



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Gouttes ophtalmiques de sérum autologue – Quo vadis?

Blaser, Frank

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-146714>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Blaser, Frank (2017). Gouttes ophtalmiques de sérum autologue – Quo vadis? *Ophta*, 3:144-148.

Gouttes ophtalmiques de sérum autologue – Quo vadis ?

Frank Blaser, Zürich

Les gouttes ophtalmiques de sérum autologue sont employées depuis les années 1990 chez les patients présentant une atteinte grave de la surface cornéenne (défaut épithélial persistant, ulcères cornéens neurotrophiques), ainsi que dans les cas sévères de sécheresse oculaire, lorsque les collyres du commerce ne suffisent pas en terme d'efficacité, ou ne sont plus tolérés. Actuellement, il n'existe guère d'alternatives : les gouttes ophtalmiques de sérum allogène représentent un défi sur le plan de la législation sur les médicaments ; quant aux différents facteurs de croissance, produits par génie génétique, leurs actions n'ont pas encore été démontrées de façon concluante, d'autant plus qu'aucun produit correspondant n'est déjà disponible dans le commerce.

Au regard de la législation sur les médicaments, les gouttes ophtalmiques de sérum autologue sont classées en Suisse comme un médicament et, compte tenu de leur fabrication et de leur utilisation spécifique à un patient donné, elles font partie des préparations magistrales. Les règles des Bonnes Pratiques de Fabrication en petites quantités de médicaments stériles ont été récemment renforcées, notamment en ce qui concerne les exigences applicables à la classe de pureté des locaux de fabrication. Ainsi, l'utilisation de systèmes de fabrication fermés pourrait représenter une alternative à la mise aux normes exigée des salles blanches.

Action et indication thérapeutique des gouttes ophtalmiques de sérum autologue

L'action thérapeutique des gouttes ophtalmiques de sérum autologue en cas d'atteintes graves de la surface de l'œil repose sur l'effet épithéliotrophique de différentes substances présentes à différentes concen-

trations dans le sérum et dans le film lacrymal ; ces substances y sont néanmoins fréquemment déficientes dans les cas d'atteintes de la surface oculaire. Ces substances favorisent entre autres la prolifération, la différenciation et la migration épithéliale. En font notamment partie les **facteurs de croissance** : Epidermal Growth Factor (EGF), Transforming Growth Factor- α (TGF- α), Keratinocyte Growth Factor (KGF), Hepatocyte Growth Factor (HGF), Platelet-derived Growth Factor (PDGF), Fibroblast Growth Factor (FGF), Insulin-like Growth Factor (IGF), ainsi que le Nerve Growth Factor (NGF). Par ailleurs, des substances inhibant la prolifération épithéliale telles que le Transforming Growth Factor- β (TGF- β), sont également présentes. La composition complexe des gouttes ophtalmiques de sérum autologue et l'influence des différentes substances sur l'effet clinique ne sont toutefois pas encore complètement élucidées.

Il convient en outre de mentionner que récemment, et comme alternative aux gouttes ophtalmiques de sérum autologue, des collyres composés de **plasma autologue riche en thrombocytes (platelet-rich plasma, PRP)** sont évalués et même parfois utilisés en clinique.^{1,2} Le plasma riche en thrombocytes est fabriqué avec un appareil de plasmaphérèse, par

centrifugation du sang autologue complet. La lyse des thrombocytes permet d'atteindre des concentrations élevées en facteurs épithéliotrophiques, surtout du Platelet-derived Growth Factor (PDGF). Comme pour les gouttes de sérum autologue, on note toutefois l'absence de protocoles de fabrication standardisés, ce qui complique la comparaison des résultats d'études et l'évaluation basée sur la preuve d'un bénéfice thérapeutique.

