

Collyres de sérum autologues

Date de l'évaluation : juin 2024

Les larmes artificielles sont utilisées pour le traitement symptomatique de l'œil sec. Les larmes artificielles peuvent comporter différentes formulations qui varient en termes de composition électrolytique, de composés protéiques, lipidiques et de sucres, d'osmolarité, de viscosité, ou de conservateurs.

Les collyres dérivés de sérums autologues ont théoriquement des avantages sur les larmes artificielles. La composition du sérum ressemble à celle des larmes avec des concentrations équivalentes de nombreux composants. Notamment, l'intérêt potentiel des collyres dérivés du sérum par rapport aux larmes artificielles est leur contenu en un certain nombre de facteurs biologiques comme l'epithelial growth factor (EGF), la vitamine A, le TGF-beta, la fibronectine, la substance P, l'IGF1, le nerve growth factor (NGF) et d'autres cytokines qui favorisent la prolifération et la maturation de l'épithélium oculaire (Shtein et al 2019). Certains composant du sérum peuvent être néanmoins moins favorables pour la surface oculaire, comme le TGF-beta qui peut avoir un effet antiprolifératif.

La préparation des collyres de sérum autologue nécessite une prise de sang, la coagulation de ce dernier, une centrifugation pour séparer le sérum et une dilution, par exemple avec une solution saline physiologique, à une concentration de 20% ce qui correspond à la concentration des larmes, bien que de plus hautes concentrations puissent aussi être utilisées. Ce processus nécessite donc un équipement et un personnel spécialisé ainsi qu'un processus contrôlé et stérile (Shtein et al 2019).

Usuellement, des conservateurs ne sont pas ajoutés aux collyres de sérum autologue pour éviter des réactions allergiques ; cette absence de conservateur peut ainsi faire courir le risque de contamination de la solution. La conservation pendant un mois à 4 °C et jusqu'à 3 mois à -20 °C est possible.

Les indications principales sont les yeux secs associés au syndrome de Sjögren, des yeux secs avec la maladie greffe contre hôte, des kératites neurotrophiques, des défauts épithéliaux chroniques, les kérato-conjonctivites limbiques, les yeux secs sur LASIK (chirurgie réfractive).

En général, l'utilisation de collyres à base de sérum autologue est bien tolérée. Le risque majeur, bien que rare, est la contamination lors de la préparation de la solution avec un risque d'infection subséquent.

Les avantages théoriques postulés quant à la présence de facteurs de maintenance de l'épithélium oculaire se traduisent en avantages cliniques modérés comparés aux larmes artificielles comme le suggère la littérature.

Une revue Cochrane a inclus 5 études totalisant 92 sujets et 149 yeux secs avec comme cause des syndromes de Sjögren ou non et des yeux secs post-LASIK traités soit avec des collyres dérivés de sérum vs des larmes artificielles ou des solutions salines. Les critères d'évaluations et les timings des évaluations différaient à travers les différentes études. De manière générale, les résultats des cinq études basées sur des questionnaires d'évaluation n'ont pas mis en évidence des améliorations consistantes des symptômes rapportés par les patients.

Sur le plan des mesures cliniques, les collyres dérivés de sérum n'étaient pas associés à des améliorations significatives dans la stabilité du film lacrymal mesuré par le tear break-up time, le test de Schirmer ou des améliorations de la surface oculaire.

Quatre des études n'ont rapporté aucun effet indésirable, une étude a rapporté deux conjonctivites à culture négative chez des sujets ayant reçu des collyres dérivés du sérum.

Une revue de l'American Academy of Ophthalmology (Shtein 2019) a répertorié 10 études (aucune d'entre elles n'étant un essai clinique randomisé contrôlé) sur l'utilisation de sérum autologue chez des patients présentant des yeux secs sévères. Basé sur des scores de questionnaires, 6 des 10 études rapportent des améliorations statistiquement significatives sur ces scores subjectifs. Huit des 10 études ont montré une amélioration avec un test clinique (staining de surface oculaire, test de Schirmer, temps de rupture de film lacrymal).

