



PAR LE DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ  
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.

ARTICLE 3

.....

## Sérum autologue et yeux secs

Au cours des deux dernières décennies, nous avons assisté à une vague impressionnante d'avancées thérapeutiques pour le traitement des maladies de la surface oculaire (MSO). La sensibilisation accrue à la sécheresse oculaire, la disponibilité de nouvelles thérapies ciblant des étiologies spécifiques et une meilleure compréhension de la nature multifactorielle de la sécheresse oculaire par les cliniciens ont rendu ces traitements viables dans la pratique quotidienne<sup>1</sup>.

Les collyres à base de sérum autologue (ASED) restent l'un des traitements les plus avancés, mais les moins bien connus pour les complications oculaires aiguës et chroniques, surtout au Québec. L'objectif principal est de savoir quels patients sont susceptibles d'être candidats, quand et comment ajouter cette modalité à votre pratique, et comment évaluer les progrès d'un patient.

Les larmes de sérum autologue (AS) ou les gouttes oculaires de sérum autologue (ASED) sont des gouttes personnalisées fabriquées à partir du sang du patient dilué dans une solution saline stérile ou de l'acide hyaluronique. Le sérum étant composé d'un mélange complexe de facteurs de croissance, de protéines, d'antioxydants et de lipides, il est plus proche des composants des larmes humaines et peut constituer un substitut plus efficace que les larmes artificielles. La glande lacrymale utilise les composants du sérum pour générer le liquide lacrymal, il est donc logique que, chez les patients dont les glandes lacrymales fonctionnent mal, nous puissions imiter cette fonction en utilisant du sérum sous forme topique<sup>2</sup>.

La première utilisation des larmes AS a été rapportée en 1975 et, pendant les 25 années suivantes, elles ont été considérées comme un dernier recours et n'ont été utilisées que par les spécialistes de la cornée<sup>3</sup>. Cependant, grâce aux progrès actuels, elles ont été adoptées par un plus grand nombre de cliniciens et sont utilisées plus tôt dans l'évolution de la maladie des yeux secs (MYS).



Le bénéfice thérapeutique des ASED a été observé dans des études remontant à 1975 chez des patients souffrant de maladies systémiques multiples avec atteinte oculaire et pathologie de la surface oculaire post-chirurgicale<sup>3</sup>. Depuis lors, leur utilisation clinique a été élargie pour couvrir un large éventail de cas de MSO tels que MYS sévère, kératopathie d'exposition, kératite neurotrophique, syndrome de Sjögren, syndrome de Steven Johnson, nécrolyse épidermique toxique, maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), brûlures chimiques, traumatismes et complications post-chirurgicales. Elles sont également utilisées pour d'autres étiologies telles que la kératite herpétique, les érosions cornéennes récurrentes dues à un traumatisme et de nombreuses autres affections<sup>2-5</sup>.

.....

**Parmi les caractéristiques biochimiques uniques qui font des ASED le « Saint Graal » des traitements topiques, citons le pH, l'osmolarité, les micronutriments tels que les vitamines A et E, les protéines telles que l'albumine et la fibronectine, et les facteurs épithéliotrophiques dérivés des plaquettes qui sont similaires à ceux des larmes humaines<sup>4,5</sup>. Les ASED jouent donc un rôle important dans le processus de guérison épithéliale de la surface oculaire en ayant des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et antiangiogéniques.**

.....

La recherche montre que les larmes AS sont plus efficaces que les larmes conventionnelles pour améliorer la stabilité du film lacrymal et le confort subjectif chez les patients souffrant de sécheresse oculaire sévère<sup>4</sup>. Elles fournissent également des améliorations statistiquement significatives des scores de Schirmer, des débris du film lacrymal et de la densité des cellules épithéliales et des gobelets<sup>5</sup>. Dans une population californienne Kaiser Permanente de patients souffrant de sécheresse oculaire, pour la plupart récalcitrants, traités avec des larmes AS en tant que prestation couverte par l'assurance, les patients présentaient une amélioration de la coloration de la cornée et une réduction de la dépendance aux larmes artificielles<sup>6</sup>.

Les larmes AS sont également efficaces pour améliorer les signes et les symptômes des troubles de la surface oculaire associés aux maladies auto-immunes systémiques. Chez environ 80 % des patients atteints d'affections telles que le syndrome de Sjögren (SS), la pemphigoïde des muqueuses, la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), la polyarthrite rhumatoïde et d'autres troubles auto-immuns, les chercheurs ont démontré une amélioration de la coloration de la cornée, une réduction des érosions épithéliales ponctuées et des défauts épithéliaux persistants, ainsi qu'une amélioration des symptômes subjectifs<sup>7</sup>.

Cette modalité de traitement peut également accélérer la cicatrisation de l'épithélium cornéen après une chirurgie réfractive cornéenne par ablation de surface et une chirurgie du ptérygion<sup>8,9</sup>.

La concentration sérique est le plus souvent de 20 % pour les patients souffrant de sécheresse oculaire, bien que des concentrations plus élevées de 40 % ou même de 50 % soient souvent utilisées dans des conditions avancées telles que les ulcères cornéens neurotrophiques. Les gouttes sont généralement administrées de deux à huit fois par jour, six ou Q2H étant les plus courantes, pour le traitement de la sécheresse oculaire par manque d'eau, de la kératite neurotrophique ou des maladies de la surface oculaire secondaires à des syndromes auto-immuns systémiques<sup>2</sup>.

La thérapie hématopoïétique pour la sécheresse oculaire sévère a été introduite pour la première fois en 1975 pour les patients souffrant de brûlures oculaires sévères et du syndrome de Stevens-Johnson, au moyen d'une perfusion oculaire continue de sérum et de plasma autologues et homologues<sup>10</sup>. Plus tard, en 1984, d'autres chercheurs ont utilisé des larmes de sérum pour traiter des patients atteints de kératite sicca dont les signes et les symptômes de sécheresse oculaire persistaient avec l'utilisation de larmes artificielles commerciales<sup>2</sup>. Les 15 patients inscrits à l'étude ont montré une amélioration des résultats objectifs et symptomatiques avec le traitement par les larmes de sérum. On a émis l'hypothèse que la protéine sérique fournissait les nutriments et les agents bactériostatiques nécessaires à la guérison.

