

Retours de l'étude multi-centrique sur les collyres au sérum autologue

APHO RENNES 2021

PIERRE CHAPRON – CHU DE NANTES

EMILIE DELOISON – CHU DE CAEN



SYNDRÔME SEC OCULAIRE



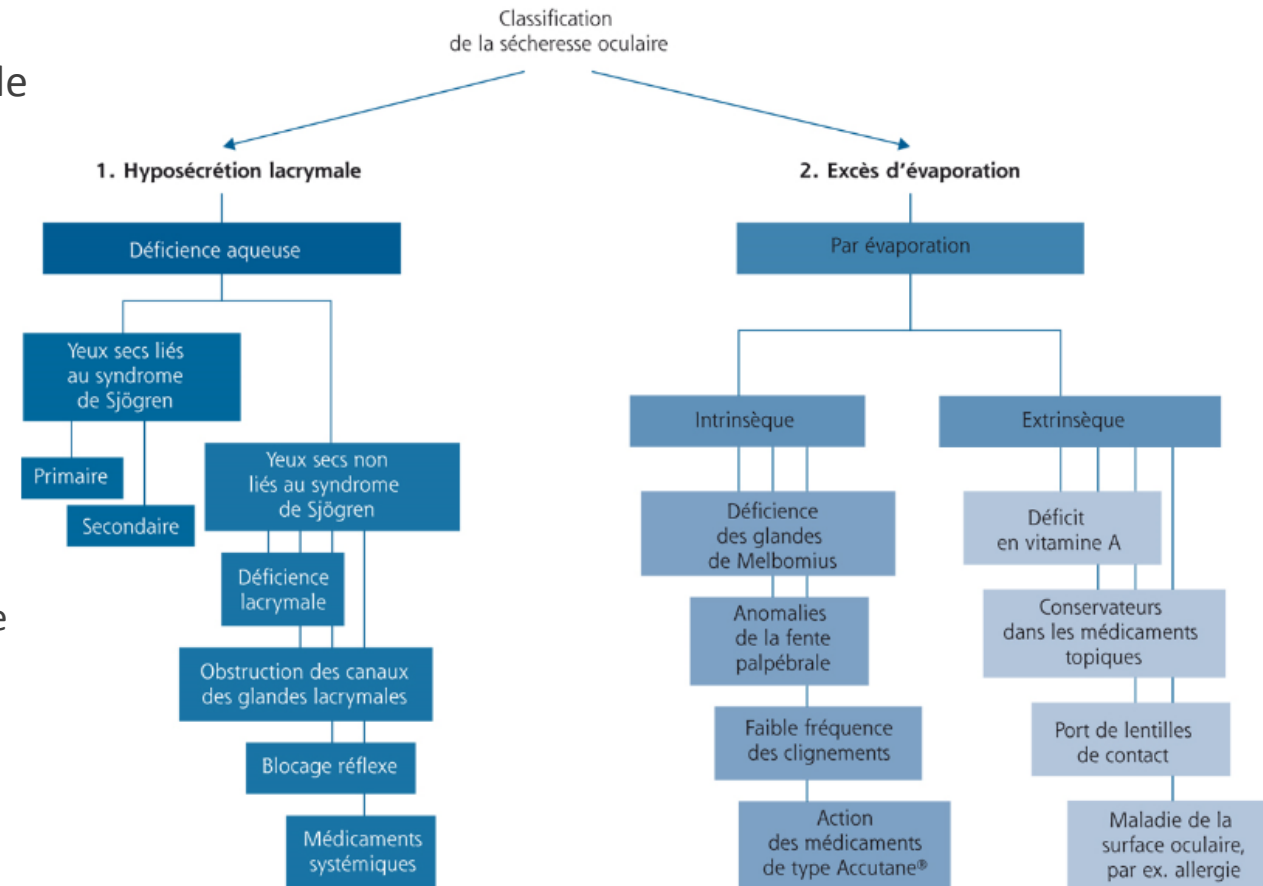
➤ **Symptômes** : Démangeaisons, picotements, sensation de sable, rougeur, larmoiement...

➤ Associé à une :

- Diminution de la qualité des larmes,
- Diminution de la quantité des larmes,
- Diminution de la stabilité du film lacrymal.