La thérapie avec des gouttes ophtalmiques de sérum autologue est indiquée en cas d'atteintes graves de la surface de l'œil. Dans le cas de **défauts persistants de l'épithélium et d'ulcères cornéens neurotrophiques**, des études démontrent des évolutions majoritairement favorables.³ Avec une étiologie neurotrophique, un traitement de longue durée, voire permanent, avec des gouttes ophtalmiques de sérum autologue peut être nécessaire, même après la cicatrisation de l'ulcère cornéen. Citons à titre d'exemple le cas d'un patient de 55 ans, présentant une sensibilité cornéenne complètement inhibée en ipsilatéral selon le syndrome de Wallenberg, et chez lequel, malgré des traitements intensifs de la surface oculaire avec des produits du commerce, des défauts récurrents de l'épithélium persistaient (Fig. 1). Sous traitement durable 4x/jour avec des

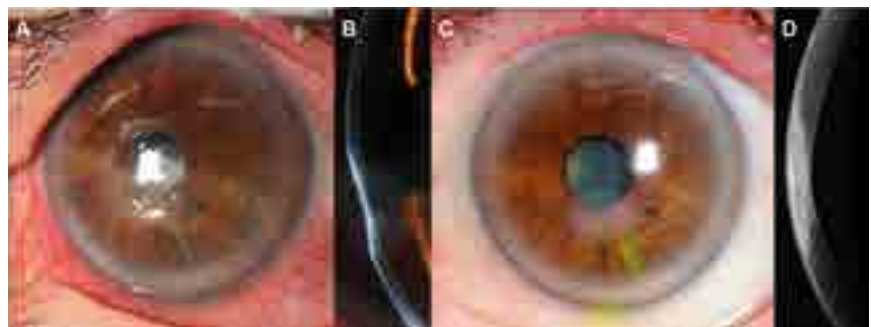


Fig. 1 Patient de 55 ans avec un syndrome de Wallenberg (trouble ischémique dans la région de la médulla oblongata). **A, B** : Ulcère cornéen neurotrophique profond, avec sensibilité cornéenne ipsilatérale, totalement inhibée. **C** : Cicatrisation et formation d'un stroma sous traitement durable avec des gouttes ophtalmiques de sérum autologue non dilué. Acuité visuelle corrigée 1,0. **D** : OCT antérieure : formation du stroma de la cornée de 330 μm d'un ulcère cornéen avec épaisseur résiduelle du stroma de 50 μm .

gouttes ophtalmiques de sérum autologue non dilué, l'intégrité de la surface oculaire ainsi qu'une acuité visuelle corrigée de 1.0 ont pu alors être maintenues.

Le succès thérapeutique du traitement avec des gouttes ophtalmiques de sérum autologue en cas de sécheresse oculaire est apprécié de manière controversée. A défaut d'évidences convaincantes apportées par de nombreuses études, n'a été inclus dans la revue Cochrane⁴ que quatre études contrôlées randomisées, dans le cadre desquelles le traitement avec des gouttes ophtalmiques de sérum autologue a été comparé au traitement avec des substituts lacrymaux du commerce. Alors qu'un soulagement subjectif des douleurs a pu être documenté, aucune amélioration objective de la surface cornéenne des patients traités n'a pu être mise en évidence. Selon l'expérience de l'auteur, la thérapie devrait être réservée aux troubles graves (qualitatifs et quantitatifs) de lubrification, lorsque les produits du commerce ne présentent plus d'effet bénéfique, ou ne sont plus tolérés.

Concernant la dilution des gouttes ophtalmiques de sérum autologue, il n'existe pas de standard reconnu et avéré, que ce soit sur le degré de dilution ou la solution de dilution utilisée; ou sur l'indication thérapeutique. On peut penser que différentes affections de la surface oculaire réagissent diversement selon les différentes dilutions. La situation actuelle des études ne permet pas de conclusion claire à ce sujet. Ainsi, une dilution de 20% est généralement conseillée, afin de réduire la concentration du Transforming Growth Factor- β (TGF- β) dans le sérum à celle du film lacrymal physiologique. Le TGF- β a un effet antiprolifératif sur l'épithélium, favorise la migration des fibroblastes retardant ainsi la cicatrisation de l'épithélium avec la formation de cicatrice cornéenne. Les gouttes ophtalmiques de sérum autologue peuvent également être employées diluées à 50% ou non diluées. Généralement, la dilution est effectuée avec une «Balanced Salt Solution» (BSS) ou une solution physiologique de NaCl 0,9%.