On retrouve aussi entre autres :

**Larmes de sérum autologue (AST).** Elles sont produites à partir d'un échantillon de sang du patient. L'absence d'antigénicité est un avantage important de ce type de larmes<sup>11</sup>. Les AST peuvent être utilisées seules ou en association avec des thérapies plus traditionnelles, telles que les produits thérapeutiques topiques commerciaux, les lentilles de contact scléales ou à bandes et les bouchons ponctuels<sup>11</sup>. L'absence de conservateurs en fait une solution de rechange intéressante aux autres traitements topiques disponibles.

**Larmes de sérum allogène.** Elles sont produites à partir du sang d'un autre patient et constituent une solution tout aussi efficace pour les patients à qui les AST ne conviennent pas, comme ceux qui ne peuvent pas participer en toute sécurité à des prélèvements sanguins fréquents<sup>12,13,14</sup>. Les larmes allogéniques peuvent également être une bonne option pour les patients dont la concentration d'EGF dans le sérum autologue est réduite, une constatation courante chez les patients présentant des facteurs systémiques influençant la sécheresse oculaire<sup>12,13</sup>. Un autre avantage du sérum allogénique est la possibilité de le produire en plus grandes quantités, ce qui augmente la rentabilité<sup>14</sup>. Les donneurs allogéniques potentiels sont du groupe A/B, le groupe sanguin universel des donneurs de plasma, sans anticorps A/B.

**Plasma riche en plaquettes (PRP).** Ce type de thérapie hématopoïétique a une concentration de plaquettes 1,5 fois plus élevée que les larmes de sérum autologues ou allogènes<sup>15,16</sup>. Comme l'élimination des plaquettes dans la préparation du sérum réduit considérablement les niveaux de facteurs de croissance, le PRP peut présenter un avantage thérapeutique par rapport aux deux autres types de larmes de sérum. Pour produire le PRP, le sang total collecté est centrifugé avec un anticoagulant, laissant le plasma et la couche leuco-plaquettaire du sang à collecter, diluer et stocker<sup>15,16</sup>.



L'adhésion des plaquettes aux tissus endommagés libère des cytokines et des facteurs de croissance qui accélèrent la guérison<sup>15</sup>. La recherche suggère que le PRP peut améliorer davantage la restauration de la surface oculaire grâce à des effets prolifératifs et anti-inflammatoires plus puissants que les larmes sériques autologues et allogéniques.

## Qui et pourquoi traiter ?

Dans sa publication Dry Eye Syndrome Preferred Practice Patterns, l'American Academy of Ophthalmology recommandait en 2018 le traitement au sérum comme traitement de troisième intention dans la prise en charge de la sécheresse oculaire<sup>12</sup>. Avant d'instaurer des larmes de sérum, les cliniciens doivent d'abord essayer des modifications environnementales et alimentaires, l'hygiène des paupières et des lubrifiants à haute et à basse viscosité. Les thérapies de seconde ligne à considérer avant les AST sont les larmes artificielles sans conservateur, les bouchons ponctuels, les chambres d'humidité, les corticostéroïdes topiques, la cyclosporine A ou les antagonistes du LFA-112.

Cependant, certains experts favorisent les gouttes de sérum oculaire comme traitement de seconde ligne, citant leurs avantages potentiels par rapport aux traitements traditionnels<sup>17</sup>. Bien que les indications restent limitées, les larmes de sérum deviennent une option de traitement plus courante, en particulier pour les conditions suivantes<sup>18</sup>:



Les larmes de sérum peuvent constituer une option thérapeutique importante pour les patients souffrant d'érosions cornéennes récurrentes

[https://wikimedi.ca/wiki/Abrasion\\_cornéenne#/media/Fichier:Corneal\\_Abrasion\\_with\\_Fluorescein\\_Staining.jpg](https://wikimedi.ca/wiki/Abrasion_cornéenne#/media/Fichier:Corneal_Abrasion_with_Fluorescein_Staining.jpg)

Ce fichier est placé sous la licence Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International.

**La sécheresse oculaire.** La recherche sur les larmes sériques est fortement axée sur le traitement de la sécheresse oculaire sévère. Il n'y a pas eu de tendances précises en matière de prescription pour des raisons qui vont des divergences dans l'évaluation de la maladie aux variations de la concentration de sérum ou de la durée du traitement. Les recommandations concernant la fréquence d'application diffèrent également, variant de trois à huit applications par jour selon la gravité de la maladie<sup>6,11</sup>. Malgré cela, la recherche sur les larmes sériques a démontré des avantages thérapeutiques dans l'ensemble du spectre de la MYS sévère.

Les patients qui souffrent d'une carence en larmes due au syndrome de Sjögren démontrent une amélioration de la coloration vitale grâce à l'application de larmes de sérum<sup>20</sup>. De plus, les larmes de sérum démontrent une efficacité supérieure à celle des larmes artificielles sans conservateur grâce à l'amélioration du film lacrymal et du confort subjectif<sup>19,21</sup>. La recherche démontre que des concentrations d'AST aussi élevées que 50 % sont sûres et efficaces pour améliorer les symptômes et les scores de Schirmer<sup>19</sup>. Les gouttes de sérum améliorent également les surfaces conjonctivales des patients souffrant de sécheresse oculaire<sup>17</sup>.

Cependant, les détracteurs de la recherche sur les larmes sériques citent la faible certitude des preuves et le risque de biais. De plus, l'hyperosmolarité est rarement, voire jamais, mesurée<sup>23</sup>. L'augmentation de l'osmolarité et de l'inflammation de surface étant au cœur du mécanisme pathogène de la sécheresse oculaire, son absence dans les méthodes de conception des études est flagrante<sup>12,22</sup>.