➤ Causes :

- **Maladie auto-immune**: Polyarthrites rhumatoïdes, Syndrome de Gougerot-Sjögren : atteinte des glandes exocrines : lacrymales et salivaires
- **GvH** (rejet du greffon contre l'hôte)
- **Iatrogène** : chimiothérapies, immunosuppresseurs...
- **Atteintes chimiques ou physiques** : bombe lacrymogène...



DIAGNOSTIC

- Analyse des ATCD et anamnèse du patient
- Pas de marqueur spécifique, ni de tests de diagnostic standard
- Evaluation de la qualité du film lacrymal (Temps de rupture du film lacrymal, Osmolarité des larmes)
- Quantité des larmes
- Etat de la surface oculaire
- Etat du visage et des paupières
- Questionnaires sur les symptômes
 - *Ocular Surface Disease Index (ODSI)* : qualité de vie et de vue des patients



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 ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Impression de sable dans les yeux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Yeux douloureux ou irrités ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Vision floue ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Baisse de vision ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Avez-eu 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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Conduite de nuit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) Travail sur ordinateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) Regarder la télévision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

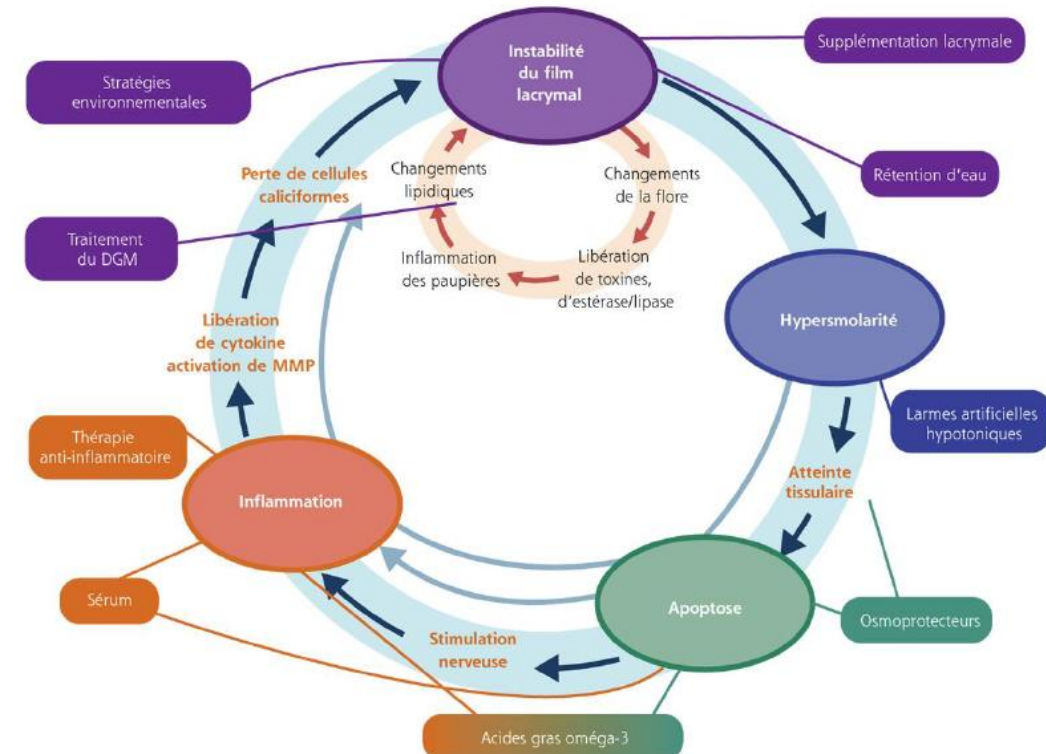
Avez-eu subi un inconfort oculaire dans les situations suivantes **au cours de la dernière semaine** :

	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	Non concerné
10) Conditions venteuses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) Lieu avec faible humidité (air très sec)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) Lieu avec air conditionné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

THERAPEUTIQUES

- Supprimer les **facteurs aggravants** (tabac, médicaments asséchants...)
- Limiter le **manque de larmes** (larmes artificielles, gels...)
- **Boucher le canal lacrymal** par un clou méatique
- Traiter des **réactions inflammatoires associées** (AIS, AINS, ciclosporine)
- Traiter la surface oculaire par **apport de facteurs spécifiques** (facteurs de croissance, fibronectine...)

