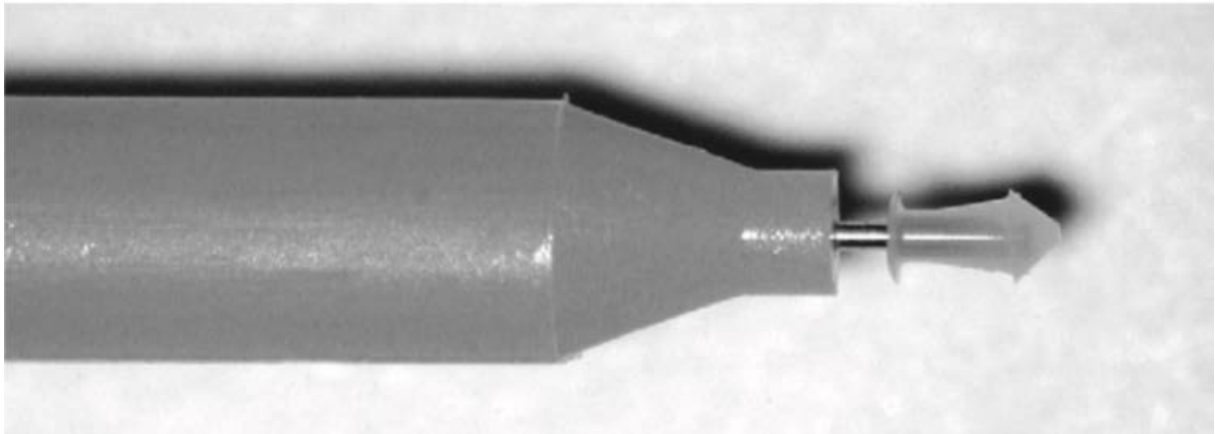


Figure 20 : Bouchon méatique Freeman (d'après[79])



Figure 21 : Bouchon méatique type Herrick (d'après[79])

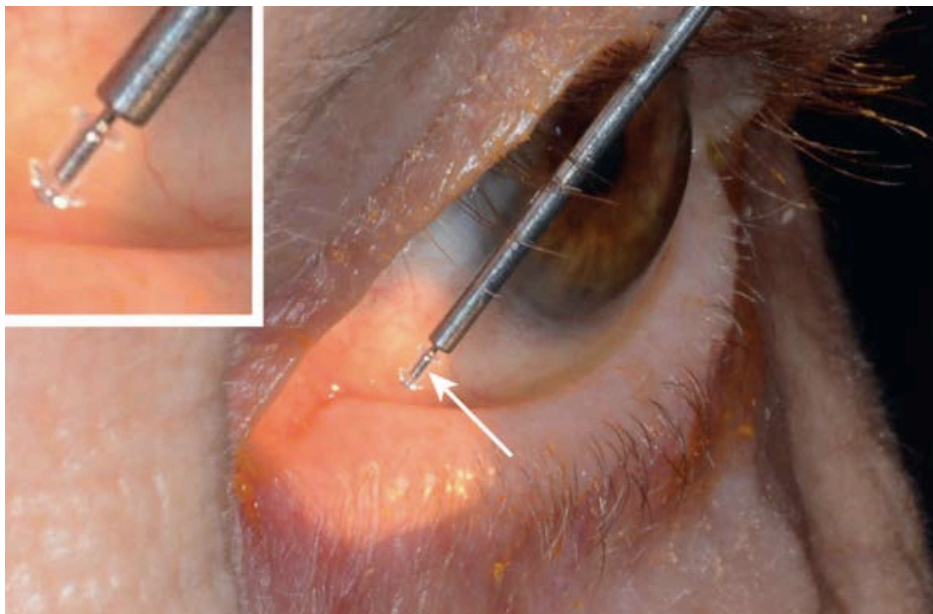


Figure 22 : Insertion Bouchon méatique (d'après Kanski - Ophtalmologie clinique)

L'efficacité des obstructions lacrymales a fait l'objet de nombreuses études généralement de phase II [79]. Leur utilisation est associée à la diminution du recours aux substituts lacrymaux, mais aussi à l'amélioration objective et subjective des patients atteints (yeux secs par déficience aqueuse).

Les bouchons méatiques et canaliculaires sont contre-indiqués chez les patients ayant une allergie aux matériaux des bouchons, une obstruction des voies lacrymales, un ectropion ou une infection oculaire active (conjonctivite, kératite). Les inflammations sévères de la surface oculaire et des paupières comme les blépharites doivent être traitées préalablement avant la pose des bouchons lacrymaux

Les bouchons méatiques sont relativement sûrs, avec des effets indésirables minimes et peu de complications. Malheureusement, l'incidence réelle des complications liées au bouchon méatique est inconnue, car, à ce jour, les effets indésirables observés n'ont été décrits que dans des rapports de cas et des séries de cas.

Les complications des bouchons méatiques sont dominées par la perte avec un taux compris entre 30 et 50% au cours des premiers mois.

Par ailleurs, il est communément admis que la pose de bouchons lacrymaux sur une surface oculaire inflammatoire expose au risque d'une stagnation de larmes chargées en cytokines et en médiateurs pro-inflammatoires. En résulterait une inefficacité de l'occlusion méatique voire une aggravation de l'atteinte, connue sous le terme de syndrome des larmes toxiques. L'épiphora est une complication commune, le plus souvent sans conséquence, rapportée dans toutes les études portant sur les bouchons lacrymaux. Les taux varient entre 1,5 et 36,5% selon les études et sont globalement plus élevés avec les bouchons méatiques comparativement aux bouchons canaliculaires [80]

D'autres complications comme la sténose du point lacrymal ainsi qu'une irritation locale potentielle ont été rapportées.

3.5 Corticoïdes locaux

Les corticoïdes sont largement utilisés dans les pathologies inflammatoires et immunologiques de la surface oculaire. Ils agissent de manière non spécifique contre les inflammations oculaires d'origine traumatique, allergique, infectieuse ou immunologique. Leur mécanisme d'action inclut une vasoconstriction des vaisseaux de la surface oculaire, une inhibition du chimiotactisme et un effet stabilisateur de membrane des cellules inflammatoires.

Les corticoïdes inhibent ainsi l'action des macrophages, des polynucléaires et des lymphocytes. Ils sont également utilisés pour leurs effets antifibrotiques et anti-angiogéniques en particulier au niveau de la cornée.

Ces effets anti-inflammatoires sont en partie liés à l'inhibition de la phospholipase A2 par la lipocortine qui prévient la production de prostaglandines et de leucotriènes.

Les indications des corticoïdes sont de ce fait nombreuses dans la prise en charge thérapeutique des pathologies de la surface oculaire.

Les corticoïdes sont utilisés aussi bien dans les atteintes palpébrales, conjonctivales et sclérales que cornéennes, et essentiellement par voie locale (collyre, pommade, injection péri-oculaire).[81]

Des études randomisées ont démontré que des cures courtes de corticoïdes topiques amélioreraient la symptomatologie d'œil sec[82].

Les corticoïdes potentialisent également les effets de la ciclosporine topique à l'initiation du traitement et rendent sa tolérance meilleure [83]

Les corticoïdes topiques oculaires utilisés actuellement, du plus puissant au moins puissant, sont les suivants : dexaméthasone , fluorométholone et l'hydrocortisone.

Table 11 : Résumé des corticoïdes topiques dans la sécheresse

DCI	Nom commercial	Puissance par rapport à l'hydrocortisone	Conservateur
Dexaméthasone	Dexafree ®	26	Non
	Dexocol ®		
Fluorométholone	Flucon ®	4	BAK
Hydrocortisone	Softacort ®	1	Non

Classiquement, il est déconseillé de traiter un œil sec par des corticoïdes au long cours en raison du passage des différentes barrières et du risque de glaucome et de cataracte. Ils sont réservés en cures courtes aux formes sévères avec kératite persistante malgré le traitement lubrifiant à bonne dose et le traitement étiologique, en privilégiant les molécules de faible puissance comme l'hydrocortisone ou la fluorométholone, celle-ci étant uniquement conservée. La corticothérapie peut être utile pour soulager le patient plus rapidement en attendant la pleine efficacité de la ciclosporine et pour améliorer sa tolérance [84].

Dans des études récentes, les corticostéroïdes topiques ont montré des résultats prometteurs pour le traitement œil sec. Les stéroïdes peuvent aider à augmenter la densité des cellules caliciformes et à réduire l'accumulation de cellules dans les tissus de la surface oculaire d'autres ont signalé un facteur de croissance des nerfs de la surface oculaire (NGF) peut jouer un rôle important dans la surface oculaire processus inflammatoires associés à la sécheresse oculaire.

Les corticostéroïdes peuvent améliorer les symptômes et les signes rapidement, cependant, l'utilisation prolongée de corticoïdes ont été associés à une augmentation du risque d'infection, de la pression intraoculaire et formation de cataracte, d'où leur utilisation pour une courte durée comme rappelé précédemment.

3.6 Ciclosporines topiques

3.6.1 Généralité

La ciclosporine A (CsA) est un polypeptide (composé de 11 acides aminés) qui présente des propriétés immunosuppressives puissantes. Initialement employée par voie systémique dans le cadre des greffes d'organes solides, son utilisation sous forme de collyres débuta dans les années 1980 en prévention des rejets de greffes de cornée [85], puis se diversifia à de multiples pathologies inflammatoires de la surface oculaire.

La découverte du rôle majeur de l'inflammation dans la pathogénie du syndrome sec oculaire a encouragé la recherche de molécules aux propriétés anti-inflammatoires.

La CsA est alors devenue un traitement prometteur dans la sécheresse oculaire et a obtenu l'autorisation de la FDA aux États-Unis en 2003 sous la forme commerciale Restasis® (CsA 0,05 % collyre, Irvine, CA, Allergan) pour la sécheresse oculaire modérée à sévère.

Aujourd'hui, le cadre d'utilisation de la CsA topique en ophtalmologie est diversifié, d'une part dans les indications, et, d'autre part, dans les formulations (commerciale ou préparation hospitalière), dosages et cadres de prescription : avec une autorisation de mise sur le marché (AMM), en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte ou nominative, et même hors AMM.

3.6.2 Mécanisme d'action

Il s'agit d'un immunosuppresseur appartenant à la classe des inhibiteurs de la calcineurine, qui possède également un effet anti-apoptotique découvert plus récemment. La CsA agit en se liant à un récepteur intracytoplasmique, la cyclophiline, dont il existe 2 types, la cyclophiline A et D. Du complexe ciclosporine-cyclophiline découlent les principaux effets de la ciclosporine sur les cellules.

Après pénétration dans le cytoplasme des lymphocytes T, la ciclosporine se lie au récepteur intracytoplasmique cyclophiline A pour former le complexe ciclosporine-cyclophiline A. Ce complexe inhibe l'action de la calcineurine phosphatase qui normalement déphosphoryle le facteur nucléaire d'activation des lymphocytes T (NF-AT) en réponse à une augmentation de concentration de calcium intracytoplasmique, conséquence indirecte de la liaison d'un antigène au récepteur de la cellule T (TCR) à la surface de la cellule.

Le NF-AT déphosphorylé peut être transporté dans le noyau pour activer la transcription de gènes de nombreuses molécules impliquées dans l'activation des lymphocytes T, dont l'interleukine 2 (IL-2). L'IL-2 sécrétée se lie à son récepteur à la surface des lymphocytes T stimulant sa prolifération selon une boucle autocrine et paracrine. Si le NF-AT n'est pas déphosphorylé, il ne peut pas induire la transcription du gène de l'IL-2, et c'est ainsi que la ciclosporine inhibe l'activation et la prolifération des lymphocytes T [86] (figure 23).

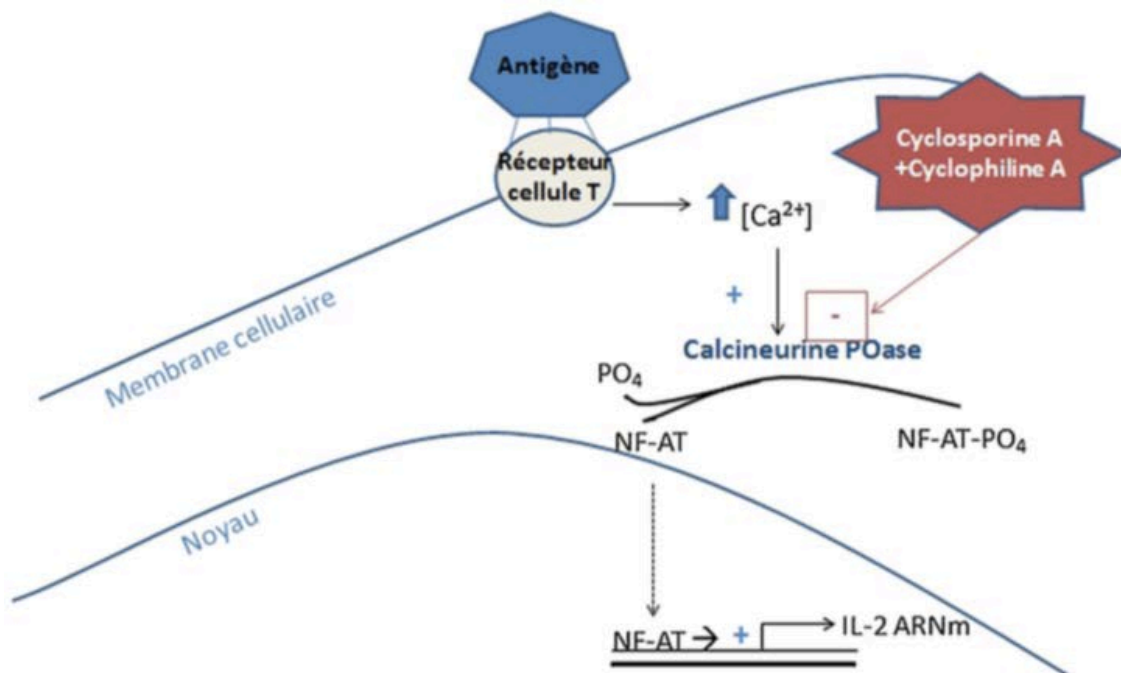


Figure 23 : Mode d'action de la ciclosporine. Calcineurine POase : calcineurine phosphatase (d'après[87])

3.6.3 Les différents produits disponibles

3.6.3.1 Restasis® (Allergan, Inc)

Le Restasis® est un collyre de ciclosporine 0,05 % se présentant en émulsion à base d'huile de ricin, et contenant aussi de la glycérine, polysorbate 80, et hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH). Aux États-Unis, en 2003, ce fut la première présentation de ciclosporine A topique par voie ophtalmique à obtenir l'autorisation de la FDA, dans l'indication du syndrome sec oculaire. Le restasis® dispose de générique aux USA.

En France, le Restasis® était disponible dans le cadre d'une ATU nominative mais en l'absence d'octroi de l'AMM faite, l'ATU a été arrêtée lorsque celle de l'Ikervis® a débuté dans la même indication. Il dispose d'une AAC en cours.

3.6.3.2 Ikervis® (Santen SAS)

L'Ikervis® est un collyre en émulsion de ciclosporine A 0,1 % (1mg/mL) en récipient unidose.

L'étude de phase IV (étude interne non publiée, laboratoire Santen SAS) réalisée sur 320 patients atteints de KCV ou atopique a révélé que l'administration de CsA 0,1 % 3 fois par jour permettait un sevrage des corticostéroïdes topiques pour un tiers des patients. En France, l'Ikervis® a été initialement disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte depuis décembre 2013 dans l'indication du traitement de la kératoconjonctivite sèche chez des patients adultes présentant une kératite sévère ou des lésions de la cornée qui ne s'améliorent pas malgré l'instillation des substituts lacrymaux. La posologie d'une seule goutte par jour se base sur des résultats issus de la phase d'expérimentation animale (chez le lapin) et d'un essai clinique de phase II suggérant qu'une instillation par jour d'Ikervis® 0,1 % présentait une efficacité similaire, voire supérieure à 2 instillations de CsA 0,05 % collyre (étude interne non publiée, laboratoire Santen SAS).

L'ATU a été accordée après 2 essais cliniques de phase III, randomisés, en double insu, contrôlés versus placebo, menés chez 492 puis 246 adultes souffrant de kératoconjonctivite sèche modérée à sévère, traités pour une durée de 6 mois (études internes SICCANOVE et SANSIKA, laboratoire Santen SAS). La méta-analyse de ces études montre qu'un traitement avec une instillation par jour permettait une amélioration significative de la kératite sèche associée. Cette amélioration était plus marquée dans le sous-groupe des patients les plus sévèrement atteints (score d'Oxford ≥ 4). Mais la HAS a conclu sur ces études de l'absence de démonstration, d'une supériorité d'Ikervis® par rapport au placebo chez des patients ayant une kératite sévère en lien avec une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux.

En janvier 2015, le Comité pour les médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use) rattaché à l'Agence européenne du médicament a émis un avis favorable à l'obtention de l'AMM qui a pris effet en juin 2015 dans l'indication:

« kératoconjonctivite sèche chez des patients adultes présentant une kératite sévère ou des lésions de la cornée qui ne s'améliorent pas malgré l'instillation des substituts lacrymaux ».