**Défauts épithéliaux persistants (DEP).** Celles-ci répondent également bien au traitement par les larmes de sérum. Les DEP surviennent souvent à la suite d'une polyarthrite rhumatoïde, d'une kératopathie neurotrophique, d'une kératoconjonctivite sicca et d'autres conditions inflammatoires chroniques<sup>15</sup>. Une étude montre que 63 % des DEP réfractaires à plus de deux semaines de traitement avec des lubrifiants et des lentilles de contact à bandage ont été complètement guéris après quatre semaines de traitement avec des larmes de sérum. En outre, 90 % des DEP ont montré une réduction de la taille du défaut après un traitement avec des larmes de sérum<sup>24</sup>.

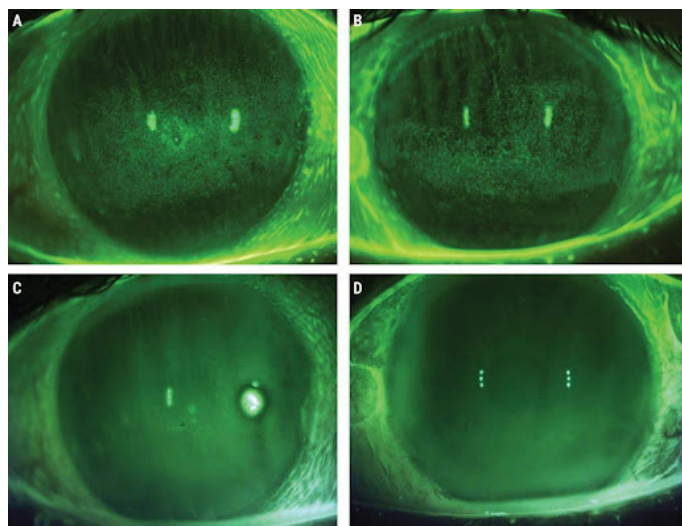
.....

**Une autre étude a révélé une diminution de la récurrence des DEP lorsque des larmes de sérum étaient utilisées quatre fois par jour pendant deux semaines après le retrait d'une lentille de contact à bandage<sup>25</sup>. On a constaté que le PRP entraînait une augmentation du taux de guérison épithéliale par rapport au sérum autologue dans les DEP secondaires à une kératite infectieuse<sup>16</sup>.**

.....

**Érosions cornéennes récurrentes (ECR).** Une étude comparant le traitement conventionnel des érosions cornéennes (lentilles de contact et larmes artificielles sans conservateur) à l'ajout de PRP a révélé que 80 % des patients traités de manière conventionnelle et seulement 26 % des patients traités par PRP ont connu une récurrence majeure<sup>26</sup>. Des récurrences mineures ont été observées chez 100 % des patients traités de manière conventionnelle, mais seulement 37 % des patients traités par PRP<sup>26</sup>.

**Kératite limbique supérieure.** Il s'agit d'une autre affection qui répond au traitement par les larmes de sérum. Une étude a montré que 82 % des patients ont signalé une amélioration de l'inconfort et 100 % une amélioration de l'épithéliopathie après avoir utilisé des larmes de sérum à 20 % dix fois par jour pendant un mois par rapport aux thérapies précédentes, telles que des larmes artificielles fréquentes, des corticostéroïdes topiques et de la vitamine A topique<sup>24</sup>.



Photos de fluorescéine sodique avant l'utilisation des ASED (A, B) et après l'utilisation des ASED à 40 % (C, D)

## Surmonter les obstacles

Outre la logistique et l'accessibilité, le coût économique et la viabilité financière du traitement constituent l'un des principaux obstacles à l'utilisation des ASED. Bien qu'il puisse y avoir des exceptions pour des plans spécifiques, les ASED ne sont généralement pas couverts par les compagnies d'assurance, car ce n'est pas une thérapie approuvée par la FDA pour les troubles de la surface oculaire<sup>24</sup>. Le coût financier peut varier considérablement en fonction du lieu, du dosage et de la concentration utilisés, des frais de laboratoire pour les prises de sang et des frais de préparation des pharmacies de composition. Ces frais varient de 200 à 450 dollars pour un approvisionnement de 90 jours et plus, en fonction de la société à laquelle on fait appel. Certaines pharmacies peuvent facturer un prix forfaitaire, incluant la prise de sang, si elles disposent d'un phlébotomiste interne ou si elles font appel à une société de phlébotomie tierce qui les aide à fournir des services mobiles à domicile et à assurer la logistique.

Malheureusement, ou heureusement, le paradoxe du prix est que pour certains patients qui ne sont pas assurés, qui ont des franchises élevées ou qui n'ont pas de couverture, le coût des ASED est parfois inférieur à celui d'autres thérapies nouvelles approuvées par la FDA, des larmes artificielles et d'autres produits en vente libre.

L'accès à une pharmacie de préparation stérile accréditée à proximité peut être difficile, en particulier dans les zones rurales, et il faut donc tenir compte de la capacité d'un patient à coordonner cela de manière appropriée ou à obtenir l'aide d'un membre de la famille ou d'un soignant si nécessaire. Certaines entreprises, comme Vital Tears, facilitent le processus pour le prestataire et le patient en demandant à un spécialiste de communiquer avec le patient, de planifier la prise de sang dans un laboratoire partenaire local ou chez un phlébotomiste mobile, de collecter le paiement, de traiter les larmes de sérum et de les expédier dans les 48 heures, et enfin, d'examiner l'utilisation et le stockage corrects des ASED. Cela peut réduire considérablement la charge de travail du patient et du prestataire de soins, tout en augmentant l'observance du traitement.