➡ Collyres au sérum autologue



COLLYRE AU SERUM AUTOLOGUE

- Permet d'apporter des **facteurs de croissance** (EGF, NGF, TGF β , IGF1), vitamine A, fibronectine
- Accélère la cicatrisation épithéliale
- **Bonne tolérance** car propriétés biochimiques (pH, osmolarité) proches du sérum
- Concentration physiologique des larmes → Dilution du sérum à 20%

INDICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES

- Syndrome sec avec kératoconjonctivite sèche (Syndrome de Goujerot-Sjögren, GvH)
- Déficit chronique de l'épithélium avec défaut de cicatrisation chronique
- Kératite neurotrophique, état de mauvaise cicatrisation (greffe de cornée, herpès, diabète...)
- Kératalgies récidivantes

EFFETS SECONDAIRES

➤ Effets indésirables :

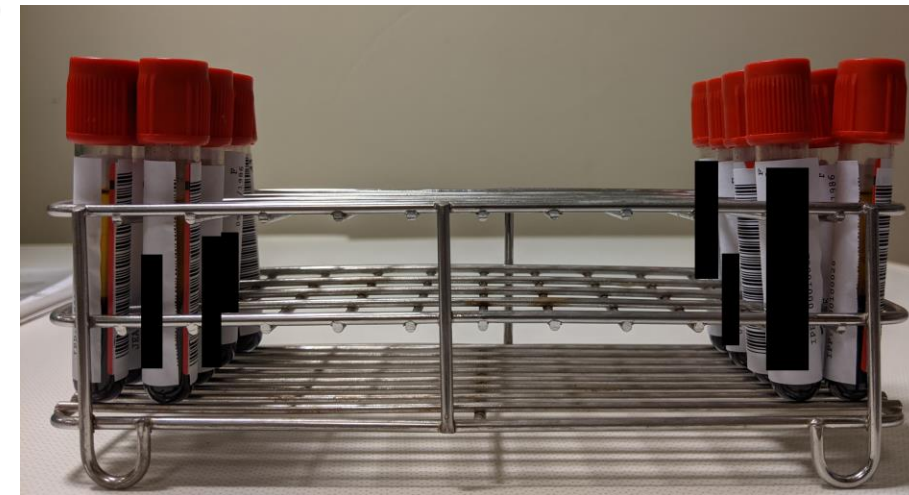
- Infiltrats cornéens
- Conjonctivites, blépharites
- Hyperhémies conjonctivales associées à des paupières inflammatoires
- Diminution de la sensibilité cornéenne
- **Risque d'augmentation des infections cornéennes** car la surface oculaire en cicatrisation peut favoriser la croissance microbienne

➡ Précautions lors de la préparation, de la manipulation et du stockage pour **éviter toute contamination**



PRELEVEMENT

- RDV pris par les patients au centre de prélèvement du CHU/En cytophérèse
 - Une ordonnance de collyres au sérum autologue
 - Une ordonnance pour le prélèvement
 - Une ordonnance de sérologies (VIH, VHB, VHC, syphilis (TPHA/VDRL))
- Prélèvement par IDE d'environ 14 tubes
- Centrifugation 2 x 10min à 3500 tours/min
 - Séparation sérum/éléments figurés
- DLU de 3 jours pour le sérum, stockage au frigo en attendant la préparation



PREPARATION

- En zone à atmosphère contrôlée (ISO 7/B), sous **hotte à flux laminaire** (ISO 5/A)
- Une fois les résultats de sérologies obtenus

- Prélèvement de 12 ml de sérum puis mélange avec 48ml de « *Balanced Salt Solution* » qsp 60ml sérum
 - Obtention de la dilution à 20%

- Préparation de 12 collyres de 5 ml
 - +1 témoin/échantillothèque de 5 ml
 - +1 pour l'essai de stérilité

PREPARATION

- Filtration stérilisante avec filtre toupie 0,22 μ m et conditionnement en flacon collyre