Clarifications avant l'instauration du traitement

Avant la fabrication des gouttes ophtalmiques de sérum autologue, un éclaircissement avisé du patient sur une éventuelle contre-indication (anémie) pour des prélèvements sanguins réguliers doit être effec-

tué. En outre, une maladie infectieuse (hépatite B et C, VIH, syphilis) doit être exclue. **Les patients infectieux sont exclus** étant donné que des tiers, tels que des proches, ou le personnel soignant, doivent être protégés contre les maladies infectieuses transmissibles par le sang, et que la vie quotidienne réserve aussi parfois des situations improbables, par exemple une confusion entre les collyres ophtalmiques de différents patients dans un établissement de soins. Par ailleurs, le personnel de laboratoire doit aussi être protégé, bien qu'il doive toujours supposer, lors de tout contact avec le sang, que ce sang est potentiellement infectieux et doit donc faire preuve d'une vigilance adaptée à ce risque potentiel. Un cas d'infection par le VIH-1, produite selon des preuves avérées, lors d'une giclée de sérum dans l'œil d'un personnel de laboratoire, a d'ailleurs été publié.⁵

La thérapie avec des gouttes ophtalmiques de sérum autologue ne constitue pas une prestation obligatoire des assurances-maladie. Il est ainsi recommandé d'obtenir un accord préalable de prise en charge des coûts par la caisse-maladie. Pour une indication thérapeutique, tel qu'un défaut persistant de l'épithélium, ou d'un ulcère cornéen neurotrophique, la demande de prise en charge est généralement acceptée, en raison des conséquences fatales qu'auraient un non-traitement et en raison de l'absence d'alternatives thérapeutiques. Dans le cas d'une thérapie essentiellement de support en cas de sécheresse oculaire, les organismes payeurs sont en revanche plus réservés en terme de prise en charge des coûts, étant donné que l'efficacité de la thérapie avec des gouttes ophtalmiques de sérum autologue en comparaison de celle avec des substituts lacrymaux disponibles dans le commerce n'est pas clairement établie, et ceci en raison de l'absence d'études cliniques randomisées et contrôlées de plus grande envergure.^{1,4}

Les gouttes ophtalmiques de sérum allogène comme alternative ?

Pour les patients qui profiteraient de la thérapie avec des gouttes ophtalmiques de sérum autologue, mais pour lesquels un prélèvement sanguin régulier est impossible (par exemple, mauvais accès veineux, enfants, anémie) ou qui présentent d'autres contre-indications (maladies systémiques inflammatoires, chimiothérapie), il existe dans quelques pays la possi-

bilité d'avoir recours aux gouttes ophtalmiques de sérum allogène.⁶ Dans d'autres pays, cette approche thérapeutique fait actuellement l'objet d'une évaluation.⁷

Hormis le faible risque résiduel de transmission de maladies infectieuses, par analogie à la transfusion sanguine, une réponse immunitaire aux protéines sériques du donneur peut toutefois survenir comme effet indésirable, étant donné que non seulement les antigènes ABO, mais aussi les HLA sont présents dans la cornée et dans la conjonctive. L'apparition d'une réponse immunitaire peut être minimisée par la sélection de donneurs de groupe sanguin AB, lesquels n'expriment pas les anticorps anti-A /anti-B.

Sur le plan de la législation des médicaments, la classification des gouttes ophtalmiques de sérum allogène n'est pas clairement établie en Suisse. La distinction entre la classification des médicaments et des produits sanguins labiles est essentielle, étant donné que la réglementation qui s'applique aux médicaments est différente de celles des produits sanguins labiles. D'après ce que sait l'auteur, cette forme thérapeutique n'est actuellement pas proposée en Suisse.

Le nerve growth factor recombinant humain (rhNGF) comme alternative thérapeutique ?