Le laboratoire Santen a sollicité la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé, au début de l'année 2022, pour une demande de prise en charge d'Ikervis® en ambulatoire et auprès des collectivités.

La Commission de la Transparence a conclu que l'Ikervis® apportait un Service Médical Rendu « Insuffisant », soit un avis défavorable à son remboursement en ambulatoire.

De ce fait, depuis le 30 septembre 2022, l'Ikervis® ne pourra plus être délivré par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

Afin de maintenir l'accès d'Ikervis® pour les nombreux patients précédemment traités, le laboratoire Santen continuera à le commercialiser en pharmacies de ville en médicament non remboursable avec une prescription usuelle.

3.6.3.3 Verkazia® (Santen Canada Inc.)

Depuis peu (décembre 2020), un collyre en unidoses à base de ciclosporine 1 mg/mL (0,1%) associée à une émulsion cationique est disponible en France en pharmacies de ville et hospitalières pour le traitement de seconde intention de la KCV sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, en cas d'échec des collyres anti-allergiques et de corticodépendance. La posologie initiale recommandée est d'une goutte 4 fois par jour pendant plusieurs semaines. La posologie peut être réduite à une goutte deux fois par jour une fois qu'un contrôle adéquat des signes et des symptômes est atteint.

3.6.3.4 Ciclograft® (Alept)

Depuis fin 2020, une ciclosporine 2 % en unidoses possède une AAC/AAP en France dans cette indication. Le ciclograft est utilisé en prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet en association (simultanée ou non) avec les corticoïdes, dans les situations à risque. Une AAC est accordée au cas par cas dans d'autres indications (rosacée avec complications cornéennes, kératite virale récidivante, sécheresse sévère, KCV, KCA sévère etc)

3.6.3.5 Préparations hospitalières

Certaines pharmacies hospitalières préparent et dispensent des émulsions de ciclosporine A topique en collyre à des concentrations variées : 0,05 ; 0,1 ; 1 et 2 %. La dispensation se fait selon une prescription hospitalière, par définition hors AMM, sans protocole d'utilisation thérapeutique particulier [88]

3.6.4 Indications

Les concentrations de ciclosporine A dans le collyre varient en fonction des indications :

- forme diluée à 0,05 ou 0,1 % pour les syndromes secs ;
- forme concentrée à 0,5 ; 1 ou 2 % dans les pathologies inflammatoires corticodépendantes.

La CsA, grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et sa bonne tolérance oculaire au long cours, est donc apparue comme une nouvelle piste thérapeutique intéressante dans la sécheresse oculaire modérée à sévère et/ou réfractaire aux traitements de première intention. Les recommandations internationales actuelles sont en faveur d'une administration bi-quotidienne de la CsA collyre à 0,05 % pour les syndromes secs modérés à sévères, pour une durée de 3 à 6 mois, en association au long cours à des substituts lacrymaux, et en association initiale à des corticostéroïdes topiques type dexaméthasone pour une durée de 2 à 4 semaines, à la posologie initiale de 4 instillations par jour puis en décroissance. [89]

Bien que les corticostéroïdes restent la référence dans la prévention et le traitement des rejets de greffes de cornée, certains échecs en cas de greffe «à haut risque de rejet» et leurs effets secondaires potentiels ont amené à rechercher un traitement alternatif ou adjuvant.

À la fin des années 1980, plusieurs études sur une petite série de patients ont montré que la CsA collyre à 2 % permettait une amélioration de la survie sans rejet des kératoplasties transfixiantes à haut risque de rejet [90]. Même si la ciclosporine collyre est aujourd’hui couramment utilisée dans cette indication.

La CsA topique à 0,05% utilisée 2 fois par jour peut être instaurée en cas de dysfonctionnement des glandes de Meibomus modéré à sévère, en plus des traitements classiques, pour une durée de 3 mois minimum, en adjonction à une corticothérapie locale courte en début de traitement. [91]

La CsA topique à 2 %, 2 à 4 fois par jour, peut être envisagée dans les rosacées résistantes au traitement classique ou cortico-dépendante, en plus des traitements habituels, pour une durée minimum de 3 mois, en adjonction à une corticothérapie locale en début du traitement [92].

La CsA topique 1 à 2%, administrée 4 fois par jour, peut être instaurée en cas de KCV sévère. Un sevrage des corticostéroïdes ne peut être tenté qu’après un minimum de 2 semaines de traitement. L’arrêt de la CsA doit se faire selon une décroissance progressive. [93]

L’utilisation de CsA topique à une concentration de 0,1 à 2 %, administrée 3 à 4 fois par jour, est également indiquée dans les KCA résistantes au traitement de première intention ou cortico-dépendantes. Elle permet une amélioration des symptômes et une épargne cortisonique [94]

Un traitement par CsA 0,05 à 1% deux fois par jour peut être utilisé en cas de kératite virale cortico-résistante ou cortico-dépendante notamment les kératoconjonctivite à adenovirus. [87]

Table 12 : Caractéristique des différentes ciclosporines A collyres

	Concentration	Dispensation	Indication	Remboursement
RESTASIS®	0,05%	Pharmacie hospitalière	Syndrome sec sévère	Arrêt ATU en France en 2013
IKERVIS®	0,1%	Pharmacie de ville	Syndrome sec sévère	Non remboursé depuis septembre 2022
VERKAZIA®	0,1%	Pharmacie de ville ou hospitalière	KCV sévère chez enfant à partir de 4ans	Oui
Ciclosporine 0,05%	0,05%	Pharmacie hospitalière	Syndrome sec sévère	Oui
Ciclosporine 0,1%	0,1%	Pharmacie hospitalière	Syndrome sec sévère – pathologie inflammatoire	Oui
Ciclosporine 1%	1%	Pharmacie hospitalière	Syndrome sec sévère – pathologie inflammatoire	Oui
Ciclosporine 2%	2%	Pharmacie hospitalière	Syndrome sec sévère – pathologie inflammatoire	Oui

3.6.5 Tolérance et effets indésirables

Des essais cliniques de phase 3 ont évalué le passage systémique en cas d'utilisation de CsA topique à la concentration de 0,05 ou 0,1 % : il est indétectable pour la CsA 0,05 % et extrêmement faible pour 2% des patients traités par CsA 0,1 %. Il n'y a donc pas d'effets indésirables systémiques à ces concentrations [95].

En revanche, des effets indésirables locaux à l'instillation ont été rapportés et sont le plus souvent dus aux excipients utilisés dans les préparations de CsA et/ou à un certain degré de toxicité épithéliale directe.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : sensation de brûlure à l'instillation, rougeur, flou visuel.[96] La CsA topique d'utilisation prolongée pourrait induire une dégénérescence carcinomateuse de la cornée telle qu'observée lors d'un traitement immunosuppresseur systémique par CsA chez un patient greffé cardiaque [97] , cet effet indésirable reste très rare et peu documenté dans la littérature.

L'aggravation de pathologies virales est possible principalement pour les virus du groupe *Herpesviridae* et le *Molluscum contagiosum (Poxviridae)*[98].

Par ailleurs, la CsA en collyre ne présente pas les effets cataractogènes et hypertonisants des corticostéroïdes locaux.

Un autre point concernant la CsA, c'est qu'il peut exister une résistance avec l'ensemble des concentrations de ciclosporines. La résistance à la ciclosporine peut se définir par la persistance de signes cliniques et de symptômes de sécheresses oculaires malgré une prise prolongée de CsA topique à posologie suffisante (jusqu'à 4 gouttes par jour en fonction de l'indication). Cette résistance à la CsA a motivé le développement de nouveaux traitements.

3.6.6 Prescription

Qu'elle soit fabriquée par l'industrie ou par certaines pharmacies hospitalières, la ciclosporine collyre peut être prescrite par tout ophtalmologiste. La délivrance se fait selon les produits auprès des pharmacies hospitalières ou des pharmacies de ville ou nécessite une demande d'AAC/AAP (ex-ATU nominative) auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) via le logiciel e-SATURNE.

Lors de la première prescription, il est important de prévenir les patients de la possibilité de brûlures à l'instillation. La mise au frigo du collyre peut alors être recommandée pour atténuer ce désagrément, de même qu'une instillation le soir, concomitante de larmes artificielles. Une sensation de flou visuel est fréquente pendant quelques minutes du fait du caractère huileux du collyre.

La ciclosporine collyre n'est efficace qu'au bout de 4 à 6 semaines d'instillation. Une prescription contemporaine de corticoïdes topiques est souvent réalisée pendant cette période.

4 TACROLIMUS Collyre

4.1 Mécanisme d'action

Le tacrolimus (aussi nommé FK506) est un immunosuppresseur très puissant qui partage le même mécanisme d'action que la ciclosporine A, en effet il s'agit d'un inhibiteur de la calcineurine, mais avec une puissance supérieure : 50 à 100 fois plus puissant que la CsA à concentration égale.

Il est produit à l'état naturel par une souche de *Streptomyces tsukubaensis*, des bactéries telluriques.

Basé sur l'efficacité de la pommade au tacrolimus dans le traitement de la dermatite atopique, il a été utilisé avec succès à des concentrations de 0,02% à 0,1% en pommade pour divers troubles de la surface oculaire à médiation immunitaire. Dans la KCA, la forme locale est très efficace dans le traitement de l'atteinte palpébrale mais aussi de celle de la surface oculaire.

Le tacrolimus est un médicament immunosuppresseur très puissant, au niveau moléculaire, ses effets sont médiés par la liaison à une protéine cytosolique spécifique (FKBP12), entraînant son accumulation intracellulaire. Le complexe FKBP12-tacrolimus se lie et inhibe la calcineurine, conduisant à l'inhibition dépendante du calcium des voies de transduction du signal des lymphocytes T empêchant ainsi la transcription d'un ensemble discret de gènes de lymphokines. En particulier, le tacrolimus inhibe la formation de lymphocytes cytotoxiques qui sont principalement responsables du rejet de greffe par exemple; il supprime l'activation des lymphocytes T, ainsi que la formation de lymphokines pro-inflammatoire (telles que l'IL-2, l'IL-3 et interféron gamma) (figure 24).

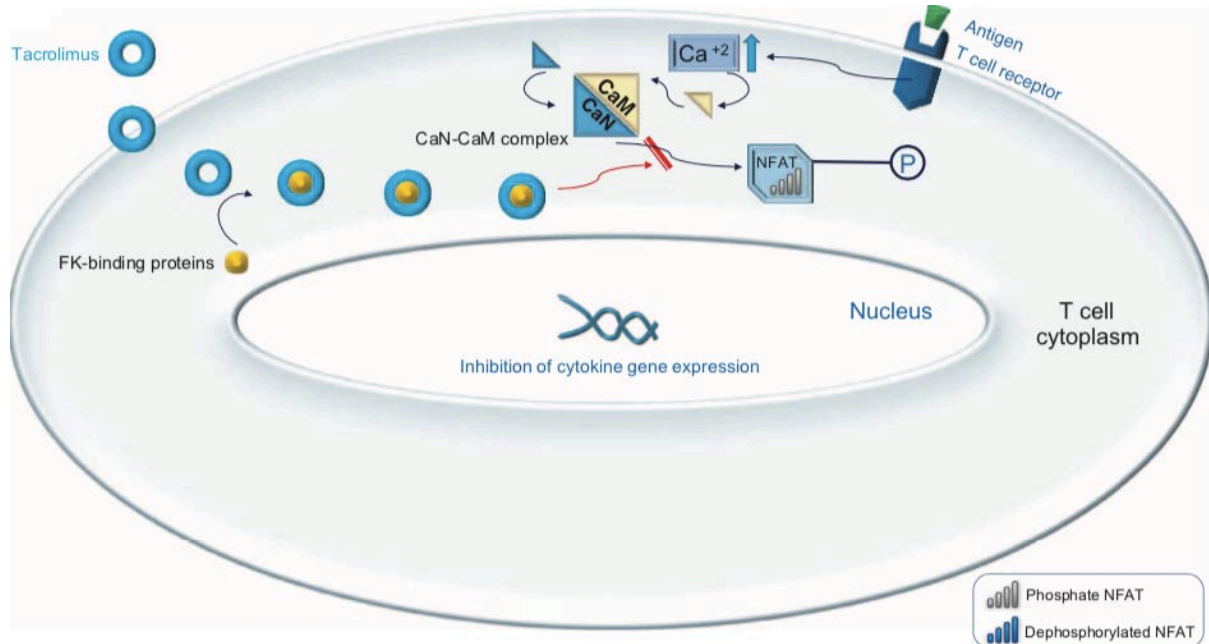


Figure 24 : Mécanisme d'action du Tacrolimus (d'après[99]) Le tacrolimus bloque l'activation des lymphocytes T en se liant au complexe protéique intracellulaire calcineurine - calmoduline, bloquant ainsi la déphosphorylation du NFAT, ce qui empêche sa translocation à partir du cytoplasme dans le noyau. Cela inhibe la transcription et la production des principales cytokines inflammatoires produites dans les cellules T dans l'inflammation. CaM, calmoduline; CaN, calcineurine; NFAT, facteur nucléaire des lymphocytes T activés.

En plus de son utilisation dans le domaine de la transplantation pour prévenir le rejet de greffe, le tacrolimus est également utilisé pour traiter une grande variété de maladies ophtalmiques inflammatoires ou à médiation immunitaire telles que les pathologies de syndrome sec sévère, des maladies immunologiques cornéennes ou conjonctivales, dans la KCV et KCA.

De par son mécanisme d'action proche de la ciclosporine et son fort pouvoir immunosuppresseur, le tacrolimus est un bon candidat pour la prise en charge des pathologies ophtalmiques [100] pour lesquelles la ciclosporine n'est pas tolérée ou n'est plus efficace. Elle pourrait potentiellement être proposée en première intention avant la ciclosporine. De plus, elle élargit l'arsenal thérapeutique, notamment pour la KCV, les pathologies oculaires allergiques dont la prise en charge est complexe. Selon la littérature, le tacrolimus collyre est utilisé à différentes concentrations, selon les maladies, variant de 0,003% à 0,1%. En effet, les concentrations testées variaient généralement de 0,003 % à 0,03 % pour le traitement des KCV, et de 0,02 % à 0,1 % pour le traitement des maladies oculaires allergiques [52]. L'administration peut varier d'une à plusieurs fois par jour selon la concentration et pour une durée de traitement qui peut aller de quelques jours à plusieurs mois ou années pour les pathologies chroniques

4.2 Référencement du Talymus® au CHU de Lille

Une demande écrite complète avec argumentation ainsi qu'une réunion de présentation auprès du COMEDIMS a été formulé en janvier 2021 afin d'obtenir l'autorisation d'admission d'un nouveau médicament au sein du CHU de Lille.

Afin d'obtenir l'autorisation, un argumentaire médical a dû être bâti. Il indique que la prise en charge de certaines conjonctivites peut poser problème par l'absence de ligne supplémentaire de traitement.

La prévalence de la conjonctivite varie selon le type. La conjonctivite allergique est fréquente, affectant 15 à 40% de la population américaine, et est plus prévalant au printemps et en automne. Il s'agit d'une maladie inflammatoire qui peut être stratifiée en formes légères — conjonctivite saisonnière, conjonctivite pérenne — et formes sévères – KCV, KCA et conjonctivite géante papillaire. Ses manifestations cliniques comprennent divers degrés de congestion, démangeaisons, déchirures, brûlure, picotements, photophobie, augmentation de la sécrétion, et d'autres symptômes et signes associés couramment contrôlés ou atténués par les antihistaminiques, stabilisateurs de mastocytes, corticostéroïdes, anti-inflammatoire non stéroïdiens et immunosuppresseurs. La maladie se reproduit à plusieurs reprises, avec une majorité de patients présentant des symptômes intermittents plusieurs fois par an et près de 30% sont exposés à des épisodes fréquents avec des symptômes intenses. De ce fait, le traitement de la conjonctivite allergique est difficile. Bien que l'administration locale de médicaments puisse contrôler les symptômes aigus, il n'y a actuellement aucun traitement pour contrôler la récurrence et les séquelles de la maladie.

Le tacrolimus a été largement employé dans la transplantation cornéenne, l'uvéite et dans la maladie de la greffe contre hôte (Zhai J, 2011) [101] . Des études au cours des dernières années ont également montré que les applications topiques de tacrolimus pouvaient atténuer considérablement les symptômes et les signes de diverses formes de maladie oculaire allergique chronique.

Dans le traitement de la plupart des cas de conjonctivite allergique, le tacrolimus topique est plus efficace que la ciclosporine topique A (Erdinest 2019) [99].

Le tacrolimus est actuellement utilisé pour traiter la conjonctivite allergique à des concentrations allant de 0,005% à 0,1% et est une méthode de traitement efficace pour les formes réfractaires aux stéroïdes dans le traitement de KCV (Kheirkhah A, 2011).[102] En outre, l'effet d'applications de topique de 0,02% de tacrolimus sur les papilles géantes dans les KCA et KCV est nettement meilleur que la ciclosporine A (Erdinest N 2019)[99]. Par conséquent, le tacrolimus aurait probablement un intérêt dans un nombre croissant de conjonctivites allergiques sévères.

Nous nous sommes basés sur les études cliniques contrôlées suivantes et des études de tolérance afin de compléter l'argumentation.