- DLU de 3 mois à -20°C dans un conditionnement en polyéthylène
- Etiquetage nominatif et stockage au congélateur

DM DE PREPARATION

- DM de préparation permettant de prélever le sang dans une poche vide
 - Aide pour les IDE lors du prélèvement
- Adaptation d'un filtre 0,22µm sur la ligne puis remplissage unitaire
 - Moins de manipulation → Diminution du risque infectieux ?
- Nécessité d'une soudeuse
- Pas d'étude de stabilité

SERUM EYE DROPS: FOR EXTENDED USE IN CHRONIC DISEASES

BLOOD WITHDRAW INTO THE 1st BAG, LEFT IT TO COAGULATE

TRANSFER SERUM TO THE 2nd BAG THROUGH THE FILTER AND DILUTE IT WITH SALINE FISIOLOGIC SOLUTION OR BALANCED SALINE SOLUTION

TRANSFER TO COL[®] AND SEAL IT



CONTRÔLE

- Contrôle ZAC
 - Pression/Température
 - Contrôles microbiologiques
 - Contrôles particulières

- Contrôle du produit fini
 - Essai de stérilité sur un blanc, 14 jours
 - Gélose contact : Empreintes de doigts des manipulateurs
 - Pas de contrôle pH/Osmolarité

- **Libération** : Vérification des procédés de fabrication, stérilité validée, paramètres de la ZAC conforme



STOCKAGE ET PEREMPTION

Fabrication pour 6 mois

Stockage congélateur -20°C dédié secteur rétrocession (photos)

Strictement nominatif

- Risque d'erreur faible mais pas inexistant

Stabilité (*données CHU de Nantes*) :

- Pendant 6 mois congelé (-20°C)
- Après décongélation et avant ouverture : 15 jours au réfrigérateur [2;8°C]
- Après décongélation et après ouverture : 7 jours au réfrigérateur [2;8°C]



RETROCESSION

Dispensation pour 1 mois de traitement en rétrocession

- Glacière adéquate fournie par le CHU de Nantes
- Donc dispensation de quatre flacons (un par semaine)
- 2 flacons pour les deux premières semaines
 - 1 ouvert conservé au réfrigérateur pour les 7 premiers jours
 - 1 fermé au réfrigérateur pour les 7 jours suivants (deuxième semaine)
- 2 flacons à garder au congélateur ++ (pour les 14 derniers jours)

Consigne particulière : ramener les flacons vides pour élimination par filière DASRI