La plupart des études n'ont pas montré d'effets indésirables significatifs avec les DEA; cependant, le risque de croissance microbienne existe lors de l'utilisation de thérapies sans conservateur. Par conséquent, les patients doivent être informés sur la manipulation et le stockage appropriés afin de réduire au minimum le risque de contamination microbienne, en particulier chez les patients dont la surface oculaire est compromise<sup>27,28</sup>.

L'irritation, la rougeur, les changements de vision et le gonflement ne devraient pas se produire avec les ASED. Si un patient présente l'un de ces symptômes, demandez-lui d'arrêter immédiatement l'utilisation et de revenir pour une consultation de suivi afin d'exclure d'autres étiologies ou une éventuelle contamination du lot. Si un patient ne répond pas aux critères de sélection des donneurs de sérum (bon accès veineux, taux d'Hb adéquat, absence de maladies transmises par le sang), s'il n'est pas en mesure de les conserver au réfrigérateur, s'il a une mobilité limitée ou s'il ne tolère pas les prises de sang répétées, il peut alors envisager des gouttes de sérum allogénique, car des études ont montré qu'elles étaient aussi efficaces que les ASED et qu'elles présentaient une tolérance similaire.



Un lot de six contenants de 3 ml d'ASED à 20 %.  
Photo: Joshua Keller, PharmD.

## Politiques et protocoles de la pharmacie (États-Unis)

Les étapes ci-dessous ne sont que des lignes directrices et peuvent varier en fonction des politiques et des protocoles de traitement et de distribution des ASED de chaque pharmacie. Veuillez communiquer avec la pharmacie de votre région pour en savoir plus sur ses protocoles et ses préférences<sup>1</sup>.

**Première étape: soumettre une ordonnance.** Celle-ci peut être soumise à une pharmacie de préparation comme n'importe quel autre médicament sur ordonnance : verbalement, par télécopie, en personne ou par voie électronique. L'ordonnance doit indiquer la concentration de sérum autologue nécessaire, la posologie, la durée du traitement et le nombre de renouvellements.

Un exemple d'ordonnance peut être le suivant: «Sérum autologue en collyre (20 %), Sig: Instiller une goutte dans les deux yeux six fois par jour x 60 jours, Renouvellements : 1 ».

Une fois l'ordonnance traitée par la pharmacie, un phlébotomiste reçoit l'ordonnance, programme le patient pour la prise de sang et prélève entre six et douze tubes séparateurs de sérum de sang veineux total en fonction de la dose, de la quantité et de la capacité du patient à donner le volume nécessaire. Les tubes séparateurs de sérum sont également appelés «tubes tigrés» en raison de leur couvercle gris/rouge moucheté et ne contiennent pas d'anticoagulants, mais plutôt un activateur de caillots et un gel séparateur de sérum. Les tubes sont réfrigérés pendant le transport s'ils sont prélevés hors site et la plupart des pharmacies ne préparent pas d'ASED avec du sang âgé de plus de cinq jours depuis le prélèvement initial. En outre, toutes les pharmacies ne disposent pas d'un phlébotomiste sur place. Selon la pharmacie, il se peut donc que vous deviez soumettre une commande de laboratoire et une ordonnance séparément.

**Deuxième étape: centrifugation, combinaison.** Les tubes sont ensuite centrifugés pour séparer le sérum du reste du sang. Le pharmacien inspectera d'abord les tubes tigrés pour s'assurer qu'ils sont adaptés à l'utilisation et qu'ils contiennent environ 3 ml de sérum clair/jaune qui peut être facilement récupéré par le haut du tube. Le sérum ne doit pas être trouble ou rouge, car cela indique qu'il peut contenir des globules rouges et qu'il n'est pas utilisable pour le traitement.

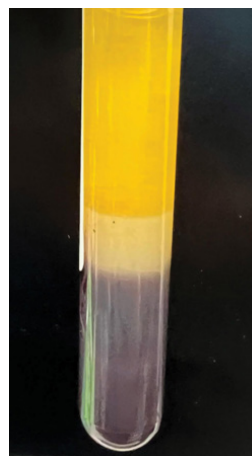
Ensuite, les tubes sont combinés avec une quantité appropriée de solution de chlorure de sodium à 0,9 % dans un laboratoire stérile, filtrés pour la stérilité et distribués dans des flacons de gouttes ophtalmiques de 3 ml appelés «droptainers». Le volume total distribué est généralement compris entre 36 et 72 ml, de sorte que la plupart des patients peuvent s'attendre à recevoir entre 12 et 24 flacons, respectivement. En supposant une conversion prudente de 15 gouttes par ml de sérum, en raison de la variation naturelle de la viscosité et de la température de stockage, cela peut donner entre 540 gouttes et 1080 gouttes au total. La durée de l'approvisionnement dépend de la concentration et du dosage utilisés.

En supposant que six tubes de sang donnent 18 ml de sérum et que le patient se voit prescrire une dose courante de six fois par jour, une concentration de 20 % peut durer jusqu'à 112 jours (bien que la pharmacie ne délivre qu'un approvisionnement de 90 jours), 40 % jusqu'à 56 jours et 80 % jusqu'à 28 jours. Le phlébotomiste prélèvera généralement plus de tubes de sang lorsqu'une concentration plus élevée est prescrite, car le sérum est moins dilué.

### Troisième étape: conserver correctement les gouttes.

Bien que la plupart des pharmaciens fassent le point avec le patient sur la manière d'utiliser et de conserver les gouttes, on doit rappeler l'importance de conserver la réserve d'ASED dans le congélateur. Les patients sont invités à décongeler un flacon à la fois et à le conserver au réfrigérateur entre les administrations. Le flacon utilisé doit être jeté au bout de sept jours.

En raison de la nature sans conservateur des ASED, les patients se lavent les mains et pratiquent une bonne hygiène lorsqu'ils manipulent le compte-gouttes. Ils sont encouragés à vérifier la présence de particules dans le compte-gouttes avant de l'utiliser et, en cas de doute, à utiliser un nouveau flacon.