Table 13 : Etude efficacité Therapeutic efficacy of tacrolimus in vernal keratoconjunctivitis: a meta-analysis of randomised controlled trials

Nom de l'étude	Zhao M, He F, Yang Y, et al. Eur J Hosp Pharm Epub ahead of print ; Therapeutic efficacy of tacrolimus in vernal keratoconjunctivitis: a meta-analysis of randomised controlled trials
Design de l'étude	Méta analyse et revue systématique de la littérature
Nombre de participants	203 échantillons analysés, provenant de 5 études
Critère de jugement primaire	
Résultats	Le groupe de traitement par tacrolimus avait des scores de signe objectif oculaire significativement inférieurs (DMS -1,39, IC à 95% -2,50 à -0,27; p <0,05) et un score d'évaluation des symptômes subjectifs significativement plus faible (SMD -0,92, IC à 95% -1,59 à -0,24; p <0,05) que le groupe témoin.

Table 14 : étude efficacité Long-term Result of Maintenance Treatment With Tacrolimus Ointment

Nom de l'étude	Ji Won Jung, Young Ji Lee, Sang Chul Yoon, Tae-im Kim, Eung Kweon Kim, Kyoung Yul Seo, American Journal of Ophthalmology, Volume 159, Issue 3, 2015, Pages 519-527.e1, Long-term Result of Maintenance Treatment With Tacrolimus Ointment in Chronic Ocular Graft-Versus-Host Disease
Design de l'étude	Suivi de cohorte
Nombre de participants	13 patients (24 yeux)
Critère de jugement primaire	score inflammatoire, score stéroïdien et période d'utilisation de stéroïdes sur la durée totale, et nombre d'aggravations inflammatoires avant et après le traitement par tacrolimus
Résultats	Le score inflammatoire de la surface oculaire est passé de 2,8 à 0,6 (p = 0,001)

Table 15 : étude efficacité Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: Prospective double-blind randomized study,

Nom de l'étude	Bernardo Kaplan Moscovici, Ricardo Holzchuh, Fernando Eiji Sakassegawa-Naves, Diego Ricardo Hoshino-Ruiz, Marcos Bottene Villa Albers, Ruth Miyuki Santo, Richard Yudi Hida, Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: Prospective double-blind randomized study, Contact Lens and Anterior Eye, Volume 38, Issue 5, 2015, Pages 373-378
Design de l'étude	Étude prospective contrôlée randomisée en double aveugle.
Nombre de participants	48 yeux
Critère de jugement primaire	Le test de Schirmer I, le temps de rupture (BUT), le score à la fluorescéine cornéenne et les scores de coloration au Rose Bengal ont été évalués chez tous les patients un jour avant le traitement (base), 7, 14, 28 et 90 jours après le traitement avec le collyre.
Résultats	Les scores moyens de fluorescéine et de Rose Bengal se sont améliorés statistiquement après 7 jours de traitement et encore plus après 90 jours. Les valeurs moyennes de Schirmer I et BUT sont restées inchangées après 7, 14 et 21 jours, mais ont montré une amélioration par rapport à la ligne de base après 28 jours de traitement.

Table 16 : étude de tolérance Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop : Prospective double-blind randomized study

Nom de l'étude	Bernardo Kaplan Moscovici, Ricardo Holzchuh, Fernando Eiji Sakassegawa-Naves, Diego Ricardo Hoshino-Ruiz, Marcos Bottene Villa Albers, Ruth Miyuki Santo, Richard Yudi Hida Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop : Prospective double-blind randomized study Contact Lens and Anterior Eye, Volume 38, Issue 5, 2015, Pages 373-378
Design de l'étude	Étude prospective contrôlée randomisée en double aveugle.
Nombre de participants	48 yeux
Critère de jugement primaire	Le test de Schirmer I, le temps de rupture (BUT), le score à la fluorescéine cornéenne et les scores de coloration au Rose Bengal ont été évalués chez tous les patients un jour avant le traitement (base), 7, 14, 28 et 90 jours après le traitement avec le collyre.
Résultats	Onze patients du groupe d'étude se sont plaints d'une sensation de brûlure après l'instillation du collyre qui a diminué avec le temps. Tous les patients ont choisi de poursuivre le traitement malgré la sensation de brûlure. Quatre patients du groupe P se sont plaints d'une sensation de brûlure après l'instillation du collyre.

Table 17 : étude de tolérance Therapeutic efficacy of tacrolimus in vernal keratoconjunctivitis: a meta-analysis of randomised controlled trials

Nom de l'étude	Zhao M, He F, Yang Y, et al. Eur J Hosp Pharm Epub ahead of print ; Therapeutic efficacy of tacrolimus in vernal keratoconjunctivitis: a meta-analysis of randomised controlled trials.
Design de l'étude	Méta analyse et revue systématique de la littérature.
Nombre de participants	203 échantillons analysés, provenant de 5 études ; 3 études relevaient les effets indésirables.
Critère de jugement primaire	
Résultats	l'innocuité de l'application à long terme du tacrolimus dans le traitement de la conjonctivite allergique a également été vérifiée. Une étude menée par Al-Amri et al, utilisant 0,1% de TAC topiquement appliqué pour le traitement de l'AKC sur 48 mois, a démontré le contrôle et la rémission de la maladie en l'absence d'autres médicaments. Au-delà d'une légère sensation de brûlure, aucun autre effet indésirable n'a été observé. Une étude de Müller et al, 7 avec un TAC de 0,03% appliqué en continu sur une période de 41 mois, n'a montré aucun effet secondaire grave dans le traitement de la VKC, mettant en évidence la sécurité d'une application à long terme.

- **Nom commercial** : TALYMUS 1mg/ml, collyre en suspension
- **CODE ATC** : S01XA
- **STATUT** : ATU NOMINATIVE REFERENTIEL MINISTERE 2020
- **AGREMENT AUX COLLECTIVITES** : NON
- **CODE CIP** : 3400959001474
- **COMMERCIALISATION** : TAKEDA PHARMACEUTICAL (DISTRIBUTION)
- **TITULAIRE** : SENJU PHARMACEUTICAL (TITULAIRE ATU)

Forme galénique : Collyre en suspension aqueuse

Composition : Tacrolimus hydrate 1.02 mg (équivalent : 1 mg de tacrolimus)

Alcool polyvinyl partiellement hydrolysé, Benzalkonium chloride, Chlorure de sodium, phosphate sodique dibasique hydrate, phosphate sodique dihydrogène dihydrate, acide phosphorique, hydroxyde de sodium
PH : 4.3 TO 5.5

Figure 25 : Caractéristique du Talymus® (d'après RCP 2018 Japon)



Figure 26 : Talymus® - conditionnement

4.3 Autorisations d'Accès Compassionnel AAC (ex-ATU)

La prescription est réservée aux spécialistes en Ophtalmologie.

Les critères d'octroi de l'AAC sont :

- Conjonctivite ou kératoconjonctivite sévère due à une sécheresse oculaire dans la GVH oculaire, avec :
 - Résistance aux traitements non-pharmacologiques (bouchons méatiques)
 - Résistance aux substituts lacrymaux
 - Résistance à la ciclosporine en collyre

OU

- Conjonctivite ou kératoconjonctivite sèche sévère due à syndrome de Sjögren, avec:
 - Résistance aux traitements non-pharmacologiques (bouchons méatiques)
 - Résistance aux substituts lacrymaux
 - Résistance à la vitamine A en pommade ophtalmique
 - Résistance à la ciclosporine en collyre

OU

- Kératoconjonctivite vernale, avec :
 - Résistance à la ciclosporine
 - Corticodépendance

L'AAC est accordée au cas par cas dans d'autres indications (kératite virale récidivante, kératoconjonctivite atopique sévère, prévention du rejet dans les greffes à très haut risque, dans les rosacées oculaires sévères)

La demande d'octroi de l'AAC se fait directement sur le site de l'ANSM e-SATURNE.

La demande est faite par tout médecin ophtalmologiste possédant un numéro RPPS.

Il suffit de se connecter sur le site e-SATURNE avec sa carte de professionnelle de santé et ses identifiants.

La demande doit renseigner les coordonnées du patient (nom – prénom – date de naissance), le traitement (talymus®) ainsi que la posologie et l'indication.

On choisit également la pharmacie hospitalière de restitution et la durée de traitement (AAC peut être accordée pendant une année puis un renouvellement est nécessaire).

Une fois la demande effectuée sur e-SATURNE, le pharmacien de l'hôpital sélectionné fait une relecture de la demande d'AAC.

Une fois la demande relue par le pharmacien : la validation par l'ANSM est immédiate.

Une fois validation par l'ANSM : la commande est faite immédiatement et les délais de livraison du talymus® sont de 2 à 3 jours ouvrés.

Le prix tarif hopital HT est proposé à 174,00 euros avec un remboursement par la sécurité sociale.

Le flacon est dispensé dans sa boîte au patient.

Les flacons ne sont pas suivis nominativement. Pas de stock mais comme les flacons sont non nominatifs, le fait de suivre plusieurs patients permet d'avoir quelques flacons d'avance en pharmacie.

Le patient se présente avec une ordonnance pour dispensation du traitement.

Le patient doit récupérer son traitement chaque mois en se présentant à la pharmacie hospitalière. L'envoi à domicile n'est pas possible.

5 Objectif

L'objectif principal de ce travail est de montrer l'efficacité du talymus® sur les signes et symptômes de kératoconjunctivites sèches sévères chez des patients atteints de GVH KCV SGS et autres pathologies résistantes ou intolérantes aux traitements standards et notamment résistant à la ciclosporine 0,1%.

L'objectif secondaire est de montrer l'innocuité du talymus®.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective.

Les critères d'inclusions étaient la présence d'une kératoconjonctivite sèche sévère résistante aux larmes artificielles ou aux corticoïdes collyres ou aux bouchons méatiques.

Il devait y avoir également une résistance à la ciclosporine collyre.

Les patients n'étaient pas inclus s'il n'y avait aucune notion de prise de ciclosporine dans l'historique des traitements. Il s'agissait d'un critère obligatoire.

Le critère principal d'intérêt était la réduction des signes de sécheresse sur le score d'Oxford et l'amélioration des symptômes de sécheresse sur le questionnaire OSDI.

Les critères secondaires d'intérêt étaient la réduction des signes et symptômes de sécheresse sur le questionnaire DEQ5, le BUT, le schirmer, la coloration conjonctivale, la réduction des dysfonctions des glandes de Meibomus, la réduction de la kératite filamenteuse.

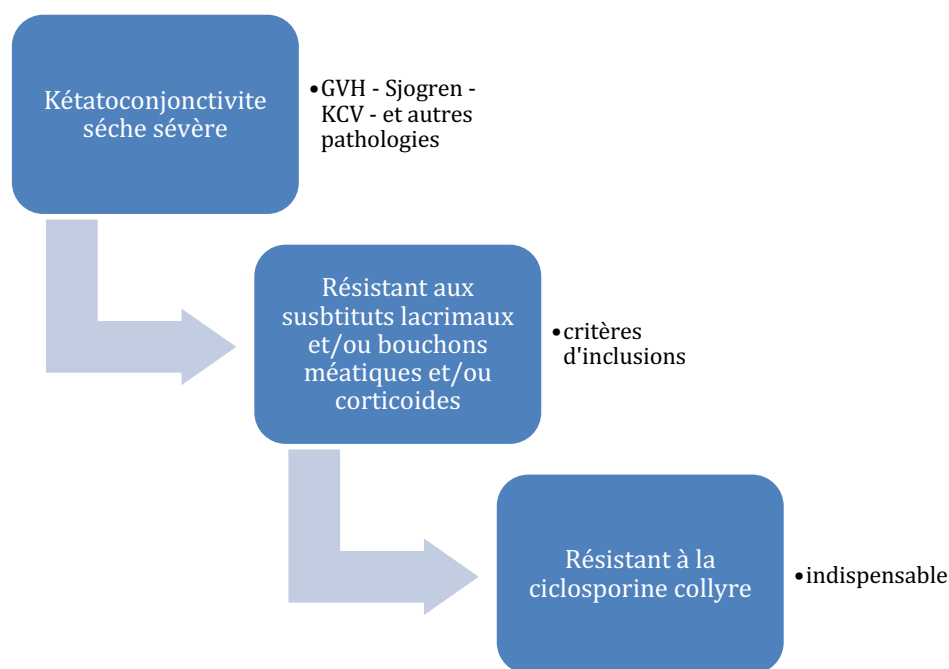


Figure 27 : flow chart sélection des patients

2 Patients et données

Le recrutement des patients se faisait lors des consultations de suivis ophtalmologiques au CHU de Lille principalement et dans les hôpitaux de périphéries des Hauts-de-France.

En effet, dès lors qu'il existait une kératoconjonctivite sévère dans le cadre notamment d'une GVH, GS, KCV résistantes aux traitements de première intention et à la ciclosporine, on proposait aux patients d'utiliser le talymus® afin d'incrémenter le traitement.

Au fur et à mesure du suivi, nous avons élargi le recrutement des patients à toute kératoconjonctivite sèche sévère autres que GVH GS et KCV.

Les données recueillies à l'inclusion étaient l'âge, le sexe, la pathologie, les traitements déjà utilisés. Puis on remettait aux patients les questionnaires OSDI et DEQ5.

Durant l'examen initial en lampe à fente, ainsi que pour tous les examens de contrôle nous avons recueilli le score Oxford, le BUT, le schirmer, la présence d'une DGM, la coloration conjonctivale et la présence de kératite filamenteuse.

Nous avons également notifié la présence d'une baisse de vision subjective ainsi que la présence d'une photophobie.

Nous avons suivi les patients de façon très régulière jusqu'à 24 mois pour certains.

Les patients étaient revus à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois de traitement. Nous avons récolté les mêmes données cliniques à chaque examen de contrôle.

L'ophtalmologiste en charge du patient était l'évaluateur et répertoriait l'examen clinique dans le dossier du patient.

De plus nous avons répertorié les effets indésirables du talymus® ainsi que l'amélioration subjective ressentie du patient.

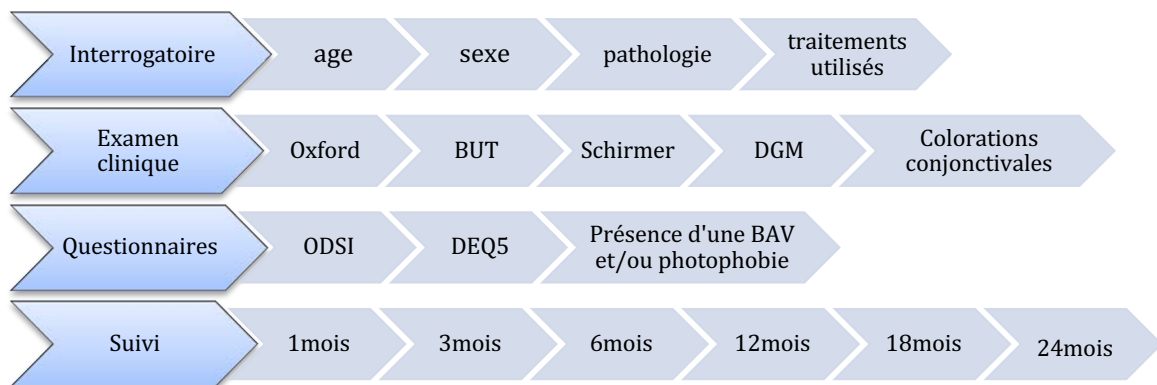


Figure 28 : recueil des données et durée de suivi

3 Analyse statistique

3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique prospective d'évaluation d'un médicament.

3.2 Plan d'analyse statistique

Un descriptif de la population a été réalisé : les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et pourcentages et les variables quantitatives par leurs moyennes et écart type ou médiane et quartiles.

Pour comparer l'efficacité avant après la mise en place du talymus®, nous avons utilisé des tests de comparaison pour données appariées selon le type de données :

- Pour les variables ordinales, nous avons utilisé un test de Wilcoxon Mann Whitney pour données appariées.
- Pour les variables quantitatives, nous avons utilisé un test de Student pour données appariées lorsque les conditions d'application le permettaient (normalité de la différence entre les deux variables), un test de Wilcoxon Mann Whitney pour données appariées sinon.
- Pour les données qualitatives binaires, nous avons utilisé des test du Chi² de Mac Nemar si les conditions d'applications étaient remplies.
- Nous avons fait une analyse à 24mois avec un test non paramétrique (Wilcoxon pour données appariées) pour les critères OSDI , Oxford, BUT et Schirmer.

Pour chaque variable, nous avons comparé toutes les temporalités avec la valeur à J0. Pour prendre en compte ces tests multiples et l'inflation du risque alpha qui en découle, nous avons ajusté le seuil alpha en suivant la correction de Bonferroni : la significativité statistique sera établie si $p\text{-value} < 0.05/6$ soit $p\text{-value} < 0.0083$.

Nous avons également effectué des analyses en sous-groupe pour les patients KCV, GVH et GS sur le critère de jugement principal.