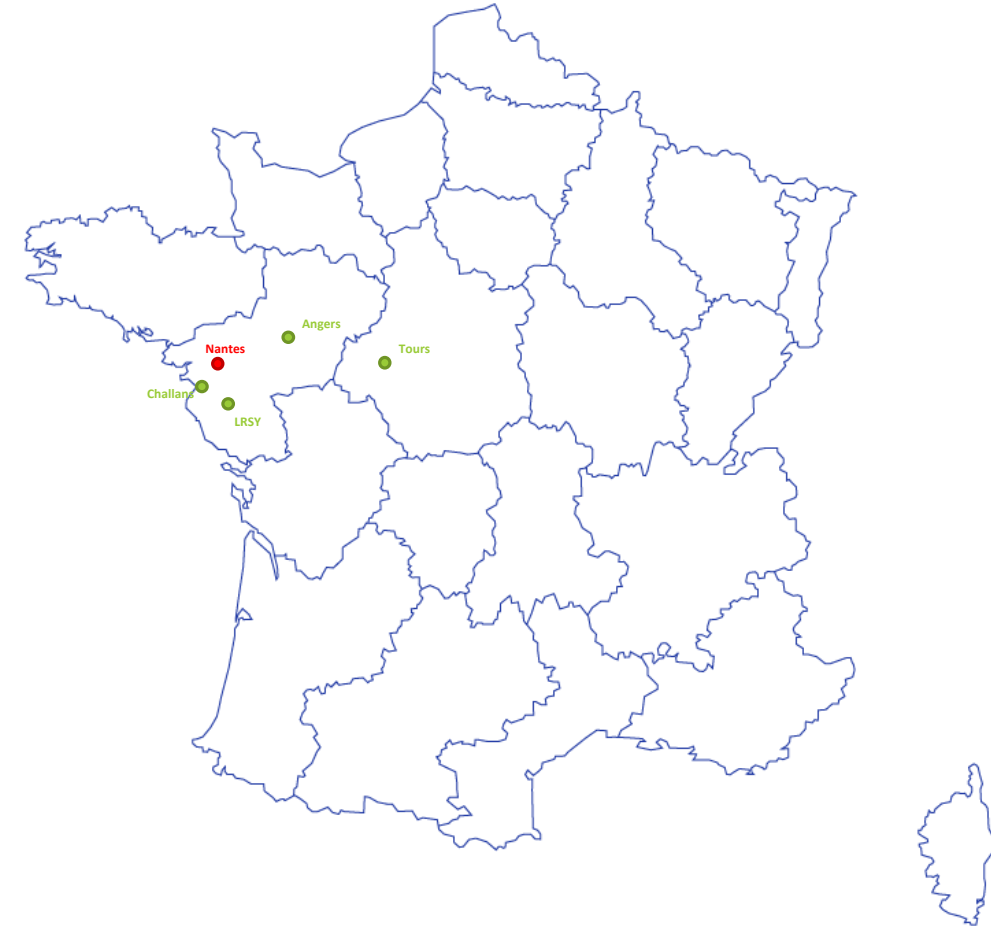
RETROCESSION

Centre de référence Grand Ouest :

- Rennes
- Nantes
- Angers => fabrication uniquement pour les patients du service d'hématologie

2 types de patients au CHU de Nantes :

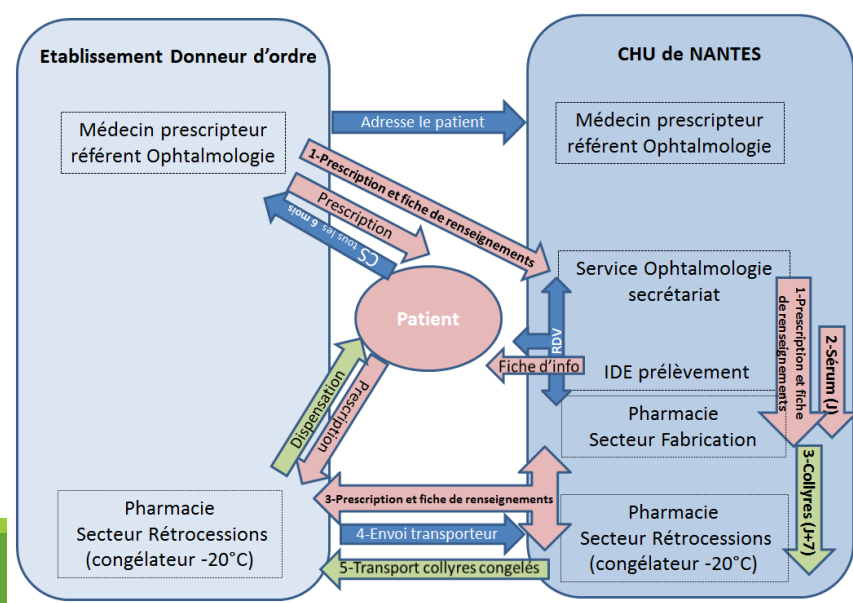
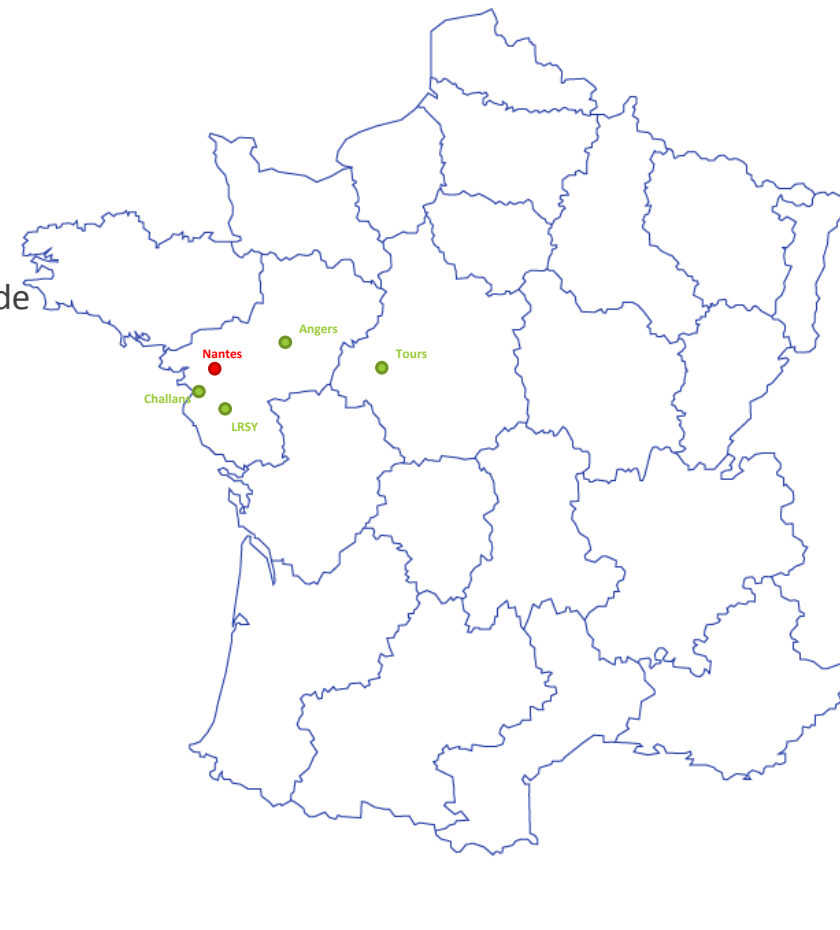
- Patients suivis au CHU de Nantes
- Patients suivis dans un autre centre ne pouvant assurer la fabrication, le contrôle et la dispensation des CSA => conventions avec d'autres CH
 - CH Saint Nazaire (44)
 - CHD La-Roche-sur-Yon (85)
 - CH Challans (85)
 - CHRU Tours (37)