Séparation des composants sanguins. Notez que le sérum est jaune vif, clair et exempt de particules visibles et de globules rouges. Sérum (en haut), globules rouges (en bas), séparateur de sérum (au milieu). Photo: Joshua Keller, PharmD.

## Évaluer le succès des suivis

Il est impératif de fixer des attentes réalistes avec vos patients et d'être ouvert aux modifications du plan de traitement tout au long de leur parcours lorsqu'il s'agit de maladies chroniques. Il est tout aussi important d'adapter leur plan de traitement à leurs besoins spécifiques et de faire preuve d'empathie, car certains patients luttent généralement toute leur vie contre ces maladies, avec des poussées attendues en cours de route. Bien que j'aie constaté des améliorations en seulement deux semaines après le début du traitement par ASED, j'informe les patients qu'il peut s'écouler jusqu'à quatre à six semaines avant de constater un changement clinique significatif, et j'ai donc tendance à ne pas modifier le dosage ou la concentration avant leur visite de suivi<sup>29,30</sup>.



Cependant, dans ma pratique, je diminue généralement la fréquence du dosage et/ou la concentration sur plusieurs semaines ou mois si l'état du patient montre une amélioration significative des signes et des symptômes.

Bien qu'il ne semble pas y avoir de consensus sur la sélection d'une concentration optimale, la plupart des études utilisent 20 %, car cela imite les facteurs biologiques présents dans nos larmes<sup>29</sup>. Cependant, des concentrations plus élevées (jusqu'à 100 %) ont été utilisées dans d'autres études cliniques. Je commence généralement avec une concentration de 40 %, mais j'ai prescrit plus de 50 % à certains patients, car la plupart de mes cas ont bien réagi avec 40 %. J'ai personnellement trouvé que la concentration de 40 % était idéale, car elle permet au patient de disposer d'une réserve d'environ deux mois avec une posologie de six fois par jour, ce qui réduit le nombre de prises de sang, tout en conservant une concentration thérapeutique significative pour la plupart des affections. En outre, la fréquence des doses peut varier considérablement, de trois fois par jour à une fois par heure, mais six à huit fois par jour semble être la plus courante<sup>29,30</sup>.

Il est impératif d'obtenir des données objectives et subjectives à chaque visite pour évaluer le succès ou l'échec du traitement. Il existe de nombreux questionnaires basés sur les symptômes qui sont efficaces et rentables et qui permettent de comprendre et de suivre les progrès subjectifs de votre patient, lesquels sont parfois négligés lorsque nous nous concentrons cliniquement sur les améliorations objectives. Je recommande d'utiliser autant de points de données que possible, qu'il s'agisse de photographies du segment antérieur pour aider le patient à visualiser ses propres progrès ou d'observations directes avec coloration au colorant vital (fluorescéine sodique et/ou vert de lissamine) pour évaluer les changements objectifs.

Parmi les autres marqueurs utiles, citons le score d'hyperémie conjonctivale, les scores de coloration de la surface oculaire, l'osmolarité, le TBUT et les mesures qualitatives (MMP-9), ou les marqueurs quantitatifs (test de menace au rouge de phénol, test de Schirmer) et l'acuité visuelle pour suivre les progrès. N'oubliez pas de toujours comparer les points de données aux valeurs de référence du patient (comme pour les analyses du champ visuel dans la prise en charge du glaucome) et d'établir de nouvelles valeurs de référence chaque fois qu'une nouvelle thérapie est ajoutée afin d'aider à guider votre traitement. La photographie en série permet de visualiser les tendances de l'évolution au fil du temps et s'est avérée utile dans ma clinique pour repérer, et prédire, la période de l'année au cours de laquelle un patient présente habituellement des poussées.

Il est parfois utile de revoir et de supprimer/remplacer un élément du régime complexe existant d'un patient s'il n'apporte pas d'amélioration significative au processus de la maladie et/ou à la qualité de vie du patient. Cependant, certains prescrivent des stéroïdes topiques ou d'autres immunomodulateurs en même temps que des ASED pour obtenir un effet synergique, de sorte qu'il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement en cours.

Une étude récente a comparé l'effet de 100 % de sérum autologue à 100 % de PRP pour le traitement de la sécheresse oculaire sévère dans le syndrome de Sjögren primaire et a constaté une amélioration statistiquement significative similaire des signes et des symptômes; cependant, une réduction plus importante des scores OSDI a été observée dans le groupe PRP<sup>31</sup>. L'étude a permis de constater une réduction des scores OSDI chez 100 % des patients dans le groupe PRP contre 77,3 % dans le groupe de sérum autologue par rapport à la ligne de base. Les auteurs pensent que le PRP, en raison de sa concentration en plaquettes, contient davantage de composants immunomodulateurs et anti-inflammatoires nécessaires à la prolifération cellulaire, à la cicatrisation et à l'angiogenèse, en raison d'une plus grande quantité de facteur de croissance nerveuse, de facteur de croissance dérivé des plaquettes et de fibronectine dans le PRP que dans le sérum autologue. Malgré cela, il existe peu de données prouvant la supériorité du PRP par rapport au sérum autologue, et les études comparatives sont difficiles à réaliser en raison des différences dans les protocoles de préparation du sang, l'âge du patient, la race, le régime alimentaire, le dosage, l'instrumentation, la sélection des patients, le diagnostic, la taille et la durée de l'étude, pour n'en citer que quelques-unes<sup>31</sup>.