Concernant un effet sur les défauts de l'épithélium cornéen, quatre études (de type non essai clinique randomisé) ont montré un effet positif sur la restauration de l'épithélium cornéen.

Il existe également quelques petits essais cliniques de type croisés qui n'ont pas été intégrés dans les revues systématique du fait de leur design.

Un essai croisé par Ylmaz et al. (2017) effectué sur 20 patients avec yeux secs consécutifs à la prise de rétinoïde a montré une amélioration statistiquement plus marquée avec collyres de sérum autologue comparé à des larmes artificielles sur le score ocular surface disease index (OSDI) et sur le tear break-up time.

Un essai clinique randomisé sur 240 patients avec yeux secs de sévérité modérée à sévère, comparant les collyres de sérums autologues avec des larmes artificielles, a montré des améliorations meilleures de manière statistiquement significative sur l'OSDI, le tear break up time, le test de Schirmer avec le sérum autologue (Zhen et Zhu 2017).

Un essai croisé sur 20 patients avec yeux secs de grade sévère a montré une amélioration plus marquée sur l'OSDI et le tear break-up time lors du traitement avec le sérum autologue comparé aux larmes artificielles (Cenk Celebi et al. 2014).

Un essai croisé avec 12 patients avec yeux secs de grade sévère a montré une amélioration plus marquée de façon statistiquement significative sur l'OSDI mais pas sur le tear break-up time avec le sérum autologue comparé aux larmes artificielles (Urzua et al 2012).

Conclusion

La littérature ne comporte que peu d'études contrôlées mais celles citées plus haut tendent à montrer un avantage des collyres issus de sérum autologue en comparaison avec les larmes artificielles. La conclusion de la revue Américaine par Shtein et al. (2019) est que le traitement avec des collyres dérivés du sérum est une option pour les cas réfractaires d'yeux secs et pour les défauts persistants de l'épithélium cornéen.

La revue note cependant le risque, certes faible, de contamination qui se traduit par un risque infectieux qui serait d'autant plus sérieux pour des patients avec une surface oculaire compromise. Les données de sécurité ne sont pas abondantes mais semblent plutôt rassurantes à ce sujet, notamment dans le cadre des essais cliniques.

L'utilisation des collyres issus de sérum autologue semble avoir un intérêt. Néanmoins, au vu des nouvelles exigences de Swissmedic concernant la production et l'usage de ces collyres, qui sont maintenant à la hauteur des exigences imposées aux producteurs commerciaux (analyses de qualité à long terme, un registre clinique, un risk management plan, etc.), l'investissement pour répondre aux exigences réglementaire par les pharmacie hospitalière est à mettre en balance avec un bénéfice très limité par rapport au larmes artificielles.

Références :

Cenk Celebi AR, Cemalettin Ulusoy, G Ertugrul Mirza. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 Apr;252(4):619-26.

Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 28;2(2):CD009327. doi: 10.1002/14651858.CD009327.

Shtein RM, Shen JF, Kuo AN, Hammersmith KM, Li JY, Weikert MP. Autologous Serum-Based Eye Drops for Treatment of Ocular Surface Disease: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):128-133. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.08.018.

Urzua CA, Vasquez DH, Huidobro A, Hernandez, Jorge Alfaro Randomized double-blind clinical trial of autologous serum versus artificial tears in dry eye syndrome. *Curr Eye Res* . 2012 Aug;37(8):684-8.

Yılmaz U, Küçük E, Koç C, Enes Gökler. Comparison of Autologous Serum Versus Preservative Free Artificial Tear in Patients with Dry Eyes Due to Systemic Isotretinoin Therapy. *Curr Eye Res* 2017 Jun;42(6):827-831

Zheng N, Zhu SQ. Randomized controlled trial on hte efficacy and safety ot autologous serum eye drops in dry eye syndrome. *WJCC* 2023 ; 11(28) :6774-6781.