RETROCESSION

Convention :

- Transport à -20°C
 - A la charge du centre sollicitant la sous-traitance
- Achat et facturation :
 - Achat du collyre au secteur pharmacotechnie du CHU de Nantes et facturation de la rétrocession dans le centre sollicitant la sous-traitance
- Dispensation pour 6 mois de traitement



Etude PROASED

Patient Reported Outcomes and Autologous Serum Eye Drops

Etude multicentrique coordonnée par le CHU de Nantes (Dr Jean-François Huon, MCU-PH)

Observationnelle, non interventionnelle

Collaboration service d'ophtalmologie (Dr Orignac) et la PUI.

Centres participants : Nantes, Rennes, Bordeaux, Strasbourg, Toulouse

Objectifs :

- L'objectif principal de cette étude est de démontrer l'impact du traitement par CSA sur la qualité de vie des patients.
- Les objectifs secondaires sont de mesurer la sévérité du syndrome d'œil sec et l'adhésion au traitement.

Etude PROASED

Patient Reported Outcomes and Autologous Serum Eye Drops



Méthode :

- 3 questionnaires :
 - NEI VFQ 25 => qualité de vie
 - GIRERD adapté collyres => adhésion au traitement
 - OSDI (Ocular Surface Disease Index) => sévérité sécheresse oculaire
- Remis aux patients en rétrocession
 - Rempli sur place
 - Rempli à la maison et remis à la dispensation suivante
- Questionnaire composite envoyé aux centres participants

Etude PROASED

Patient Reported Outcomes and Autologous Serum Eye Drops



Chronologie :

- Semestre d'été 2020
 - Rédaction protocole, lettre d'information, soumission au GNEDS (Groupe Nantais d'Ethique dans le domaine de la Santé)
 - Questionnaire remis aux patients de Nantes
 - Sollicitation des centres pour l'étude multicentrique
 - Collecte des premiers questionnaires et saisies des réponses
- Semestre d'hiver 2021 :
 - Saisies des réponses de Bordeaux
 - Analyse partielle des résultats nantais pour soumission résumé Hopipharm 2021 (communication affichée) uniquement sur le questionnaire GIRERD
- Semestre d'été 2021 :
 - Saisies des réponses de Strasbourg et exploitation questionnaire OSDI pour soumission à l'EAHP
- Semestre d'hiver 2022
 - Poursuite saisie des questionnaires et exploitation des résultats