### **Comparaison entre la composition du sérum autologue à 100 % et celle du collyre au plasma riche en plaquettes à 100 % et leur impact sur l'efficacité du traitement de la sécheresse oculaire dans le cas du syndrome de Sjögren primaire**

**Objectif :** L'objectif de cette étude était de comparer la composition des collyres à base de sérum autologue (SA) et à base de plasma riche en plaquettes (PRP) à 100 % et d'évaluer leur impact sur les résultats cliniques après le traitement de la sécheresse oculaire sévère chez les patients atteints du syndrome de Sjögren primaire (SSP)<sup>31</sup>.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude interventionnelle, non randomisée, comparative, d'une durée de trois mois. 22 patients atteints de sécheresse oculaire sévère dans le SSP ont été traités avec des collyres 100 % AS (22 yeux) et 100 % PRP (22 yeux) 5 fois par jour en monothérapie. Les quantifications des facteurs de croissance tels que le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), le facteur de croissance épidermique (EGF), le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), le facteur de croissance des nerfs (NGF), le facteur de croissance transformant (TGF- $\beta$ ), le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF), la fibronectine et la substance p dans les hémodérivés ont été effectuées. Les principaux critères d'évaluation étaient les suivants: l'indice de maladie de la surface oculaire (OSDI), la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA), le test de Schirmer, le temps de rupture des larmes (TBUT), la coloration de la cornée et de la conjonctive selon l'échelle d'Oxford, l'hyperémie conjonctivale et les paramètres des glandes de Meibomius. Les résultats ont été comparés au départ, 1 mois et 3 mois après le traitement. Les résultats cliniques ont été corrélés à la concentration de GF dans les substituts de larmes biologiques.

**Résultats:** Des différences significatives ont été observées dans la concentration de FGF ( $4,42 \pm 0,86$  vs  $15,96 \pm 7,63$ ,  $p < 0,0001$ ), EGF ( $4,98 \pm 0,97$  vs  $39,06 \pm 20,18$ ,  $p < 0,0001$ ), fibronectine ( $929,6 \pm 111,5$  vs  $823,64 \pm 98,49$ ,  $p = 0,0005$ ), VEGF ( $175,45 \pm 65,93$  vs  $717,35 \pm 488,15$ ,  $p < 0,0001$ ), PDGF AB ( $619,6 \pm 117,30$  vs  $349,66 \pm 79,82$ ,  $p < 0,0001$ ), NGF ( $85,22 \pm 23,49$  vs  $8,29 \pm 9,06$ ,  $p < 0,0001$ ), PDGF ( $935,38 \pm 434,26$  vs  $126,66 \pm 54,41$ ,  $p < 0,0001$ ), substance p ( $112,58 \pm 27,28$  vs  $127,51 \pm 26,56$ ,  $p = 0,0125$ ) dans le PRP par rapport au SA. Le niveau de TGF- $\beta$  était sans aucun doute plus élevé dans le SA que dans le PRP ( $1031,37 \pm 330,23$  vs  $726,03 \pm 298,95$ ,  $p = 0,0004$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre le SA et le PRP en ce qui concerne la concentration d'IGF. La thérapie avec des produits sanguins a soulagé les signes et les symptômes des patients atteints de pSS DE. On a observé une amélioration statistiquement significative de la BCVA, du test de Schirmer, du TBUT, des paramètres de la glande de Meibomius, ainsi qu'une réduction des scores OSDI, de la coloration d'Oxford et de l'hyperémie de la conjonctive dans chacun des groupes. Cependant, les changements cliniques étaient plus significatifs dans le groupe PRP. De nombreuses corrélations ont été observées entre le niveau de GF et l'évolution moyenne des résultats cliniques. Aucun événement indésirable n'a été signalé.

**Conclusions:** Malgré le fait que les dérivés sanguins diffèrent dans leur composition, ils semblent être efficaces et sûrs dans le traitement de l'encéphalopathie spongiforme sévère chez les patients atteints de SSP. Les signes et les symptômes de l'EDE ont été réduits dans les deux groupes, mais seul le changement moyen de l'OSDI était statistiquement significatif. Une réduction plus importante des scores OSDI a été observée dans le groupe PRP. Les résultats obtenus et la composition des hémodérivés peuvent indiquer la supériorité de la PRP dans le soulagement des symptômes de l'encéphalopathie spongiforme bovine chez les patients atteints de SSP par rapport à l'AS.

## Quelques études

### Essai clinique randomisé en double aveugle du sérum autologue par rapport aux larmes artificielles dans le syndrome de l'œil sec

**Objectif:** Déterminer l'amélioration des symptômes chez les patients souffrant de sécheresse oculaire grâce à un traitement de courte durée au sérum autologue (SA) à l'aide de l'enquête standardisée de l'indice des maladies de la surface oculaire (OSDI)<sup>32</sup>.

**Matériels et méthodes:** Un essai clinique croisé randomisé en double aveugle a été mené, comparant un traitement topique de courte durée (2 semaines) avec un collyre de SA dilué à 20 % à un traitement conventionnel à base de larmes artificielles chez des patients adultes atteints du syndrome de l'œil sec sévère (DES). Le principal critère de jugement était l'évaluation des symptômes à l'aide de l'enquête OSDI. Les résultats secondaires étaient le score de coloration à la fluorescéine de la cornée et de la conjonctive d'OXFORD et le temps de rupture des larmes (TBUT). Le protocole a été enregistré sur [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), numéro d'identification: NCT00779987.

**Résultats:** Douze patients atteints de DES sévère ont été inclus. Le traitement par sérum autologue a montré une diminution de l'OSDI statistiquement significative ( $p = 0,002$ ) plus élevée (50 %) par rapport au traitement conventionnel (22 %). Il n'y a pas eu de changements significatifs dans les paramètres objectifs (OXFORD et TBUT).

**Conclusions:** Les patients atteints de DES sévères traités par AS obtiennent une meilleure amélioration des symptômes par rapport aux larmes artificielles dans le cadre d'un traitement à court terme.

### Étude contrôlée de l'utilisation de sérum autologue chez les patients souffrant de sécheresse oculaire

**Objectif:** Déterminer l'efficacité et l'innocuité du sérum autologue topique dans le traitement de la sécheresse oculaire<sup>33</sup>.