Pour simplifier les modèles et leur interprétation (éviter les modèles mixtes), nous avons choisi de raisonner en ne prenant qu'un œil par patient. [103]

Résultats

1 Descriptif de la population

1.1 Caractéristiques de la population

Table 18 : caractéristiques de la population à baseline

variable	modalités	population totale
pathologie		N=35
	Amylose	1 (2.86)
	Atopie	1 (2.86)
	GS	6 (17.14)
	GVH	9 (25.71)
	KCV	5 (14.29)
	Kératite Interstitielle	1 (2.86)
	Pemphigoïde oculaire	1 (2.86)
	Polyarthrite rhumatoïde	2 (5.71)
	Rosacée	4 (11.43)
	Post chirurgie de cataracte	2 (5.71)
	Sécheresse	3 (8.57)
age		N=35
	Moyenne (\pm ET)	51.03 (\pm 20.50)
	Médiane (Q1;Q3)	59.00 (37.00 ; 66.00)
sexe		N=35
	Femme	24 (68.57)
	Homme	11 (31.43)
Yeux (nombre)		N=35
	1	10 (28.57)
	2	25 (71.43)
Larmes artificielles		N=35
	OUI	35 (100.00)
bouchon		N=35
	NON	20 (57.14)
	OUI	15 (42.86)
corticoïdes		N=35

variable	modalités	population totale
Ciclosporine 0.1%	OUI	35 (100.00)
		N=35
Coloration conjonctivale	OUI	35 (100.00)
		N=35
	Moyenne (± ET)	2.60 (± 0.55)
	Médiane (Q1;Q3)	3.00 (2.00 ; 3.00)
BAV/Photophobie		N=35
	Moyenne (± ET)	2.60 (± 0.55)
	Médiane (Q1;Q3)	3.00 (2.00 ; 3.00)
		N=35
Kératite filamenteuse	NON	14 (40.00)
	OUI	21 (60.00)
		N=35
		N=35
DGM	NON	13 (37.14)
	OUI	22 (62.86)
		N=35
OSDI	Moyenne (± ET)	80.89 (± 8.89)
	Médiane (Q1;Q3)	84.00 (72.00 ; 89.00)
		N=35
DEQ5	Moyenne (± ET)	16.97 (± 3.25)
	Médiane (Q1;Q3)	18.00 (14.00 ; 20.00)
		N=35
Oxford	Moyenne (± ET)	4.31 (± 0.68)
	Médiane (Q1;Q3)	4.00 (4.00 ; 5.00)
		N=35
BUT	Moyenne (± ET)	3.60 (± 1.61)
	Médiane (Q1;Q3)	4.00 (2.00 ; 5.00)
		N=35
Schirmer	Moyenne (± ET)	3.86 (± 1.42)
	Médiane (Q1;Q3)	3.00 (3.00 ; 5.00)
		N=35
Temps de suivi (jours)	Moyenne (± ET)	426.66 (± 229.76)
	Médiane (Q1;Q3)	365.00 (180.00 ; 545.00)
		N=35



Figure 29 : Histogramme du score moyen OSDI Oxford BUT Schirmer avant initiation du talymus®

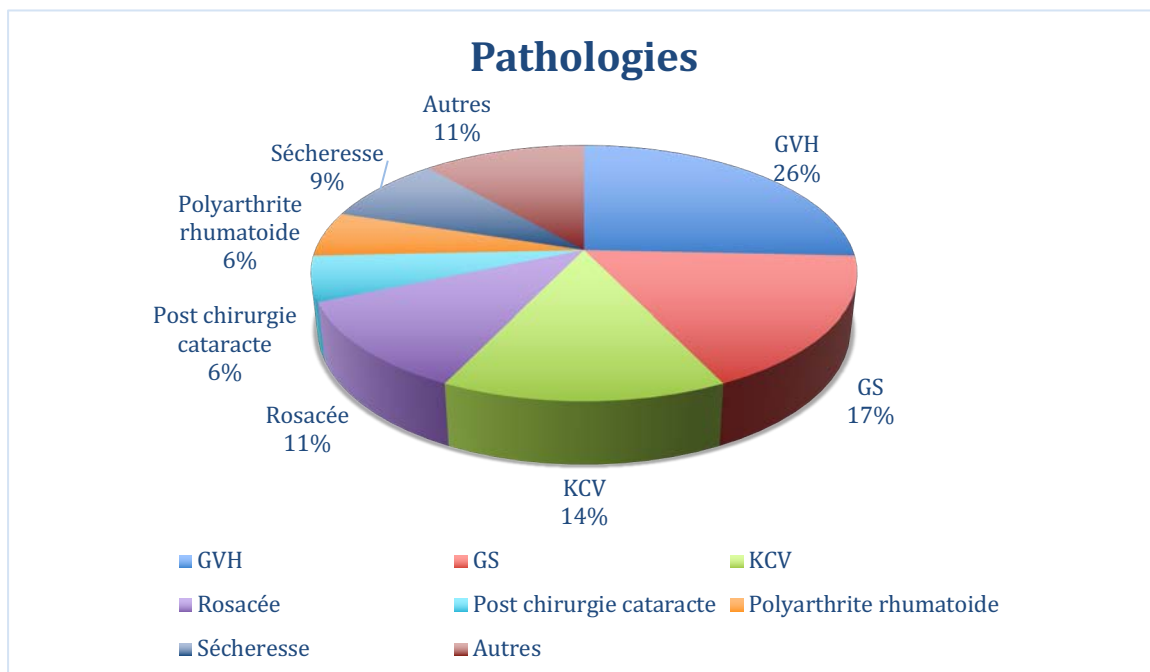


Figure 30 : graphique en secteur de la répartition des patients selon l'étiologie de sécheresse

Table 19 : durée de suivi des patients

	1mois	3mois	6mois	12mois	18mois	24mois
Patients	32	32	32	26	16	8
Yeux	53	53	53	44	28	13

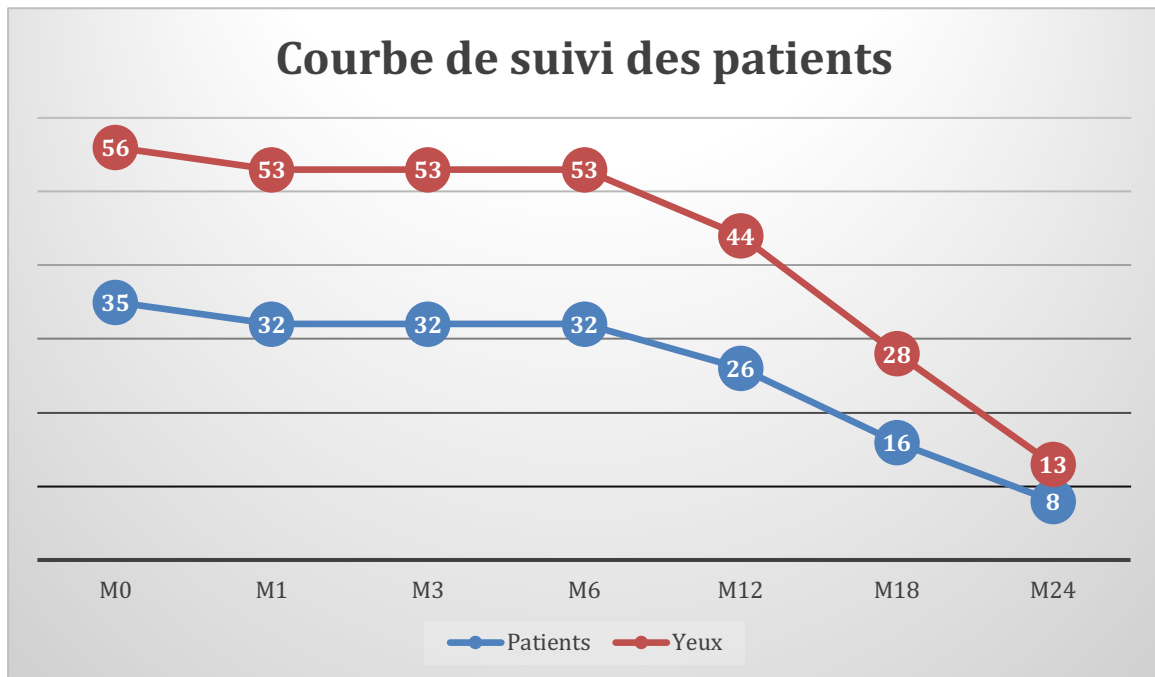


Figure 31 : Courbe de suivi des patients en fonction du temps

Au total, sur notre recrutement de 35 patients à l'inclusion :

32 patients ont été suivis pendant 6mois

26 patients ont été suivis pendant 12mois

16 patients ont été suivis pendant 18mois

8 patients ont été suivis pendant 24mois

3 patients ont stoppé le traitement pour effet indésirable

25 patients avaient une pathologie bilatérale donc le traitement a été instillé dans les 2 yeux mais les analyses statistiques ont été faites sur un œil pour faciliter les calculs.

2 Analyse principale : efficacité avant-après du talymus® sur le score OSDI

2.1 Analyse du critère de jugement principal

Table 20 : questionnaire OSDI à 1mois, 3mois,6mois, 12mois, 18mois, 24mois de talymus®

Variable 1	Variable 2	modalite	pre	post	Difference	Test	p
OSDI_J0 (n= 35)	OSDI_M1 (n= 32)	Mean	80.89(±8.89)	79.59(±8.17)	-1.25(±1.48)	Wilcoxon app	<.001
		Median	84(72-89)	82(71-86.5)	0(-2-0)		.
OSDI_J0 (n= 35)	OSDI_M3 (n= 32)	Mean	80.89(±8.89)	73.31(±7.97)	-7.53(±4.26)	Student app	<.001
		Median	84(72-89)	75(66-80)	-7(-11--4)		.
OSDI_J0 (n= 35)	OSDI_M6 (n= 32)	Mean	80.89(±8.89)	63.13(±9.22)	-17.72(±6.68)	Student app	<.001
		Median	84(72-89)	64(55-70.5)	-18.5(-22--12.5)		.
OSDI_J0 (n= 35)	OSDI_M12 (n= 26)	Mean	80.89(±8.89)	43.23(±10.55)	-36.08(±8.59)	Student app	<.001
		Median	84(72-89)	47(32-53)	-37.5(-40--31)		.
OSDI_J0 (n= 35)	OSDI_M18 (n= 16)	Mean	80.89(±8.89)	24.13(±8.64)	-55.56(±10.02)	Student app	<.001
		Median	84(72-89)	25.5(15-33)	-56(-62.5--50.5)		.
OSDI_J0 (n= 35)	OSDI_M24 (n= 8)	Mean	80.89(±8.89)	15.63(±5.13)	-65.88(±5.44)	Student app	<.001
		Median	84(72-89)	15(10.5-21)	-67.5(-69.5--63)		.
OSDI_J0 (n= 35)	OSDI_M24 (n= 8)	Mean	80.89(±8.89)	15.63(±5.13)	-65.88(±5.44)	Wilcoxon app	0.008
		Median	84(72-89)	15(10.5-21)	-67.5(-69.5--63)		.

2.2 Interprétation

Nous observons une diminution statistiquement significative du score OSDI entre le pré et le post traitement dans toutes les temporalités ($p < 0.0083$).

La diminution du score OSDI est constante durant toute la durée du traitement.

Les patients ressentent une amélioration subjective des symptômes de sécheresse dès le premier mois de traitement.

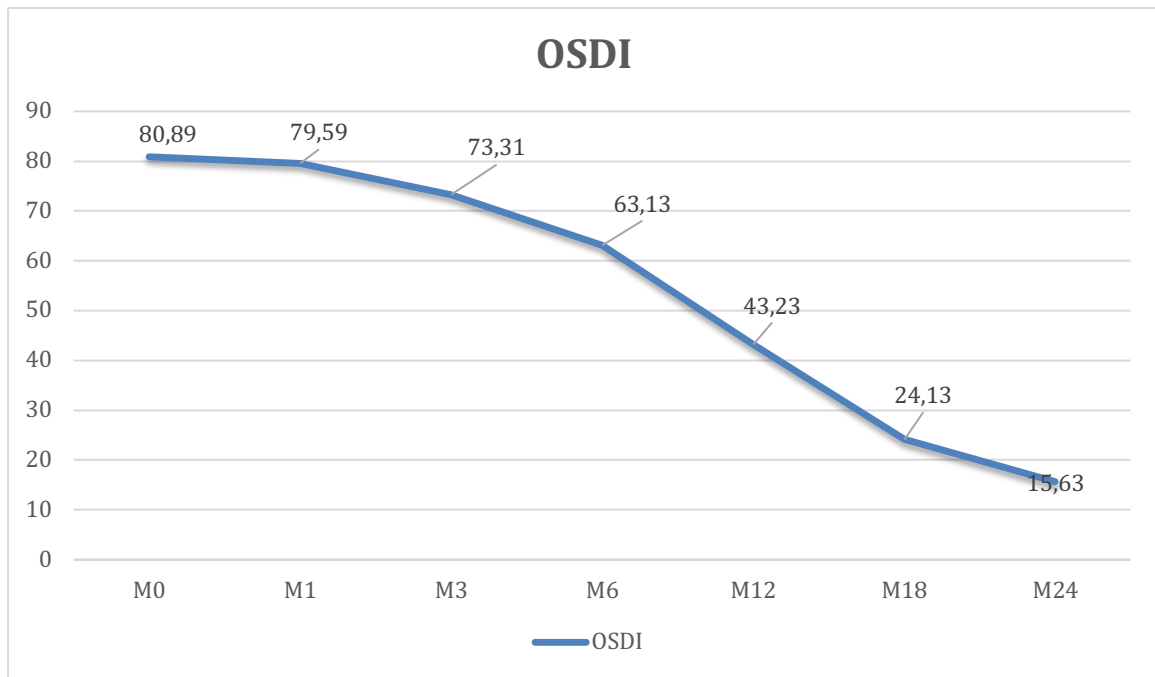


Figure 32 : courbe de la moyenne du questionnaire OSDI en fonction du temps (M=mois)

2.3 Analyse en sous-groupe du critère de jugement principal

2.3.1 GVH

Variable1	Variable2	modalite	pre	post	Difference	Test	p
OSDI_J0 (n= 9)	OSDI_M1 (n= 9)	Mean	81.11(±7.83)	79.67(±6.42)	-1.44(±1.88)	Wilcoxon app	0.125
		Median	80(78-88)	80(78-85)	0(-3-0)		
OSDI_J0 (n= 9)	OSDI_M3 (n= 9)	Mean	81.11(±7.83)	73.33(±4.87)	-7.78(±4.84)	Wilcoxon app	0.008
		Median	80(78-88)	75(72-77)	-8(-13--4)		
OSDI_J0 (n= 9)	OSDI_M6 (n= 9)	Mean	81.11(±7.83)	64.33(±4.8)	-16.78(±7.93)	Wilcoxon app	0.004
		Median	80(78-88)	64(63-66)	-18(-24--11)		
OSDI_J0 (n= 9)	OSDI_M12 (n= 8)	Mean	81.11(±7.83)	44.88(±8.9)	-35.13(±9.13)	Wilcoxon app	0.008
		Median	80(78-88)	49(36-51)	-39.5(-40.5--28.5)		
OSDI_J0 (n= 9)	OSDI_M18 (n= 5)	Mean	81.11(±7.83)	25.6(±6.88)	-56.2(±9.44)	Wilcoxon app	0.063
		Median	80(78-88)	26(25-28)	-60(-62--56)		
OSDI_J0 (n= 9)	OSDI_M24 (n= 3)	Mean	81.11(±7.83)	19.33(±3.79)	-68.33(±1.53)	Wilcoxon app	0.250
		Median	80(78-88)	21(15-22)	-68(-70--67)		

Nous observons une diminution statistiquement significative du score OSDI entre le pré et le post traitement à 3mois, 6mois, 12 mois et 18mois.

2.3.2 KCV

<i>Variable1</i>	<i>Variable2</i>	<i>modalite</i>	<i>pre</i>	<i>post</i>	<i>Difference</i>	<i>Test</i>	<i>p</i>
OSDI_J0 (n= 5)	OSDI_M1 (n= 5)	Mean	77.6(±12.32)	76.4(±11.1)	-1.2(±1.64)	Wilcoxon app	0.500
		Median	83(65-85)	82(65-83)	0(-3-0)		
OSDI_J0 (n= 5)	OSDI_M3 (n= 5)	Mean	77.6(±12.32)	70.4(±10.36)	-7.2(±3.03)	Wilcoxon app	0.063
		Median	83(65-85)	73(60-80)	-5(-10--5)		
OSDI_J0 (n= 5)	OSDI_M6 (n= 5)	Mean	77.6(±12.32)	61(±11.55)	-16.6(±4.45)	Wilcoxon app	0.063
		Median	83(65-85)	61(50-71)	-16(-20--14)		
OSDI_J0 (n= 5)	OSDI_M12 (n= 3)	Mean	77.6(±12.32)	38(±14.73)	-33.33(±2.89)	Wilcoxon app	0.250
		Median	83(65-85)	30(29-55)	-35(-35--30)		
OSDI_J0 (n= 5)	OSDI_M18 (n= 2)	Mean	77.6(±12.32)	23.5(±12.02)	-51.5(±2.12)	Wilcoxon app	0.500
		Median	83(65-85)	23.5(15-32)	-51.5(-53--50)		
OSDI_J0 (n= 5)	OSDI_M24 (n= 1)	Mean	77.6(±12.32)	21(±.)	-64(±.)	Wilcoxon app	1.000
		Median	83(65-85)	21(21-21)	-64(-64--64)		

Nous observons une diminution statistiquement significative du score OSDI entre le pré et le post traitement à 3mois et 6mois.