Les gouttes ophtalmiques de sérum contiennent plusieurs facteurs de croissance épithéliotrophiques, qui favorisent la prolifération, la migration et la différenciation de l'épithélium et dont fait partie le Nerve Growth Factor (NGF). Chez les patients souffrant de kératopathie neurotrophique, une réponse bénéfique sur plan clinique a été observée sous traitement local avec un facteur de croissance nerveuse murin.⁸ Maintenant fabriqué par génie génétique, le NGF recombinant humain (rhNGF) s'est vu accordé par la European Medicines Agency (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) américaine le statut d'Orphan-Drug et peut ainsi être utilisé pour des indications de kératopathie neurotrophique et de sécheresse oculaire dans des essais cliniques.⁹⁻¹¹ Les premiers résultats sont attendus prochainement, et il reste à savoir dans quelle mesure l'issue sera comparable à celle de la thérapie avec les gouttes ophtalmiques de sérum autologue. Jusqu'à présent, le rhNGF n'a encore été autorisé dans aucun pays pour une application ophtalmique. →

Classification des gouttes ophtalmiques de sérum autologue selon la législation sur les médicaments

Les préparations de sérum autologue sont des produits fabriqués à partir de petites quantités de sang d'un patient, par des manipulations techniques simples; elles sont ensuite administrées à cette même personne. Les gouttes ophtalmiques de sérum autologue font partie de ces préparations.

Etant donné l'incertitude portant sur la classification juridique selon la législation sur les médicaments (médicament versus produit sanguin labile) et sur la désignation des autorités compétentes officielles dont dépendent ces préparations fabriquées spécifiquement pour un patient donné à partir de son propre sang, Swissmedic (Institut suisse des produits thérapeutiques) a entrepris une clarification appropriée, à l'aide d'un avis consultable en ligne,¹² et actualisé la dernière fois en date du 01.05.2012. Les préparations à base de sérum autologue sont en principe considérées par Swissmedic **comme des médicaments au sens de la loi sur les médicaments et dispositifs médicaux (Loi sur les Produits Thérapeutiques, LPTh)¹³ et ne peuvent pas entrer dans la catégorie des produits sanguins labiles**, auxquelles appartiennent par exemple les prélèvements de sang préopératoires ou périopératoires dans le cadre des transfusions autologues. Ces préparations à base de sérum autologue étant fabriquées pour un patient donné pour lui être administrées, elles sont définies comme des **préparations magistrales (Formula magistralis Art. 9, alinéa 2, let. a de la LPTh)**. Il s'ensuit d'une part qu'elles ne sont pas soumises à autorisation et, d'autre part, qu'elles ne peuvent être fabriquées que dans une officine publique, une pharmacie

d'hôpital ou tout autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication.

La délivrance des autorisations de fabrication et la surveillance des établissements de fabrication sont du ressort des **autorités cantonales des médicaments**, et non de Swissmedic. La fabrication ne peut se faire que sur prescription médicale et sous réserve du respect des **règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments en petites quantités¹⁴** (Art. 26 de la LPTh).

Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments en petites quantités

Le système d'assurance-qualité pour les médicaments est régulé par la pharmacopée. En suisse, la Pharmacopée se compose de la Pharmacopée Européenne – en tant que base – complétée par la Pharmacopée Helvétique qui s'applique à titre complémentaire. Elle est légalement obligatoire. La Pharmacopée Helvétique a été révisée avec effet à compter du 01.10.2015 (Supplément 11.2).

Nouveauté: dans l'annexe «Médicaments stériles» sont établies les règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP, Good Manufacturing Practice) des médicaments stériles en petites quantités (chapitre 20.2), dont relèvent aussi les gouttes ophtalmiques de sérum autologue. Contrairement aux directives GMP de l'UE et PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme), en Suisse, les hottes à flux d'air laminaire (classe A) ne devaient jusqu'à présent pas nécessairement être installées dans une zone de travail de classe B. Au lieu de cela, selon le produit, il était accepté que l'environnement immédiat de la hotte à flux d'air laminaire remplisse seulement les condi-

tions de la classe C, voire D. Selon les classes de pureté considérées (Classe A -> Classe D), il existe de grandes différences tant sur les infrastructures en elles-mêmes que sur le plan logistique et financier.