**Méthodes:** Une étude prospective, à simple masque, contrôlée par placebo et d'une durée de deux mois a été menée auprès de patients souffrant de sécheresse oculaire sévère bilatérale. Un œil a été randomisé pour recevoir le propre sérum du patient comme substitut lacrymal, et l'autre œil a reçu une solution saline normale non conservée comme placebo. Les symptômes subjectifs et les paramètres cliniques de la sécheresse oculaire, y compris la cytologie de l'impression conjonctivale, ont été évalués au départ et 1 semaine, 1 mois et 2 mois après le traitement.

**Résultats:** Douze patients souffrant de sécheresse oculaire ont été recrutés. Les symptômes subjectifs (gêne, sensation de corps étranger, sécheresse et photophobie) et les signes objectifs (coloration à la fluorescéine et au rose Bengale et cytologie de l'empreinte conjonctivale) se sont améliorés de manière significative dans les yeux traités par rapport à la situation de départ. Les yeux témoins ont également bénéficié d'une amélioration des symptômes, des signes et de la coloration au rose Bengale par rapport à la situation de départ. Ni les résultats du test de Schirmer ni le temps de rupture des larmes ne se sont améliorés dans les deux groupes. Le score moyen de tous les paramètres a été amélioré dans les deux groupes, et les résultats de la cytologie de l'impression conjonctivale ont été meilleurs dans les yeux traités; cependant, ces résultats ne sont pas significativement différents. Aucun effet indésirable grave n'a été observé dans cette étude.

**Conclusions:** Il y a eu une tendance à l'amélioration des symptômes et des signes de la sécheresse oculaire, y compris des changements cytologiques, après l'application de sérum autologue chez des patients souffrant de sécheresse oculaire sévère. Cependant, cette tendance n'était pas statistiquement significative. Une étude à plus grande échelle est justifiée.

## Autres options

Les greffes de membrane amniotique conservées cryogéniquement et déshydratées, ainsi que d'autres hémodérivés tels que les gouttes de sérum allogène, les gouttes d'albumine et le plasma riche en plaquettes (PRP), pour n'en citer que quelques-uns, sont à envisager si le patient se heurte à des obstacles logistiques ou financiers importants, s'il n'obtient pas de bénéfice thérapeutique ou s'il est incapable de tolérer le traitement.

Au-delà des avantages cliniques de la thérapie, les progrès de la technologie ont été un autre moteur important de l'utilisation accrue des ASED. L'avènement de la membrane amniotique cryoconservée (Prokera, BioTissue) a rendu les traitements beaucoup plus accessibles pour une utilisation en cabinet. On peut utiliser la membrane amniotique pour les patients atteints de kératite ponctuée superficielle persistante, d'érosion cornéenne récurrente récalcitrante, de kératite neurotrophique et de kératite neuropathique. On peut même l'utiliser à des stades plus précoces de la sécheresse oculaire avec baisse de la vision, et certains praticiens prescrivent presque toujours des ASED à long terme en conjonction avec la membrane amniotique.

## Membrane amniotique

La membrane amniotique est une fine couche de tissu qui tapisse la face interne du placenta. Elle possède plusieurs propriétés: cicatrisantes antibactériennes anti-inflammatoires<sup>34</sup>.

Ce tissu n'étant pas vascularisé, le risque d'un rejet est pratiquement inexistant contrairement à d'autres greffes (rein, foie, cœur, etc.).

.....

**Le don de placenta et de membrane amniotique est anonyme et gratuit. Il est proposé aux femmes dont l'accouchement est programmé par césarienne. Une seule membrane permet de réaliser une trentaine de pansements oculaires.**


.....

La membrane amniotique humaine (MAH) recouvre le placenta, le cordon ombilical et tapisse la cavité amniotique. Elle est constituée du chorion orienté vers la décidue maternelle et de l'amnios orienté vers le fœtus<sup>34</sup>. Ce sont ces structures qui se rompent pour libérer le liquide amniotique avant l'accouchement. En ophtalmologie, seul l'amnios est utilisé.

Histologiquement, il se compose d'un stroma avasculaire, d'une membrane basale épaisse composée de collagène IV et V, de lamiline et d'un épithélium cubique monostratifié. Les propriétés de ré-épithélialisation de la MAH seraient expliquées par: (1) un effet mécanique en renforçant l'adhésion et la différenciation des cellules épithéliales basales, en facilitant la migration des cellules épithéliales et en prévenant l'apoptose cellulaire épithéliale; (2) un effet biologique: la MAH renferme de nombreux facteurs de croissance (Epidermal Growth Factor, Keratinocyte Growth Factor...) capables de promouvoir la ré-épithélialisation cornéenne.

Le flacon contenant la membrane amniotique est décongelé pendant 30 minutes à température ambiante avant l'intervention. La membrane est ensuite saisie à la pince sur son support de nitrocellulose; elle est rincée dans du sérum salé isotonique puis immergée jusqu'à son utilisation sans quoi elle se dessèche rapidement. Quant à la technique de suture, il existe des divergences selon les articles: suivant les indications, la membrane amniotique est utilisée en greffe ou en patch (section seulement greffée sur la cornée). La MAH est suturée épithélium vers le bas de façon à délivrer une concentration maximale de facteurs biologiques<sup>35</sup>.

Elle recouvre la cornée pathologique en jouant un rôle de pansement biologique et un rôle antalgique. La membrane est suturée épithélium contre épithélium au moyen d'un fil synthétique tressé résorbable à la conjonctive le plus souvent par un surjet, mais parfois par des points séparés. La MAH sert de substrat à la repousse épithéliale déficiente et le chirurgien vise l'intégration de la membrane amniotique à la cornée. La membrane est suturée épithélium vers le haut à l'aide de points séparés de nylon 10,0 enfouis et ne dépasse pas les limites du limbe sclérocornéen.