2.3.3 GS

<i>Variable1</i>	<i>Variable2</i>	<i>modalite</i>	<i>pre</i>	<i>post</i>	<i>Difference</i>	<i>Test</i>	<i>p</i>
OSDI_J0 (n= 6)	OSDI_M1 (n= 4)	Mean	84.5(±9.22)	87.5(±1.91)	-0.75(±1.5)	Wilcoxon app	1.000
		Median	88.5(85-89)	88(86-89)	0(-1.5-0)		
OSDI_J0 (n= 6)	OSDI_M3 (n= 4)	Mean	84.5(±9.22)	79(±2.94)	-9.25(±1.5)	Wilcoxon app	0.125
		Median	88.5(85-89)	79.5(77-81)	-10(-10--8.5)		
OSDI_J0 (n= 6)	OSDI_M6 (n= 4)	Mean	84.5(±9.22)	66.75(±6.85)	-21.5(±6.56)	Wilcoxon app	0.125
		Median	88.5(85-89)	66.5(61.5-72)	-21(-25.5--17.5)		
OSDI_J0 (n= 6)	OSDI_M12 (n= 3)	Mean	84.5(±9.22)	44.33(±13.61)	-45(±13.23)	Wilcoxon app	0.250
		Median	88.5(85-89)	49(29-55)	-40(-60--35)		
OSDI_J0 (n= 6)	OSDI_M18 (n= 2)	Mean	84.5(±9.22)	24(±12.73)	-65(±12.73)	Wilcoxon app	0.500
		Median	88.5(85-89)	24(15-33)	-65(-74--56)		
OSDI_J0 (n= 6)	OSDI_M24 (n= 0)	Mean	84.5(±9.22)	.(±.)	.(±.)	Wilcoxon app	1.000
		Median	88.5(85-89)	.(.-.)	.(.-.)		

Il y a une diminution du score OSDI avant et après initiation du traitement mais cette diminution est non significative dans toutes les temporalités.

3 Analyses secondaires : efficacité avant-après talymus®

3.1 Score d'Oxford

Table 21 : score d'oxford après introduction de talymus® à 1mois, 3mois, 6mois, 12mois, 18mois, 24mois

Variable 1	Variable 2	modalite	pre	post	Difference	Test	p
BUT_Y1_J0 (n= 35)	BUT_Y1_M1 (n= 32)	Mean	3.6(±1.61)	4.72(±1.02)	1.13(±1.1)	Wilcoxon app	<.001
		Median	4(2-5)	5(4-5)	1(0-2)		.
BUT_Y1_J0 (n= 35)	BUT_Y1_M3 (n= 32)	Mean	3.6(±1.61)	6.84(±1.14)	3.25(±1.24)	Wilcoxon app	<.001
		Median	4(2-5)	7(6-8)	3(2-4)		.
BUT_Y1_J0 (n= 35)	BUT_Y1_M6 (n= 32)	Mean	3.6(±1.61)	7.56(±0.91)	3.97(±1.56)	Student app	<.001
		Median	4(2-5)	8(7-8)	4(3-5)		.
BUT_Y1_J0 (n= 35)	BUT_Y1_M12 (n= 26)	Mean	3.6(±1.61)	8.58(±1.14)	5(±1.52)	Student app	<.001
		Median	4(2-5)	8(8-10)	5(4-6)		.
BUT_Y1_J0 (n= 35)	BUT_Y1_M18 (n= 16)	Mean	3.6(±1.61)	8.94(±1)	5.44(±1.67)	Student app	<.001
		Median	4(2-5)	9(8-10)	5(4.5-7)		.
BUT_Y1_J0 (n= 35)	BUT_Y1_M24 (n= 8)	Mean	3.6(±1.61)	9.38(±0.74)	6.63(±1.3)	Student app	<.001
		Median	4(2-5)	9.5(9-10)	6.5(5.5-8)		.
BUT_Y1_J0 (n= 35)	BUT_Y1_M24 (n= 8)	Mean	3.6(±1.61)	9.38(±0.74)	6.63(±1.3)	Wilcoxon app	0.008
		Median	4(2-5)	9.5(9-10)	6.5(5.5-8)		.

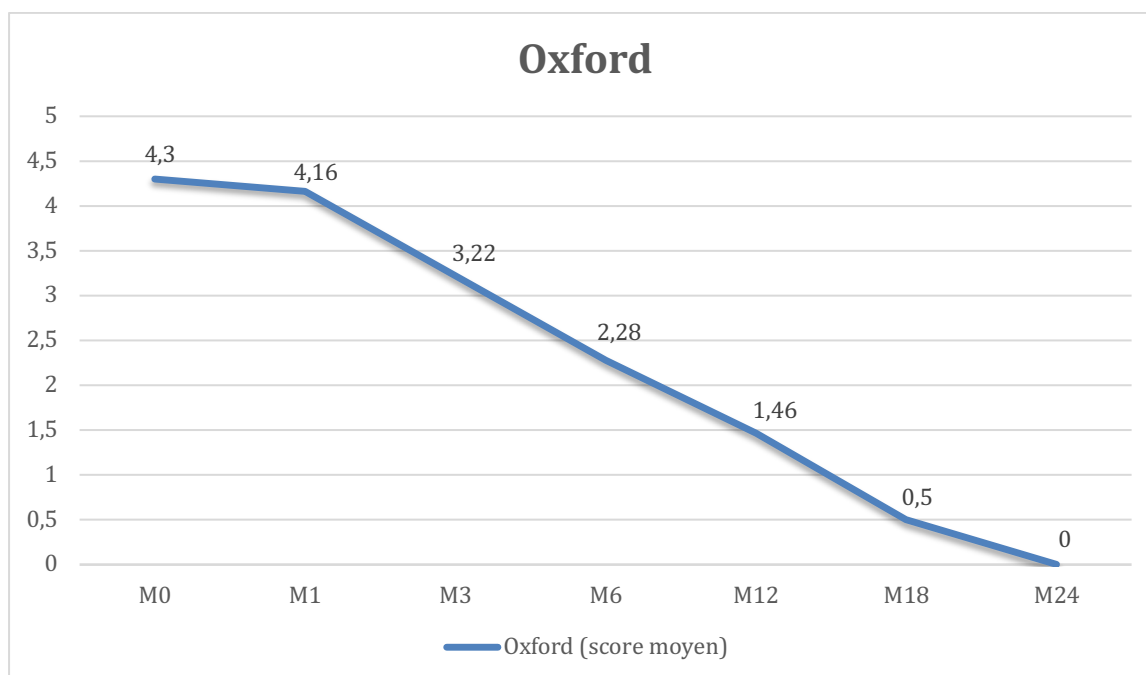


Figure 33 : Courbe de la moyenne du score d'Oxford en fonction du temps

Nous observons une diminution statistiquement significative du score Oxford entre le pré et le post traitement dans toutes les temporalités à partir de trois mois ($p < 0.0083$).
Il existe également une amélioration des signes objectif de sècheresse chez tous les patients et ceux des trois mois de prise continue de talymus®.

3.2 BUT

Table 22 : efficacité du talymus® sur le BUT à 1mois, 3mois, 6mois, 12mois, 18mois et 24mois

<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>	<i>modalite</i>	<i>pre</i>	<i>post</i>	<i>Difference</i>	<i>Test</i>	<i>p</i>
BUT_Y1_J0 (n= 35)	BUT_Y1_M1 (n= 32)	Mean	3.6(±1.61)	4.72(±1.02)	1.13(±1.1)	Wilcoxon app	<.001
		Median	4(2-5)	5(4-5)	1(0-2)		.
BUT_Y1_J0 (n= 35)	BUT_Y1_M3 (n= 32)	Mean	3.6(±1.61)	6.84(±1.14)	3.25(±1.24)	Wilcoxon app	<.001
		Median	4(2-5)	7(6-8)	3(2-4)		.
BUT_Y1_J0 (n= 35)	BUT_Y1_M6 (n= 32)	Mean	3.6(±1.61)	7.56(±0.91)	3.97(±1.56)	Student app	<.001
		Median	4(2-5)	8(7-8)	4(3-5)		.
BUT_Y1_J0 (n= 35)	BUT_Y1_M12 (n= 26)	Mean	3.6(±1.61)	8.58(±1.14)	5(±1.52)	Student app	<.001
		Median	4(2-5)	8(8-10)	5(4-6)		.
BUT_Y1_J0 (n= 35)	BUT_Y1_M18 (n= 16)	Mean	3.6(±1.61)	8.94(±1)	5.44(±1.67)	Student app	<.001
		Median	4(2-5)	9(8-10)	5(4.5-7)		.
BUT_Y1_J0 (n= 35)	BUT_Y1_M24 (n= 8)	Mean	3.6(±1.61)	9.38(±0.74)	6.63(±1.3)	Student app	<.001
		Median	4(2-5)	9.5(9-10)	6.5(5.5-8)		.
BUT_Y1_J0 (n= 35)	BUT_Y1_M24 (n= 8)	Mean	3.6(±1.61)	9.38(±0.74)	6.63(±1.3)	Wilcoxon app	0.008
		Median	4(2-5)	9.5(9-10)	6.5(5.5-8)		.

Nous observons une augmentation statistiquement significative de la cotation BUT entre le pré et le post traitement dans toutes les temporalités ($p < 0.0083$).
Il existe une nette augmentation du BUT après introduction de talymus® dès le premier mois de traitement avec une amélioration du film lacrymal. Le BUT tend à la normalité (valeur supérieure à 10secondes) après introduction du talymus®.

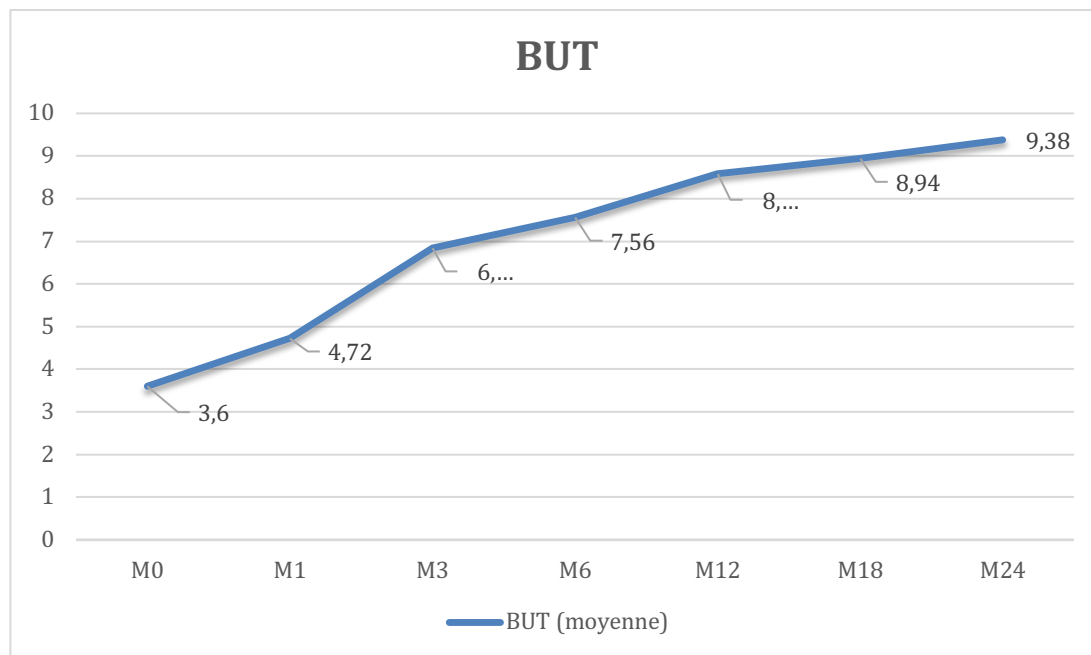


Figure 34 : Courbe de la moyenne du BUT en fonction du temps

3.3 Schirmer

Table 23 : efficacité du talymus® sur le schirmer à 1mois, 3mois, 6mois, 12mois, 18mois et 24mois

Variable 1	Variable 2	modalite	pre	post	Difference	Test	p
Schirmer_Y1_J0 (n= 35)	Schirmer_Y1_M1 (n= 32)	Mean	3.86(±1.42)	5.03(±1)	1.13(±1.16)	Wilcoxon app	<.001
		Median	3(3-5)	5(5-5)	1(0-2)		
Schirmer_Y1_J0 (n= 35)	Schirmer_Y1_M3 (n= 32)	Mean	3.86(±1.42)	7.63(±1.24)	3.72(±1.25)	Wilcoxon app	<.001
		Median	3(3-5)	8(7-8)	3.5(3-5)		
Schirmer_Y1_J0 (n= 35)	Schirmer_Y1_M6 (n= 32)	Mean	3.86(±1.42)	9.38(±1.43)	5.47(±1.52)	Wilcoxon app	<.001
		Median	3(3-5)	10(8-10)	5(5-7)		
Schirmer_Y1_J0 (n= 35)	Schirmer_Y1_M12 (n= 26)	Mean	3.86(±1.42)	12.15(±2.65)	8.23(±2.52)	Student app	<.001
		Median	3(3-5)	12(10-15)	8(7-10)		
Schirmer_Y1_J0 (n= 35)	Schirmer_Y1_M18 (n= 16)	Mean	3.86(±1.42)	13.31(±2.09)	9.38(±2.66)	Student app	<.001
		Median	3(3-5)	15(12-15)	9.5(8-11)		
Schirmer_Y1_J0 (n= 35)	Schirmer_Y1_M24 (n= 8)	Mean	3.86(±1.42)	14.25(±1.39)	10.75(±2.12)	Student app	<.001
		Median	3(3-5)	15(13.5-15)	11(9.5-12.5)		
Schirmer_Y1_J0 (n= 35)	Schirmer_Y1_M24 (n= 8)	Mean	3.86(±1.42)	14.25(±1.39)	10.75(±2.12)	Wilcoxon app	0.008
		Median	3(3-5)	15(13.5-15)	11(9.5-12.5)		

Nous observons une augmentation statistiquement significative du Schirmer entre le pré et le post traitement dans toutes les temporalités ($p < 0.0083$).

Pour tous nos patients, la quantité de sécrétions lacrymales étaient augmentée dès le premier mois de traitement par talymus®.

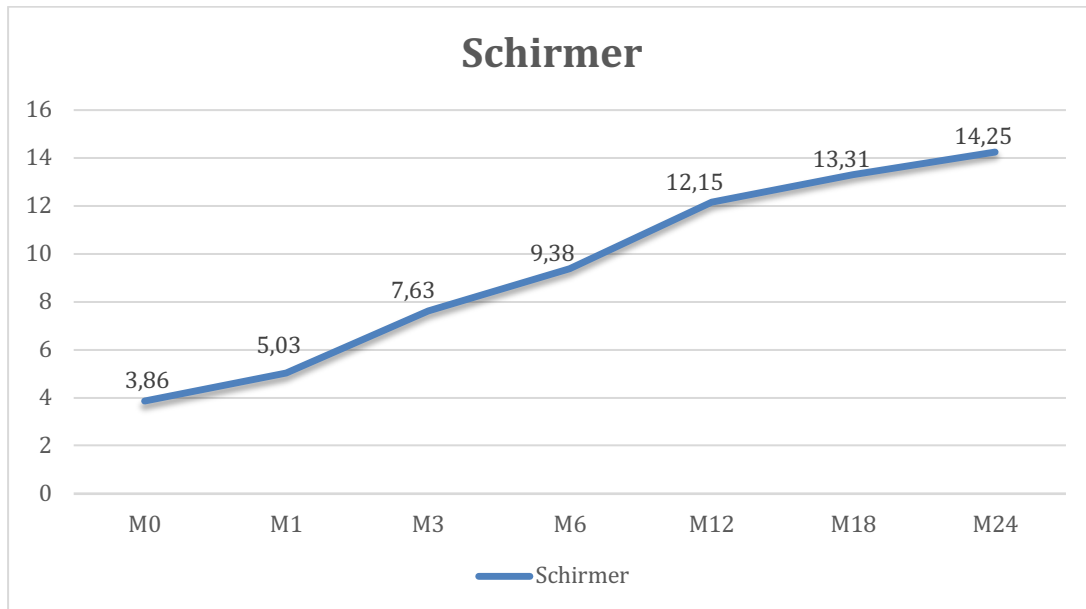


Figure 35 : Courbe de la moyenne du Schirmer en fonction du temps

3.4 Autres résultats

Concernant les autres critères de jugements secondaires, nous avons observé une diminution statistiquement significative du score DEQ5 entre le pré et le post traitement dans toutes les temporalités ($p < 0.0083$). Il existait donc une amélioration subjective des symptômes de sécheresse autant sur le questionnaire OSDI que le questionnaire DEQ5.

Nous observons une diminution statistiquement significative des symptômes de BAV et photophobie entre le pré et en post traitement dans toutes les temporalités à partir de trois mois de traitement ($p < 0.0083$).

Nous avons également noté une diminution statistiquement significative de la cotation de coloration conjonctivale entre le pré et le post traitement dans toutes les temporalités à partir de trois mois de traitement ($p < 0.0083$).