Etude PROASED

Patient Reported Outcomes and Autologous Serum Eye Drops



Résultats partiels :

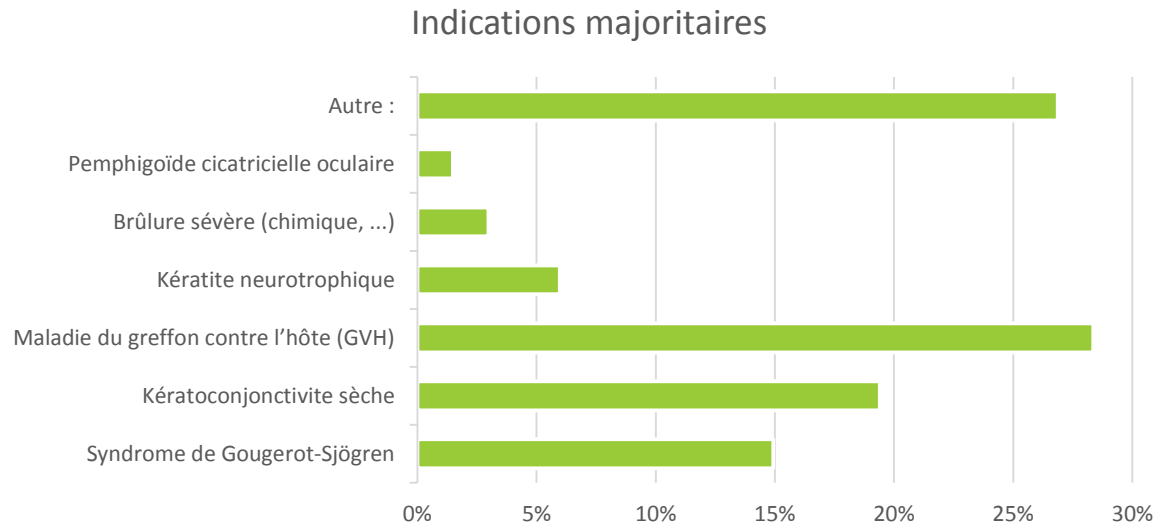
- Une centaine de questionnaires recueillis
 - Strasbourg : 50/123 patients
 - Rennes : 12/38 patients
 - Nantes : 28/45 patients
 - Bordeaux : 19/34 patients
 - Toulouse : 53
- 67 questionnaires saisis pour exploitation pour les 4 première villes
 - NEI VFQ 25 toujours en exploitation
 - GIRERD et OSDI totalement exploités avec résultats disponibles

Etude PROASED

Patient Reported Outcomes and Autologous Serum Eye Drops

Profil patients :

- Indications majoritaires :



- Autres (27%)

- Aniridie, ulcère, séquelles post-op

- Traitement depuis : 31 mois en moyenne (0,75 ; 120]
- 67% de femmes et 33% d'hommes
- Age moyen : 55 ans [13 ; 88]

Etude PROASED

Patient Reported Outcomes and Autologous Serum Eye Drops



Exploitation GIRERD

- Score évaluant l'adhésion thérapeutique
- Version adapté aux collyres
- 6 questions => réponse OUI ou NON
- Score final :
 - Nb « OUI » = 0 => bonne observance
 - Nb « OUI » = 1 ou 2 => minime problème d'observance
 - Nb « OUI » > 3 => mauvaise observance
- Résultats :
 - 15 patients avec une bonne observance (22%)
 - 38 patients avec de minimes problèmes d'observance (57%)
 - 14 patients avec une mauvaise observance (21%)

Test d'évaluation de l'observance¹

	oui	non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depuis la dernière consultation avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensez-vous que vous avez trop de médicaments à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total de Oui		

Réalisation du test

Au cours d'une consultation pour le renouvellement de l'ordonnance du traitement antihypertenseur toutes les questions sont posées par le médecin à son patient.