Si la perte de substance cornéenne est profonde, plusieurs couches de MAH peuvent être superposées en ne suturant que la plus superficielle. MAH en «sandwich»: les techniques de greffe et de patch sont combinées en utilisant plusieurs couches de MAH non suturées que l'on dispose dans le défaut cornéen et qui sont maintenues en place par un patch suturé au limbe<sup>36</sup>. 



1. <https://www.reviewofoptometry.com/article/realworld-uses-of-autologous-serum-eye-drops#:~:text=Since%20then%2C%20its%20clinical%20use,trauma%20and%20post%2Dsurgical%20complications.>
2. <https://www.reviewofoptometry.com/article/rethink-autologous-serum>
3. Fox RI, Chan R, Michelson JB, et al. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):459-61.
4. Celebi AR, Ulusoy C, Mirza GE. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: A randomized double-blink crossover study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(4):619-26.
5. Jirsova K, Brejchova K, Krabcova I, et al. The application of autologous serum eye drops in severe dry eye patients; subjective and objective parameters before and after treatment. *Curr Eye Res* 2014;39(1):21-30.
6. Dalmon CA, Chandra NS, Jeng BH. Use of autologous serum eyedrops for the treatment of ocular surface disease: First US experience in a large population as an insurance-covered benefit. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(12):1612-3.
7. Ii TK, Gibbons A, Cartes C, et al. Use of autologous serum tears for the treatment of ocular surface disease from patients with systemic autoimmune diseases. *Am J Ophthalmol.* 2018;189:65-70.
8. Akcam HT, Unlu M, Karaca EE, et al. Autologous serum eye-drops and enhanced epithelial healing time after photorefractive keratectomy. *Clin Exp Optom.* 2018;101(1):34-7.
9. Sul S, Korkmaz S, Alacamli G, et al. Application of autologous serum eye drops after pterygium surgery: A prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* July 18, 2018. [Epub ahead of print].
10. <https://www.reviewofcontactlenses.com/article/autologous-allogeneic-and-prp-the-many-facets-of-serum-tears>
11. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmology.* 2004;88:1467-74.
12. American Academy of Ophthalmology. *AAO Dry Eye Syndrome Preferred Practice Patterns.* Elsevier;2018.
13. Ripa M, Jabbehdari S, Yazdanpanah G, et al. The role of multisystem disease in composition of autologous serum tears and ocular surface symptom improvement. *Ocul Surf.* 2020;18(3):499-504.
14. Badami KG, McKellar M. Allogeneic serum eye drops: time these became the norm? *Br J Ophthalmology.* 2012;96(8):1151-52.
15. Kim KM, Shin YT, Kim HK. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56:544-50.
16. Lee JH, Kim MJ, Ha SW, Kim HK. Autologous platelet-rich plasma eye drops in the treatment of recurrent corneal erosions. *Korean J Ophthalmol.* 2016;30(20):101-07.
17. Pandey AN. Management of severe dry eye: role of autologous serum eye drops. *Int J Open Access Ophthalmol.* 2017;2(2):1-3.
18. Krader CG. Topical hematopoietic therapy viable option for ocular surface disease. *Ophthalmology Times.* 2019 March;(3).
19. Hussain M, Shtein RM, Sugar A, Soong HZ. Long-term use of autologous serum 50% eye drops for the treatment of dry eye disease. 2014;33(12).
20. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(4):390-95.
21. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: A prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(2):242-46.
22. Lemp M, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(5):792-98.
23. Pan Q, Angelina A, Marrone M, et al. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(2):1-46.
24. Shtein RM, Shen JF, Kuo AN, et al. Autologous serum-based eye drops for treatment of ocular surface disease. *Ophthalmology.* 2020;127:128-33.
25. Lee YK, Lin YC, Tsai SH, et al. Therapeutic outcomes of combined topical autologous serum eye drops with silicone-hydrogen soft contact lenses in the treatment of corneal persistent epithelial defects: a preliminary study. *Cont Lens Ant Eye.* 2016;39(6):425-30.
26. Lee JH, Kim MJ, Ha SW, Kim HK. Autologous platelet-rich plasma eye drops in the treatment of recurrent corneal erosions. *Korean J Ophthalmol.* 2016;30(20):101-07.
27. Shtein RM, Shen JF, Kuo AN, et al. Autologous serum-based eye drops for treatment of ocular surface disease. *Ophthalmology.* 2020;127(1):128-33.
28. Vazirani J, Sridhar U, Gokhale N, et al. Autologous serum eye drops in dry eye disease: preferred practice pattern guidelines. *Ind J Ophthalmol.* 2023;71(4):1357-63.
29. Pan Q, Angelina A, Marrone M, et al. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD009327.
30. Geerling G. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Brit J Ophthalmol.* 2004;88(11):1467-74.
31. Wróbel-Dudzińska D, Przekora A, Kazimierzczak P, et al. The comparison between the composition of 100% autologous serum and 100% platelet-rich plasma eye drops and their impact on the treatment effectiveness of dry eye disease in primary Sjögren's syndrome. *J Clin Med.* 2023; 12(9):3126.
32. Urzua CA, Vasquez DH, Huidobro A, Hernandez H, Alfaro J. Randomized double-blind clinical trial of autologous serum versus artificial tears in dry eye syndrome. *Curr Eye Res.* 2012 Aug;37(8):684-8. doi: 10.3109/02713683.2012.674609. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22670856.
33. Tananuvat N, Daniell M, Sullivan LJ, Yi Q, McKelvie P, McCarty DJ, Taylor HR. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea.* 2001 Nov;20(8):802-6. doi: 10.1097/00003226-200111000-00005. PMID: 11685055.
34. [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/documents/greffe\\_membrane.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/documents/greffe_membrane.pdf)
35. <https://www.cahiers-ophtalmologie.fr/media/fa4276b2a462d39017dea6f30c9bee21.pdf>.
36. Resch MD et al. Integration patterns of cryopreserved amniotic membranes into the human cornea. *Ophthalmology* 2006;113:1927-35