Nous avons également constaté une diminution statistiquement significative de la présence de kératite filamenteuse entre le pré et le post traitement à partir de trois mois de traitement ($p < 0.0083$).

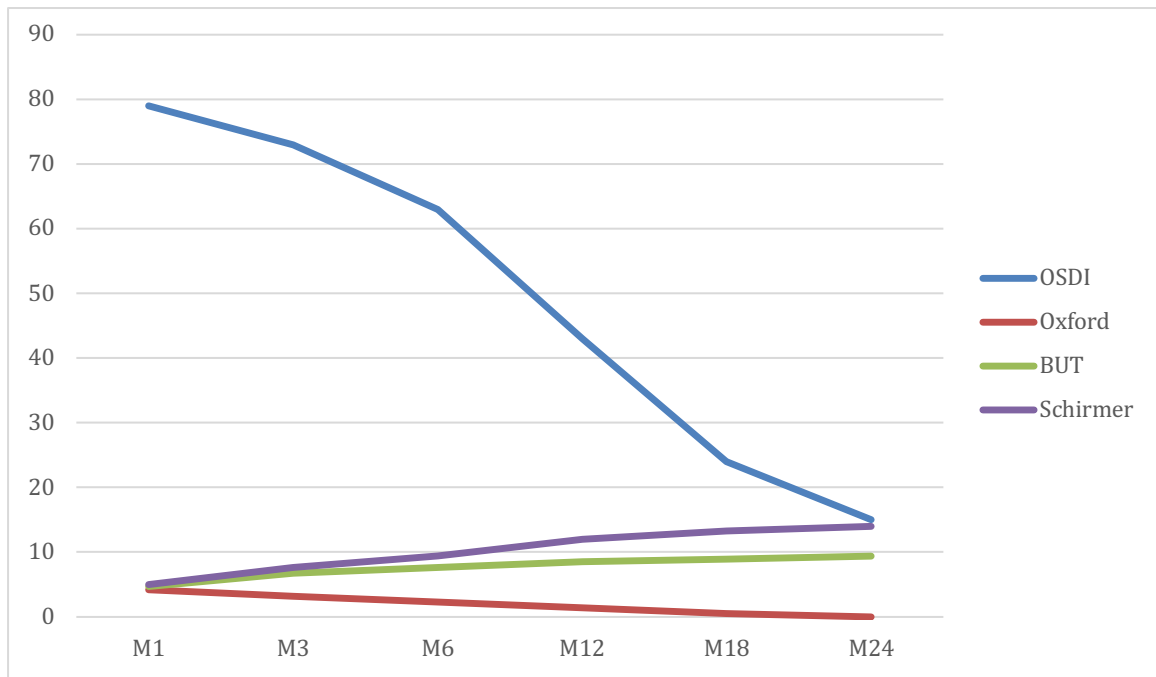


Figure 36 : Courbe de suivi des principaux résultats (moyenne) en fonction du temps

4 Évaluation des effets indésirables du talymus®

Table 24 : effets indésirables notable du talymus®

variable	modalités	population totale
Aucun		N=35
	NON	18 (51.43)
	OUI	17 (48.57)
Brulure		N=35
	NON	18 (51.43)
	OUI	17 (48.57)
Picotement		N=35
	NON	23 (65.71)
	OUI	12 (34.29)
Prurit		N=35
	NON	27 (77.14)
	OUI	8 (22.86)
Autres		N=35
	Abcès	1 (2.86)
	NON	34 (97.14)

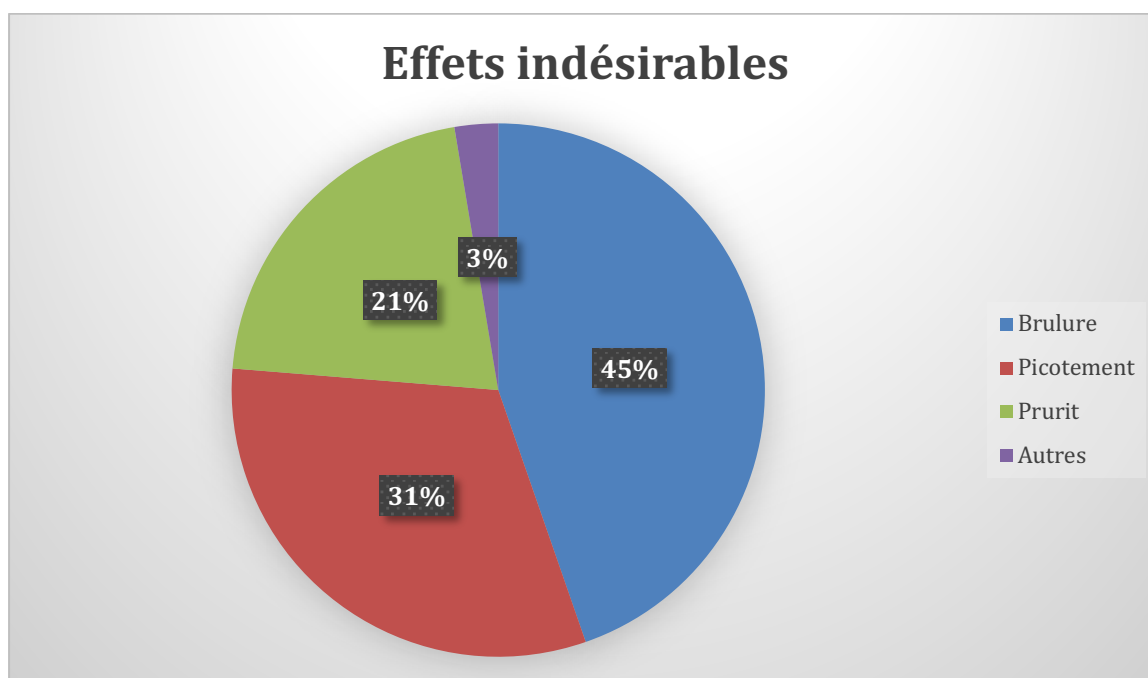


Figure 37 : graphique en secteur des effets indésirables du talymus®

Les effets indésirables étaient présents chez 50% de nos patients.

L'effet secondaire décrit chez les patients était surtout la présence d'une brûlure à l'instillation du talymus®.

Cette notion de brûlure était intolérable pour 2 patients qui ont arrêté le traitement pour intolérance.

Pour le reste des patients la brûlure était gênante mais tolérable et d'une durée de quelques secondes lors de l'instillation du collyre.

Il pouvait également exister un prurit et des picotements lors de l'instillation chez nos patients mais cela était supportable et aucun arrêt de traitement n'a été constaté pour ces deux effets secondaires.

Un patient a développé un abcès quinze jours après initiation du talymus®. Aucune notion d'infection à type d'abcès a été décrite dans la littérature. Par ailleurs plusieurs facteurs confondants étaient présents chez notre patiente. Nous avons arrêté le talymus® pour ce patient et également une déclaration d'effet indésirable à la pharmacovigilance.

Discussion

1 Principaux résultats

Le talymus® s'avère efficace dans les kératoconjunctivites sèches sévères résistantes ou intolérantes aux traitements de première intention ainsi qu'à la ciclosporine collyre.

En effet, les résultats montrent qu'après plusieurs mois de traitements par talymus®, les signes et symptômes de kératoconjunctivites ont nettement diminué chez nos patients de manière significative.

Le questionnaire de symptôme de sécheresse au quotidien (OSDI) ainsi que le score de signe de sécheresse (Oxford) ont diminué de façon significative pour tous nos patients et ceux dès le premier mois de traitement.

Concernant les symptômes de sécheresses, initialement très élevé à l'initiation du talymus® (moyenne 80,89± 8,89 points sur 100), le questionnaire OSDI a diminué au fur et à mesure de la prise du traitement avec une différence de point entre l'initiation du traitement et après 24mois de suivi de -65.88(±5,44). Cette diminution significative ($p<0,001$) du score OSDI était retrouvée dès un mois de prise de traitement.

De plus, quant aux signes de sécheresses, avant initiation du talymus®, le score Oxford était à son maximum (score moyen de 4,31 sur 5). On a retrouvé une diminution significative ($p<0,001$) du score de KPS dès trois mois de prise de traitement, avec une différence moyenne de 4,5 (±0,53) entre le début du traitement et 24mois de prise continue.

Par ailleurs, on peut donner que le talymus® semble plus efficace sur les sécheresses induites par GVH et KCV que celles induites par GS, en effet sur les analyses en sous-groupe il n'y avait pas de diminution significative du score OSDI dans le groupe de GS.

Concernant la tolérance du talymus®, celui-ci était relativement bien toléré, une brûlure à l'instillation du collyre pouvait cependant persister chez nos patients.

Notre étude présente plusieurs forces, en effet il s'agit d'une étude de cohorte prospective avec un suivi long de 24mois pour certains patients, elle correspond à un niveau de preuve de grade B selon la HAS soit à un niveau de présomption scientifique. Le suivi sur deux années permet d'avoir un recul suffisant sur l'efficacité du talymus® et de déceler les principaux effets indésirables à court terme.

Nous n'avons pas eu de perte de donnée durant le suivi et aucun patient n'a été perdu de vue. Par ailleurs, on note seulement 3 arrêts de traitements pour effets indésirables.

Nous avons également effectué des analyses de sous-groupes pour comparer l'efficacité du talymus® selon le mécanisme physiopathologique responsable de la sécheresse.

Nous avons un échantillon de patient présentant une étendue de pathologies inflammatoires différentes de la surface oculaire donc nos résultats s'étendent à un panel assez large de patients pour la pratique ophtalmologique courante.

Il existe toutefois certaines faiblesses à notre étude, en effet les analyses ont porté sur un seul œil quand la pathologie touchait les deux yeux, pouvant induire un biais de confusion.

Une autre limite notable est que l'ophtalmologiste évaluateur de l'aspect clinique n'était pas le même pour tous les patients cela pouvant induire également un biais de confusion.

2 Discussion des résultats

Nos résultats d'efficacité et de tolérance du tacrolimus collyre 0,1% viennent confirmer les premières données de la littérature; en effet, le tacrolimus a été largement employé dans la prévention des rejets de greffes de cornée et dans la GVH (Zhai J, 2011) [101] avec une efficacité déjà.

L'efficacité constaté dans notre étude du talymus®, est double :

- en effet on s'aperçoit que chez tous nos patients, le talymus®, permet d'améliorer non seulement le questionnaire de qualité de vie OSDI qui est un score de subjectivité. On constate une amélioration significative de leur qualité de vie au fur et à mesure des mois du suivi.
- De plus, il y a également une amélioration du score d'Oxford et donc une amélioration objective de la surface oculaire avec une diminution significative de la kératite ponctuée superficielle chez l'ensemble de nos patients.

Certaines études au cours des dernières années ont montré que les applications topiques de tacrolimus (tacrolimus pommade protopic®) pouvaient atténuer considérablement les symptômes et les signes de diverses formes de maladie oculaire allergique chronique. Le protopic® est une pommade à base de tacrolimus avec deux concentrations différentes 0,03% ou 0,1%. Il s'agit d'une prescription restreinte aux dermatologues. Un travail conjoint entre ophtalmologiste et dermatologiste est nécessaire pour la prise en charge et le suivi de ces pathologies allergiques afin d'avoir une prise en charge transversale de la pathologie atopique. Au CHU de Lille, nous avons mis en place une consultation multidisciplinaire avec le service de dermatologie qui nous permet une évaluation globale lors de la prescription du protopic®. Par ailleurs, une autre pathologie nécessite un travail multidisciplinaire en collaboration avec les dermatologues, il s'agit des dermatites atopiques sévères [104] dont l'instauration d'un traitement par dupilumab qui est un anticorps monoclonal humain est responsable d'atteintes oculaires parfois sévères (sécheresse oculaire, conjonctivite, kératite etc). Il est parfois nécessaire d'avoir recours au protopic® pour ces atteintes liées au dupilumab.[105] Il serait potentiellement utile d'employer le talymus® à la place du protopic® pour les atteintes oculaires liées au dupilumab.

Dans le traitement de la plupart des cas de conjonctivite allergique, le tacrolimus topique est plus efficace que la ciclosporine topique A 2% (Erdinest 2019) [99].

Le tacrolimus est actuellement utilisé pour traiter la conjonctivite allergique à des concentrations allant de 0,005% à 0,1% et est une méthode de traitement efficace pour les formes réfractaires ou dépendantes aux corticoïdes dans le traitement de KCV (Kheirkhah A, 2011).[102]

Les études récentes suggèrent que le tacrolimus aurait probablement un intérêt dans un nombre croissant de conjonctivites allergiques sévères et également dans un certain nombre de pathologie inflammatoire responsables de kératoconjonctivite sèche [102].

Le talymus® est plus efficace que la ciclosporine à forte concentration (2%) . Dans notre étude certains patients, notamment atteints de GVH ou de rosacée, ont bénéficié préalablement de ciclosporine 2% hospitalière. Celle-ci ne permettait pas de diminuer les signes et symptômes de kératoconjonctivites après une période d'au moins 2 à 3mois d'utilisation de CsA2%. Une fois l'instauration du talymus®, il y avait une amélioration significative des symptômes sur des critères subjectifs tel que l'OSDI et objectifs tel que le score d'oxford.

Certaines études évaluant l'efficacité du tacrolimus topique contre la ciclosporine 2% viennent renforcer nos résultats on peut citer l'étude Vichyanond 2013 [106] dans la KCV comparant le tacrolimus pommade à la CsA 2%, mais encore l'étude japonaise de Panadda en

2012 [107] comparant le tacrolimus 0,1% pommade contre la CsA 2% dans la KCV. Une autre étude récente parue en avril 2021 de Heikal [108] évalue la CsA 2% contre le tacrolimus pommade 0,03% dans la KCV et montre également la supériorité d'efficacité du tacrolimus. Les études dans la littérature comparant la CsA 2% au tacrolimus topique se limitent aux pathologies allergiques (KCV et KCA). Dans notre étude nous élargissons la comparaison avec diverses pathologies de la surface oculaire autres que les allergies. Il serait intéressant de réaliser des études comparant la CsA 2% et le tacrolimus topique dans diverses pathologies inflammatoires de la surface oculaire.

Table 25 : études comparant l'efficacité de la ciclosporine A 2% contre le tacrolimus topique

Date	Auteur	Concentration tacrolimus	Pathologie	Nombre patient et durée suivi	Conclusion
2012	Panadda et al [107]	Tacrolimus pommade 0,1%	KCV	24 patients – 8 semaines	Efficacité identique mais plus d'effets indésirable avec la CsA
2013	Vichyanond et al [106]	Pommade ophtalmique à 1 % de tacrolimus	KCV	8 semaines 24 patients	Tacrolimus plus efficace sur les signes de sécheresse
2021	Heikal et al [108]	Pommade ophtalmique à 0,03%	KCV	59 patients, 12 semaines	Moins d'inflammation et de gigantopapille avec le tacrolimus

3 Perspectives / significativité clinique

Le talymus®, suspension de tacrolimus à 1 mg/mL (0,1 %) est commercialisé depuis 2008 au Japon, mais n'est pas disponible aux États-Unis ni en Europe, sauf en France dans le cadre d'une AAC (ex-ATU). [109].

Le talymus® ne dispose pas d'AMM à ce jour car le risque évoqué de tumeur par les autorités compétentes freine l'accord d'AMM; en effet il est admis que l'exposition cutanée prolongée au tacrolimus pommade (protopic® 0,03% et 0,1%) augmente le risque de tumeur maligne en particulier le lymphome [110] et les tumeurs cutanées épidermoïdes ou basocellulaires. La lettre aux professionnels de santé publiée en mai 2012 qui met en garde contre ce risque de lymphome cutané est suggéré mais non établi, par certaines études qui présentent de nombreux facteurs confondants dans l'évaluation de l'imputabilité du tacrolimus topique.

Or ce risque potentiel évoqué par l'utilisation du protopic® n'a été retrouvé chez aucun patient exposé au talymus® et ceux depuis son utilisation en 2008.

Contrairement au talymus®, il est prouvé qu'une exposition prolongée à la ciclosporine topique peut être responsable du développement de tumeur conjonctivale (néoplasie in situ). De très rares cas de cet effet indésirables ont été décrits dans la littérature. [111]

Ce risque théorique de carcinome conjonctival avec l'utilisation de ciclosporine en collyre, molécule qui a un mécanisme d'action très proche du tacrolimus a été retrouvé dans la littérature dans cinq cas de néoplasies conjonctivales [112] : trois lors d'une exposition systémique seule, un cas lors d'une exposition concomitante, systémique et locale, et un dernier cas lors d'une exposition locale seule. Parmi ceux-ci, aucun lien direct avec l'administration de CsA topique oculaire n'a pu être retenu malgré l'existence de mécanismes physiopathologiques plausibles.

Le nombre de cas est vraiment faible au vu du nombre de patient traité par CsA, toutes ces études et ce recul que nous dispensons semble rassurant avec toutefois une vigilance à conserver dans la pratique clinique.

L'innocuité du talymus® concernant la carcinogénèse conjonctivale reste d'actualité, aucun cas de tumeur n'a été recensé à ce jour dans la littérature.

Toutefois le recul que nous disposons avec le tacrolimus est moins long que celui de la ciclosporine, le mécanisme physiopathologique de ces deux immunosuppresseurs étant très semblable le risque carcinogène du talymus® ne peut être éliminé.