Interprétation du test

Total des OUI = 0 Score = 0 : Bonne observance
Total des OUI = 1 ou 2 Score = 1 ou 2 : Minime problème d'observance
Total des OUI ≥ 3 Score ≥ 3 : Mauvaise observance

¹ Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Clupek C, Mourad JJ, Consoli S. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med.* 2001 June;30(21):1044-1048.

Etude PROASED

Patient Reported Outcomes and Autologous Serum Eye Drops

Exploitation OSDI :

- Evaluation de la sévérité de la sécheresse oculaire
- 12 questions
- 5 réponses possibles :
 - Tout le temps
 - La plupart du temps
 - La moitié du temps
 - De temps en temps
 - Jamais
- En fonction des réponses et du score associé => syndrome de l'œil sec normal, moyen, modéré ou sévère

Etude PROASED

Patient Reported Outcomes and Autologous Serum Eye Drops

Questionnaire OSDI :

- Résultats ;
 - 21 modéré (31%)
 - 19 moyen (28%)
 - 14 sévère (21%)
 - 12 normal (18%)

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

D =

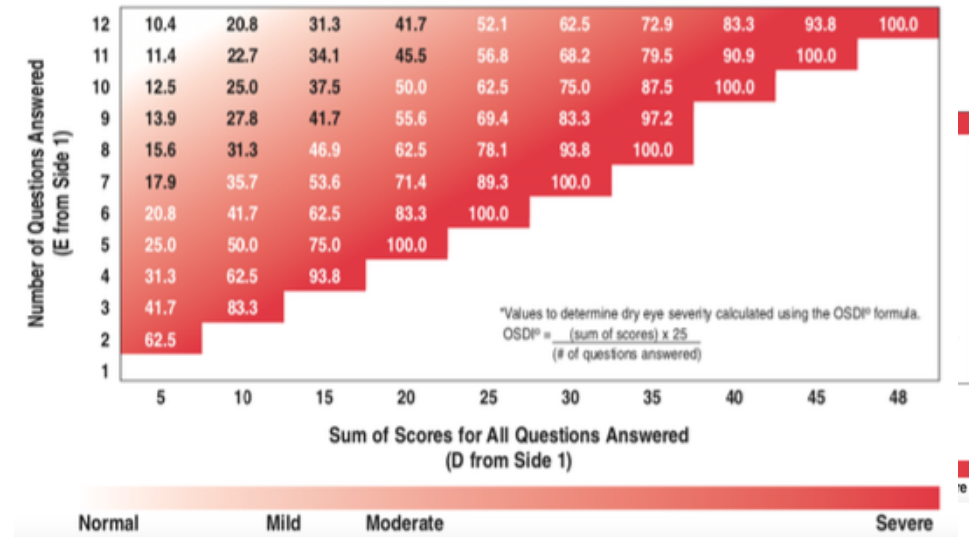
Comptez le nombre de questions (E) auxquelles la personne a répondu

E =

Score OSDI = Nombre de points (D) x 25 / nombre de questions répondues (E)

OSDI =

En fonction du score, regardez la couleur de rouge correspondant pour analyser si le score indique un « syndrome d'œil sec » normal, moyen, modéré, sévère



Etude PROASED

Patient Reported Outcomes and Autologous Serum Eye Drops

Questionnaire NEI-VFQ-25 :

- Résultats en attente d'exploitation
- Contact avec les XV-XX pour avoir leur aide sur l'exploitation
- Pas de résultats pour la qualité de vie des patients pour le moment

CONCLUSION

- Traitement avec des bénéfices importants pour les patients
- **Plus-value des pharmacies hospitalières** car pas d'industrialisation
- Accès difficile pour les patients avec un traitement contraignant (prélèvements, congélation, déplacement régulier...)
- Chronophage sur la logistique (RDV et observance patients, navette CH périphériques...)
- Production en augmentation nette au CHU de Caen :
 - En 2020 : 20 patients en décembre, 77 lots soit 924 collyres
 - Au 01/11/2021 : plafond atteint de 30 patients, 120 lots produits soit 1440 collyres

CONCLUSION

- Rétrocession
 - Développement des dispensations hors CHU de Nantes grâce à des conventions
 - Confort patient

- Etude PROASED :
 - Sécheresse oculaire évaluée
 - Observance satisfaisante
 - Problème : pas de résultats pour la qualité de vie