L'octroi d'AMM dans les perspectives à venir pourrait être envisagé avec cette balance bénéfice/risque.

L'autre limite notable du talymus® est la présence de conservateur.

Malgré que les médicaments issus du traitement des maladies ophtalmiques chroniques sont des candidats idéaux pour des formulations sans conservateur [113] le talymus® contient le conservateur BAK, qui est bien connu pour provoquer des effets cytotoxiques, dommages aux cellules épithéliales conjonctivales et cornéennes, entraînant des signes et des symptômes de maladie de la surface oculaire, à des concentrations commençant à 0,005 % [95]. BAK pouvant entraîner comme le montre notre étude de nombreux effets indésirables tels que brûlure ou sensation de corps étranger dans l'œil, irritation oculaire, photophobie.

Bien que la concentration de chlorure de benzalkonium dans le talymus® ne soit pas divulguée dans les informations disponibles sur le produit (RCP Japon 2018 Figure 25), les concentrations couramment utilisées dans les médicaments ophtalmiques varient entre 0,004 et 0,025 %, et de nombreuses études ont montré que les gouttes ophtalmiques contenant ce conservateur entraînent des conséquences cliniques parfois graves pour les patients, comparativement aux médicaments sans conservateur. Cela a conduit à de nombreuses formulations développées et testées par les communautés pharmaceutiques et médicales. Certaines formulations ophtalmiques à base d'huile de ricin ou d'huile d'olive [114] ont été rapportées dans la littérature, mais de nombreux effets indésirables tels que rougeurs, brûlures, démangeaisons ont été identifiés du fait de l'utilisation de ces excipients huileux. D'autres formulations ont été testées, mais leur stabilité à long terme (plus de trois mois) est soit insuffisante [93] soit n'a pas été évaluée. Ces problèmes galéniques et chimiques compliquent le développement et la production de solutions ophtalmiques de tacrolimus pour les pharmacies hospitaliers sans conservateur.

Dans les perspectives à venir, on remarque qu'il n'existe pas d'article dans la littérature étudiant l'efficacité des lentilles sclérales associées à l'instillation de talymus®. Il serait

potentiellement envisageable de comparer l'efficacité du talymus® seul à l'association lentilles sclérales et talymus® pour potentialiser l'efficacité du talymus®.

Un nouveau traitement a vu le jour en 2020 dans l'indication de traitement des kératoconjunctivites sèches sévère en cas d'hyposécrétion lacrymale sévère (Sjögren et GVH notamment) : le lifitegrast 5% . (XIIDRA®).[115] Il s'agit d'une nouvelle molécule contre la sécheresse oculaire, qui a reçu l'autorisation de la FDA pour son utilisation aux États-Unis en 2020. Son mécanisme d'action passe par l'inhibition du recrutement des lymphocytes T, leur activation ainsi que le relargage des cytokines inflammatoires impliquées dans la sécheresse oculaire. Le lifitegrast n'est pas remboursé par la sécurité sociale en France, il est prescrit en ATU. Il existe une AMM en Europe pour la Suisse mais sans remboursement. Le lifitegrast reste difficile d'accès avec de nombreux refus d'accord d'ATU par l'ANSM car celle-ci considère qu'il existe sur le marché un panel de traitement efficace déjà existant.

Le prix moyen pour un traitement de 6 semaines est de 960 euros. Le lifitegrast pourrait être une nouvelle arme thérapeutique qui a montré une efficacité mais dans un faible nombre d'études.[116] Son prix et sa faible diffusion en Europe pour le moment, rendent son utilisation difficile. Il pourrait être envisageable de comparer l'efficacité du talymus® contre le lifitegrast dans les sécheresses par hyposécrétion lacrymale.

Il est toujours intéressant de développer des nouveaux traitements d'épargne corticoïde dans la sécheresse oculaire notamment car en mettant les laboratoires en concurrence on favorise l'arrivée de nouveaux produits sur le marché et donc on développe l'arsenal thérapeutique à proposer aux patients. Le développement de multiples traitements a également comme intérêt majeur d'éviter les pénuries comme celle que l'on rencontre actuellement avec l'ikervis® et le verkazia® en ville depuis plusieurs mois. Il existe des données de recherche et développement du loteprednol qui est un collyre de corticoïde indiqué dans le traitement à court terme de sécheresse oculaire[117], mais également des développements sur les analogues à la mucine (lacritine, lubricine) et pourquoi pas envisager le développement de secrétagogues topiques.

Au total, le tacrolimus collyre 0,1% est efficace dans les kératoconjunctivites sèches sévères résistantes aux traitements de première et deuxième intention.

Il s'avère être efficace dans de multiples pathologies de la surface oculaire qui ont pourtant un mécanisme physiopathologique différents.

Conclusion

Le tacrolimus 0,1 % collyre permet une amélioration significative des signes et symptômes de kératoconjonctivite sèches sévère résistant à la ciclosporine.

Il fait partie de l'arsenal thérapeutique disponible sous forme d'AAC (ex-ATU) et doit s'intégrer dans une prise en charge globale de la sécheresse oculaire.

Liste des tables

Table 1 : Facteurs de risques exogènes et endogènes (d'après [4])	10
Table 2 : critères déterminants et contributifs (d'après rapport SFO Surface Oculaire 2015)	16
Table 3 : exemples de signes et symptômes de sécheresse oculaire.....	23
Table 4 : séquence diagnostique proposée par le comité international sur l'oeil sec (DEWS 2007).....	24
Table 5 : Solutions fluides et salines (d'après Vidal 2022)	37
Table 6 :Polymères de vinyle (d'après Vidal 2022).....	37
Table 7 : Dérivés cellulosiques (d'après Vidal 2022).....	38
Table 8 : Carbomères (d'après Vidal 2022)	39
Table 9 : Acides Hyaluroniques (AH) (d'après Vidal 2022).....	40
Table 10 : Gels d'hydroxypropyl-guar (d'après Vidal 2022).....	41
Table 11 : Emulsions lipidiques (d'après Vidal 2022)	41
Table 12 : Osmorégulateur (d'après Vidal 2022)	42
Table 13 : Résumé des corticoïdes topiques dans la sécheresse.....	47
Table 14 : Caractéristique des différentes ciclosporines A collyres.....	51
Table 15 : Etude efficacité Therapeutic efficacy of tacrolimus in vernal keratoconjunctivitis: a meta-analysis of randomised controlled trials	55
Table 16 : étude efficacité Long-term Result of Maintenance Treatment With Tacrolimus Ointment.....	55
Table 17 : étude efficacité Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: Prospective double-blind randomized study,.....	56
Table 18 : étude de tolérance Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop : Prospective double-blind randomized study.....	56
Table 19 : étude de tolérance Therapeutic efficacy of tacrolimus in vernal keratoconjunctivitis: a meta-analysis of randomised controlled trials	57
Table 20 : caractéristiques de la population à baseline	63
Table 21 : durée de suivi des patients	66
Table 22 : questionnaire OSDI à 1mois, 3mois,6mois, 12mois, 18mois, 24mois de talymus®.....	67
Table 23 : score d'oxford après introduction de talymus® à 1mois, 3mois, 6mois, 12mois, 18mois, 24mois	70
Table 24 : efficacité du talymus ® sur le BUT à 1mois, 3mois, 6mois, 12mois, 18mois et 24mois	71
Table 25 : efficacité du talymus® sur le schirmer à 1mois, 3mois, 6mois, 12mois, 18mois et 24mois.....	72

Table 26 : effets indésirables notable du talymus®	75
Table 27 : études comparant l'efficacité de la ciclosporine A 2% contre le tacrolimus topique	79

Liste des figures

Figure 1 : Classification de la sécheresse oculaire de 1995 (d'après [1]).....	7
Figure 2 : Classification de la sécheresse oculaire de 2007 (d'après [1]).....	8
Figure 3 : Classification de la sécheresse oculaire de 2017 (d'après [1]).....	9
Figure 5 : Les différentes étiologies du syndrome sec (d'après[1])	14
Figure 4 : Algorithme ODISSEY pour évaluer la sévérité de la sécheresse oculaire (d'après rapport SFO Surface oculaire 2015).....	17
Figure 6 : Le film lacrymal.....	19
Figure 7 : Boucle lacrymale réflexe (d'après[37])	20
Figure 8 : Théorie du cercle vicieux au cours du syndrome de sécheresse oculaire proposé par le Professeur Baudouin (d'après [38])	22
Figure 9 : symptôme de la sécheresse oculaire (d'après [40])	23
Figure 10 : score d'Oxford (d'après [41])	25
Figure 11 : Sévérité de la sécheresse en fonction du résultat OSDI (d'après[1])	26
Figure 12 : test de Schirmer.....	27
Figure 13 : image en lampe à fente du film lacrymal pour le BUT	28
Figure 14 : kératite filamenteuse patient atteint de GVH oculaire.....	29
Figure 15 : photo en LAF de papilles géantes d'une KCV sévère	31
Figure 16 : photo en LAF d'une forme limbique de KCV sévère.....	32
Figure 17 : Critère ACR/EULAR 2016 du Gougerot-Sjogren (d'après[64]).....	34
Figure 18 : photo en LAF d'une KPS sévère dans le cadre d'un syndrome de Gougerot Sjogren.....	34
Figure 19 : photo en LAF d'une lentille sclérale bien centrée (d'après SFO ALC).....	44
Figure 20 : Bouchon méatique Freeman (d'après[79])	45
Figure 21 : Bouchon méatique type Herrick (d'après[79])	45
Figure 22 : Insertion Bouchon méatique (d'après Kanski - Ophtalmologie clinique) .	45
Figure 23 : Mode d'action de la ciclosporine. Calcineurine POase : calcineurine phosphatase (d'après[87])	48
Figure 24 : Mécanisme d'action du Tacrolimus (d'après[99]) Le tacrolimus bloque l'activation des lymphocytes T en se liant au complexe protéique intracellulaire calcineurine - calmoduline, bloquant ainsi la déphosphorylation du NFAT, ce qui empêche sa translocation à partir du cytoplasme dans le noyau. Cela inhibe la transcription et la production des principales cytokines inflammatoires produites dans Cellules T dans l'inflammation. CaM, calmoduline; CaN, calcineurine; NFAT, facteur nucléaire des lymphocytes T activés.	53

Figure 25 : Caractéristique du Talymus® (d'après RCP 2018 Japon).....	57
Figure 26 : Talymus® - conditionnement.....	57
Figure 27 : flow chart sélection des patients.....	60
Figure 28 : recueil des données et durée de suivi	61
Figure 29 : Histogramme du score moyen OSDI Oxford BUT Schirmer avant initiation du talymus®.....	65
Figure 30 : graphique en secteur de la répartition des patients selon l'étiologie de sécheresse.....	65
Figure 31 : Courbe de suivi des patients en fonction du temps.....	66
Figure 32 : courbe de la moyenne du questionnaire OSDI en fonction du temps (M=mois).....	68
Figure 33 : Courbe de la moyenne du score d'Oxford en fonction du temps.....	70
Figure 34 : Courbe de la moyenne du BUT en fonction du temps.....	72
Figure 35 : Courbe de la moyenne du Schirmer en fonction du temps.....	73
Figure 36 : Courbe de suivi des principaux résultats (moyenne) en fonction du temps	74
Figure 37 : graphique en secteur des effets indésirables du talymus®	75

Références

- [1] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo C-K, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017;15:276–83.
- [2] Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, Irkeç M, Benítez del Castillo J, et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1168–76.
- [3] The Epidemiology of Dry Eye Disease: Report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:93–107.
- [4] Sergheraert L. Le syndrome de l'œil sec, une pathologie en forte progression. *Actual Pharm* 2022;61:35–8.
- [5] Baudouin C, Creuzot-Garcher C, Hoang-Xuan T, Rigeade M-C, Brouquet Y, Bassols A, et al. Severe impairment of health-related quality of life in patients suffering from ocular surface diseases. *J Fr Ophtalmol* 2008;31:369–78.
- [6] Labbé A, Wang YX, Jie Y, Baudouin C, Jonas JB, Xu L. Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1399–403.
- [7] Uchino Y, Uchino M, Yokoi N, Dogru M, Kawashima M, Okada N, et al. Alteration of tear mucin 5AC in office workers using visual display terminals: The Osaka Study. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:985–92.
- [8] James DG, Anderson R, Langley D, Ainslie D. OCULAR SARCOIDOSIS. *Br J Ophthalmol* 1964;48:461–70.
- [9] Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996;15:229–34.
- [10] Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995;102:678–86.
- [11] Heath P. Ocular Lymphomas. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1948;46:385–98.
- [12] Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, Gregersen PK, Rizk CC, Croxson TS, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* 1990;112:3–10.
- [13] Whitwell J. Denervation of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 1958;42:518–25.
- [14] Wright HR, Turner A, Taylor HR. Trachoma. *Lancet Lond Engl* 2008;371:1945–54.
- [15] Liang H, Brignole-Baudouin F, Rabinovich-Guilatt L, Mao Z, Riancho L, Faure MO, et al. Reduction of quaternary ammonium-induced ocular surface toxicity by emulsions: an in vivo study in rabbits. *Mol Vis* 2008;14:204–16.
- [16] Baudouin C, Liang H, Bremond-Gignac D, Hamard P, Hreiche R, Creuzot-Garcher C, et al. CCR 4 and CCR 5 expression in conjunctival specimens as differential markers of T(H)1/ T(H)2 in ocular surface disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:614–9.
- [17] Baudouin C, Renard J-P, Nordmann J-P, Denis P, Lachkar Y, Sellem E, et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2012:0.
- [18] Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol* 2012;2012:285851.
- [19] Benítez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, Díaz-Valle D, Gegúndez JA, Fernandez C, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:173–81.

- [20] Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2942–50.
- [21] Gilbard JP, Gray KL, Rossi SR. A proposed mechanism for increased tear-film osmolarity in contact lens wearers. *Am J Ophthalmol* 1986;102:505–7.
- [22] Semeraro F, Forbice E, Romano V, Angi M, Romano MR, Filippelli ME, et al. Neurotrophic keratitis. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd* 2014;231:191–7.
- [23] Murakami Y, Manche EE. Prospective, randomized comparison of self-reported postoperative dry eye and visual fluctuation in LASIK and photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 2012;119:2220–4.
- [24] Opitz D, Harthan J, Fromstein S, Hauswirth S. Diagnosis and management of meibomian gland dysfunction: Optometrists' perspective. *Clin Optom* 2015;7:59.
- [25] Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on the Epidemiology of, and Associated Risk Factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1994–2005.
- [26] Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1995;113:155–8.
- [27] Abelson MB, Ousler GW, Nally LA, Welch D, Krenzer K. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:1121–5.
- [28] Moscovici BK, Holzchuh R, Sakassegawa-Naves FE, Hoshino-Ruiz DR, Albers MBV, Santo RM, et al. Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: Prospective double-blind randomized study. *Contact Lens Anterior Eye* 2015;38:373–8.
- [29] Himebaugh NL, Begley CG, Bradley A, Wilkinson JA. Blinking and tear break-up during four visual tasks. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom* 2009;86:E106–114.
- [30] Rocha EM, Mantelli F, Nominato LF, Bonini S. Hormones and dry eye syndrome: an update on what we do and don't know. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:348–55.
- [31] Ismailova DS, Fedorov AA, Grusha YO. Ocular surface changes in thyroid eye disease. *Orbit Amst Neth* 2013;32:87–90.
- [32] Kari O, Saari KM. Diagnostics and new developments in the treatment of ocular allergies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:232–9.
- [33] Hom MM, Nguyen AL, Bielory L. Allergic conjunctivitis and dry eye syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2012;108:163–6.
- [34] Norn M. Pollution keratoconjunctivitis. A review. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992;70:269–73.
- [35] Zierhut M, Dana MR, Stern ME, Sullivan DA. Immunology of the lacrimal gland and ocular tear film. *Trends Immunol* 2002;23:333–5.
- [36] Argüeso P, Herreras JM, Calonge M, Citores L, Pastor JC, Girbés T. Analysis of human ocular mucus: effects of neuraminidase and chitinase enzymes. *Cornea* 1998;17:200–7.
- [37] van't Hof W, Blankenvoorde MF, Veerman EC, Amerongen AV. The salivary lipocalin von Ebner's gland protein is a cysteine proteinase inhibitor. *J Biol Chem* 1997;272:1837–41.
- [38] Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013;11:246–58.
- [39] Bortner CD, Cidlowski JA. Absence of volume regulatory mechanisms contributes to the rapid activation of apoptosis in thymocytes. *Am J Physiol* 1996;271:C950–961.
- [40] Milner MS, Beckman KA, Luchs JI, Allen QB, Awdeh RM, Berdahl J, et al.

- Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders - new strategies for diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;27 Suppl 1:3–47.
- [41] Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640–50.
- [42] Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 2000;118:615–21.
- [43] Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 2010;128:94–101.
- [44] Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA, et al. The Relationship between Habitual Patient-Reported Symptoms and Clinical Signs among Patients with Dry Eye of Varying Severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753–61.
- [45] Lamberts DW, Foster CS, Perry HD. Schirmer test after topical anesthesia and the tear meniscus height in normal eyes. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1979;97:1082–5.
- [46] Shapiro A, Merin S. Schirmer test and break-up time of tear film in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 1979;88:752–7.
- [47] Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272–85.
- [48] Serin D, Karsloğlu S, Kyan A, Alagöz G. A simple approach to the repeatability of the Schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? *Cornea* 2007;26:903–6.
- [49] Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:179–93.
- [50] Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:108–52.
- [51] Sakamoto R, Bennett ES, Henry VA, Paragina S, Narumi T, Izumi Y, et al. The phenol red thread tear test: a cross-cultural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3510–4.
- [52] The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75–92.
- [53] Jabs DA, Wingard J, Green WR, Farmer ER, Vogelsang G, Saral R. The eye in bone marrow transplantation. III. Conjunctival graft-vs-host disease. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1989;107:1343–8.
- [54] Tabbara KF, Nassar A, Ahmed SO, Al Mohareb F, Aljurf M. Acquisition of vernal and atopic keratoconjunctivitis after bone marrow transplantation. *Am J Ophthalmol* 2008;146:462–5.
- [55] Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* 2012;67:1327–37.
- [56] Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, Pouliquen P, Doan S, Chiambarretta F, et al. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease? *Br J Ophthalmol* 2008;92:1097–102.
- [57] Leonardi A, Busca F, Motterle L, Cavarzeran F, Fregona IA, Plebani M, et al. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:406–10.
- [58] Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology* 2000;107:1157–63.
- [59] Abiose A. Paediatric ophthalmic problems in Nigeria. *J Trop Pediatr* 1985;31:30–5.

- [60] Dahan E, Appel R. Vernal keratoconjunctivitis in the black child and its response to therapy. *Br J Ophthalmol* 1983;67:688–92.
- [61] Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini M-G, et al. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Med* 2013;11:93.
- [62] Piram M, Maldini C, Mahr A. Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:193–200.
- [63] Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res* 2012;64:475–87.
- [64] Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ 2017;69:35–45.
- [65] Pflugfelder SC, de Paiva CS. The Pathophysiology of Dry Eye Disease: What We Know and Future Directions for Research. *Ophthalmology* 2017;124:S4–13.
- [66] Bielory BP, O'Brien TP, Bielory L. Management of seasonal allergic conjunctivitis: guide to therapy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2012;90:399–407.
- [67] Snibson GR, Greaves JL, Soper ND, Tiffany JM, Wilson CG, Bron AJ. Ocular surface residence times of artificial tear solutions. *Cornea* 1992;11:288–93.
- [68] Ridder WH, Lamotte JO, Ngo L, Fermin J. Short-term effects of artificial tears on visual performance in normal subjects. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom* 2005;82:370–7. h
- [69] Pouliquen P. [Carbomer gels in the treatment of dry eye]. *J Fr Ophtalmol* 1999;22:903–13.
- [70] Rossi S, Bonferoni MC, Ferrari F, Caramella C. Drug release and washability of mucoadhesive gels based on sodium carboxymethylcellulose and polyacrylic acid. *Pharm Dev Technol* 1999;4:55–63.
- [71] Laroche L, Arrata M, Brasseur G, Lagoutte F, Le Mer Y, Lumbroso P, et al. [Treatment of dry eye syndrome with lacrimal gel: a randomized multicenter study]. *J Fr Ophtalmol* 1991;14:321–6.
- [72] Shimmura S, Ono M, Shinozaki K, Toda I, Takamura E, Mashima Y, et al. Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1007–11.
- [73] Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S. Sodium hyaluronate eyedrops enhance tear film stability. *Jpn J Ophthalmol* 1996;40:62–5.
- [74] Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013;11:246–58.
- [75] Schornack MM, Pyle J, Patel SV. Scleral lenses in the management of ocular surface disease. *Ophthalmology* 2014;121:1398–405.
- [76] Bavinger JC, DeLoss K, Mian SI. Scleral lens use in dry eye syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:319–24.
- [77] Walker MK, Schornack MM, Vincent SJ. Anatomical and physiological considerations in scleral lens wear: Conjunctiva and sclera. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc* 2020;43:517–28.
- [78] Freeman JM. The punctum plug: evaluation of a new treatment for the dry eye. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975;79:OP874-879.
- [79] Baxter SA, Laibson PR. Punctal plugs in the management of dry eyes. *Ocul Surf*

2004;2:255–65.

- [80] Marcet MM, Shtein RM, Bradley EA, Deng SX, Meyer DR, Bilyk JR, et al. Safety and Efficacy of Lacrimal Drainage System Plugs for Dry Eye Syndrome: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2015;122:1681–7.
- [81] Souza JG, Dias K, Pereira TA, Bernardi DS, Lopez RFV. Topical delivery of ocular therapeutics: carrier systems and physical methods. *J Pharm Pharmacol* 2014;66:507–30.
- [82] Aksoy MO, Li X, Borenstein M, Yi Y, Kelsen SG. Effects of topical corticosteroids on inflammatory mediator-induced eicosanoid release by human airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1081–91.
- [83] Yang C, Sun W, Gu Y. A clinical study of the efficacy of topical corticosteroids on dry eye. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006;7:675–8.
- [84] Hoy SM. Cyclosporin Ophthalmic Emulsion 0.1%: A Review in Severe Dry Eye Disease. *Drugs* 2017;77:1909–16.
- [85] Coster DJ, Shepherd WF, Fook TC, Rice NS, Jones BR. Prolonged survival of corneal allografts in rabbits treated with cyclosporin A. *Lancet Lond Engl* 1979;2:688–9.
- [86] Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Daniel E, Gangaputra S, Nussenblatt RB, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010;117:576–84.
- [87] Levy O, Labbé A, Borderie V, Laroche L, Bouheraoua N. La ciclosporine topique en ophtalmologie : pharmacologie et indications thérapeutiques. *J Fr Ophtalmol* 2016;39:292–307.
- [88] Kauss Hornecker M, Charles Weber S, Brandely Piat M-L, Darrodes M, Jomaa K, Chast F. [Cyclosporine eye drops: A 4-year retrospective study (2009-2013)]. *J Fr Ophtalmol* 2015;38:700–8.
- [89] Aragona P. Topical cyclosporine: are all indications justified? *Br J Ophthalmol* 2014;98:1001–2.
- [90] Belin MW, Bouchard CS, Frantz S, Chmielinska J. Topical cyclosporine in high-risk corneal transplants. *Ophthalmology* 1989;96:1144–50.
- [91] Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18:352–61.
- [92] Oge' LK, Muncie HL, Phillips-Savoy AR. Rosacea: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2015;92:187–96.
- [93] Ghiglioni DG, Martino PA, Bruschi G, Vitali D, Osnaghi S, Corti MG, et al. Stability and Safety Traits of Novel Cyclosporine A and Tacrolimus Ophthalmic Galenic Formulations Involved in Vernal Keratoconjunctivitis Treatment by a High-Resolution Mass Spectrometry Approach. *Pharmaceutics* 2020;12:378.
- [94] González-López JJ, López-Alcalde J, Morcillo Laiz R, Fernández Buenaga R, Rebolleda Fernández G. Topical cyclosporine for atopic keratoconjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD009078.
- [95] Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. 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;107:631–9.
- [96] Foulks GN. Topical cyclosporine for treatment of ocular surface disease. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46:105–22.
- [97] Touzeau O, Borderie VM, Laroche L. Carcinoma of the corneoscleral limbus in a patient treated with cyclosporine after heart transplantation. *N Engl J Med* 1999;341:374–5.
- [98] Butt AL, Chodosh J. Adenoviral keratoconjunctivitis in a tertiary care eye clinic. *Cornea* 2006;25:199–202.
- [99] Erdinest N, Ben-Eli H, Solomon A. Topical tacrolimus for allergic eye diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:535–43.
- [100] Moscovici BK, Holzchuh R, Chiacchio BB, Santo RM, Shimazaki J, Hida RY.

- Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops. *Cornea* 2012;31:945–9.
- [101] Zhai J, Gu J, Yuan J, Chen J. Tacrolimus in the treatment of ocular diseases. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther* 2011;25:89–103.
- [102] Kheirkhah A, Zavareh MK, Farzbod F, Mahbod M, Behrouz MJ. Topical 0.005% tacrolimus eye drop for refractory vernal keratoconjunctivitis. *Eye Lond Engl* 2011;25:872–80.
- [103] Ying G-S, Maguire MG, Glynn R, Rosner B. Tutorial on Biostatistics: Statistical Analysis for Correlated Binary Eye Data. *Ophthalmic Epidemiol* 2018;25:1–12.
- [104] Neagu N, Dianzani C, Avallone G, Dell’Aquila C, Morariu S-H, Zalaudek I, et al. Dupilumab ocular side effects in patients with atopic dermatitis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2022;36:820–35.
- [105] Foley P, Kerdraon YA, Hogden JP, Shumack S, Spelman L, Sebaratnam DF, et al. Dupilumab-associated ocular surface disease: An interdisciplinary decision framework for prescribers in the Australian setting. *Australas J Dermatol* 2022;63:421–36.
- [106] Vichyanond P, Kosrirukvongs P. Use of cyclosporine A and tacrolimus in treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:308–14.
- [107] Labcharoenwongs P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N, Kosrirukvongs P, Saengin P, Vichyanond P. A double-masked comparison of 0.1% tacrolimus ointment and 2% cyclosporine eye drops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012;30:177–84.
- [108] Heikal MA, Soliman TT, Abousaif WS, Shebl AA. A comparative study between ciclosporine A eye drop (2%) and tacrolimus eye ointment (0.03%) in management of children with refractory vernal keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2022;260:353–61.
- [109] Mazet R, Yaméogo JBG, Wouessidjewe D, Choisnard L, Gèze A. Recent Advances in the Design of Topical Ophthalmic Delivery Systems in the Treatment of Ocular Surface Inflammation and Their Biopharmaceutical Evaluation. *Pharmaceutics* 2020;12:570.
- [110] Wu P-C, Huang I-H, Liu C-W, Huang Y-C. Topical calcineurin inhibitors and risk of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG* 2021;19:1265–9.
- [111] André N, Roquelaure B, Conrath J. Molecular effects of cyclosporine and oncogenesis: a new model. *Med Hypotheses* 2004;63:647–52.
- [112] Masson E. Ciclosporine A topique et risque de néoplasie de la surface oculaire. *EM-Consulte* n.d. <https://www.em-consulte.com/article/1202205/ciclosporine-a-topique-et-risque-de-neoplasie-de-l> (accessed February 9, 2023).
- [113] Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:312–34.
- [114] Zulim LF da C, Nai GA, Giuffrida R, Pereira CSG, Benguella H, Cruz AG, et al. Comparison of the efficacy of 0.03% tacrolimus eye drops diluted in olive oil and linseed oil for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Arq Bras Oftalmol* 2018;81:293–301.
- [115] Haber SL, Benson V, Buckway CJ, Gonzales JM, Romanet D, Scholes B. Lifitegrast: a novel drug for patients with dry eye disease. *Ther Adv Ophthalmol* 2019;11:2515841419870366.
- [116] Li J-X, Tsai Y-Y, Lai C-T, Li Y-L, Wu Y-H, Chiang C-C. Lifitegrast Ophthalmic Solution 5% Is a Safe and Efficient Eyedrop for Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022;11:5014.
- [117] Beckman K, Katz J, Majmudar P, Rostov A. Loteprednol Etabonate for the Treatment of Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther* 2020;36:497–511.

Annexe 1



Questionnaire OSDI©

Merci de répondre aux questions suivantes, en cochant la réponse qui vous correspond le mieux

Avez-vous vécu les situations suivantes **au cours de la dernière semaine** :

	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais
1) Yeux qui sont sensibles à la lumière ?					
2) Impression de sable dans les yeux ?					
3) Yeux douloureux ou irrités ?					
4) Vision floue ?					
5) Baisse de vision ?					

Avez-ou des problèmes oculaires qui vous ont gêné lors des tâches suivantes **au cours de la dernière semaine** :

	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	Non concerné
6) Lecture						
7) Conduite de nuit						
8) Travail sur ordinateur						
9) Regarder la télévision						

Avez-vous subi un inconfort oculaire dans les situations suivantes **au cours de la dernière semaine**:

		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	Non concerné
10)	Conditions venteuses						
11)	Lieu avec humidité très faible (air sec)						
12)	Lieu avec air conditionné						

Analyse score OSDI©

Comptez le nombre de points(D) en fonction du barème suivant :

Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais
4pts	3pts	2pts	1pt	0pt

Analyse du questionnaire DEQ5



Questionnaire DEQ5

1. Questions sur l' **INCONFORT OCULAIRE**

a. Au cours d'une journée typique dans ce dernier mois, à quelle fréquence avez-vous senti un inconfort oculaire ?

0 <input type="checkbox"/> Jamais
1 <input type="checkbox"/> Rarement
2 <input type="checkbox"/> Parfois
3 <input type="checkbox"/> Fréquemment
4 <input type="checkbox"/> Constamment

b. Quand vous ressentez un inconfort oculaire, quelle est l'intensité de cet inconfort à la fin de la journée, dans les 2h avant de vous coucher ?

Jamais eu	Pas très intense				Très intense
0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

2. Questions sur **LA SECHERESSE OCULAIRE**

a. Au cours d'une journée typique dans ce dernier mois, à quelle fréquence avez-vous senti vos yeux secs ?

0 <input type="checkbox"/> Jamais
1 <input type="checkbox"/> Rarement
2 <input type="checkbox"/> Parfois
3 <input type="checkbox"/> Fréquemment
4 <input type="checkbox"/> Constamment

b. Quand vous ressentez vos yeux secs, quelle est l'intensité de cette sensation de sécheresse à la fin de la journée, dans les 2h avant de vous coucher ?

Jamais eu	Pas très intense				Très intense
0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

3. Questions sur **LES YEUX QUI LARMOIENT**

Au cours d'une journée typique dans ce dernier mois, à quelle fréquence percevez-vous que vos yeux sont très humides ou larmoient ?

0 <input type="checkbox"/> Jamais
1 <input type="checkbox"/> Rarement
2 <input type="checkbox"/> Parfois
3 <input type="checkbox"/> Fréquemment
4 <input type="checkbox"/> Constamment

Score :	1a	+	1b	+	2a	+	2b	+	3	=	Total
	_____	+	_____	+	_____	+	_____	+	_____	=	_____

AUTEUR : Nom : MEHAL **Prénom :** Sabrina

Date de Soutenance : 28/04/2023

Titre de la Thèse : Efficacité et tolérance du tacrolimus collyre 0,1% dans les kératoconjonctivite sèches sévères

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Ophtalmologie – Surface oculaire

DES + FST ou option : Ophtalmologie

Mots-clés : sécheresse oculaire – kératoconjonctivite – tacrolimus – surface oculaire – cornée

Résumé : Les kératoconjonctivites sèches sévères dans le cadre d'un syndrome de Sjogren, un GVH, une KCV et autres pathologies inflammatoires de la surface oculaire sont fréquentes dans la pratique clinique et peuvent s'avérer être résistante aux traitements de première ligne et à la ciclosporine collyre. Devant cette impasse thérapeutique, nous avons étudié l'efficacité et la tolérance du tacrolimus collyre 0,1% dans les signes et symptômes de sécheresse oculaire sévères.

Matériel et Méthodes : Nous avons réalisé une étude épidémiologique prospective monocentrique au CHU de Lille de décembre 2020 à Juillet 2022 sur 35 yeux de 35 patients présentant une kératoconjonctivite sèche sévère résistante ou intolérante aux substituts lacrymaux, aux bouchons méatiques, aux corticoïdes ainsi qu'à la ciclosporine collyre. La qualité de vie des patients a été évaluée avant et après mise en route du traitement à l'aide d'un questionnaire standardisé (OSDI), l'efficacité clinique a été quantifiée à la lampe à fente, avec la mesure du Break Up time Test (BUT) et par la classification d'Oxford. La tolérance au traitement a été mesurée par un questionnaire simple.

Résultats : Un nombre de 35 yeux de 35 patients ont été inclus. Les étiologies du syndrome sec étaient dominées par le GVH (25 %), le syndrome de Sjogren (17%) et la KCV (14%). L'âge moyen était de 51,03 ans ($\pm 20,50$) le suivi moyen de 380 jours (± 48) Le BUT moyen était retrouvé augmenté de 6,63 secondes [$\pm 1,3$] ($p < 0,0001$). L'atteinte cornéo-conjonctivale évaluée par la classification d'Oxford était elle aussi améliorée avec une différence de niveau de 4,50 [$\pm 0,53$] ($p < 0,0001$). Le questionnaire OSDI était diminué de 37 (± 6) ($p < 0,0001$). La tolérance au traitement était moyenne avec 45% des patients présentant des brûlures à l'instillation. La satisfaction générale au traitement était bonne avec plus de 60 % de patients se sentant améliorés après la mise en route du traitement.

Conclusion : Cette étude montre que le talymus® est un traitement efficace contre la sécheresse oculaire sévère. Ses indications tendent à évoluer pour permettre une autorisation de mise sur le marché.

Le profil de tolérance reste correct avec toute fois la notion de brûlure à l'instillation du collyre.

Composition du Jury :

Président et Directeur : Monsieur le Professeur LABALETTE

Assesseurs : Monsieur le Docteur BOULEAU
Monsieur le Docteur JARRETT
Monsieur le Docteur LANNOY