Nouveauté: dans l'annexe «Médicaments stériles» de la Pharmacopée Helvétique, une fabrication sous une hotte à flux d'air laminaire (classe A) est exigée dans un environnement de classe B. Tout environnement d'une classe de pureté inférieure (C ou D) doit se baser sur une évaluation documentée des risques, et peut être envisagé si des mesures de sécurité supplémentaires sont prises. En font partie l'utilisation de systèmes de fabrication fermés, de sorte que, sur la base de l'appréciation du risque concernant l'environnement, la classe de pureté inférieure (classe C) peut être tolérée.

Adaptations du procédé de fabrication à l'exemple de la clinique ophtalmologique de l'hôpital universitaire de Zürich

La clinique ophtalmologique de l'hôpital universitaire de Zürich construit actuellement une nouvelle banque des yeux avec des salles blanches de classe C. Les gouttes ophtalmiques de sérum autologue y seront fabriquées sous la surveillance de la pharmacie cantonale du canton de Zürich, celle-ci ne traitant pas elle-même le sang. En outre, une autorisation de fabrication délivrée par les autorités cantonales est nécessaire.

Une fabrication de gouttes ophtalmiques de sérum autologue selon un procédé ouvert sous une hotte à flux d'air laminaire avec un environnement de classe C ne satisfait plus aux nouvelles directives¹⁴ et ne sera plus tolérée par les autorités cantonales (Fig. 2). Pour cette raison, et à titre de mesure de sécurité supplémentaire, →



Fig. 2 Prélèvement en système ouvert du sérum filtré avec une pipette et remplissage des flacons compte-gouttes emballés stérilement avec une seringue sous une hotte à flux d'air laminaire.

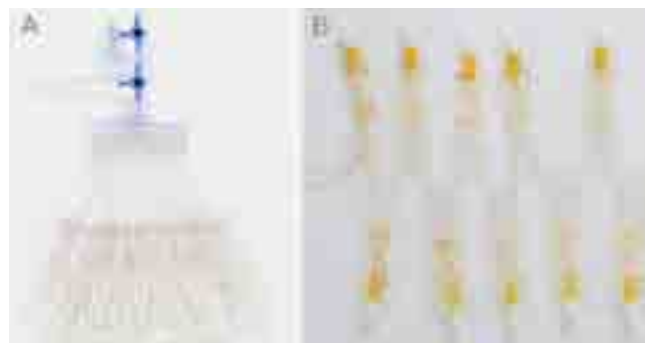


Fig. 3 Systèmes fermés d'unidoses vides. **A**: Système Biomed Device S.R.L., Modène (Italie). **B**: Système Meise Medizintechnik GmbH, Schalksmühle (Allemagne).

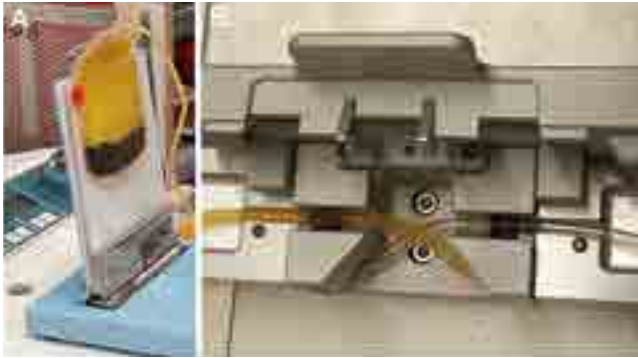


Fig. 4 A : Poche de sang centrifugée. **B :** Connexion stérile de la poche de sang avec le système fermé d'unidoses, à l'aide d'un appareil de soudure stérile (représenté ici ouvert, avant le processus de soudure stérile).



Fig. 5 Systèmes fermés d'unidoses remplies. **A :** Système Biomed Device S.R.L., Modène (Italie). **B :** Système Meise Medizintechnik GmbH, Schalksmühle (Allemagne) (Illustration avec l'autorisation du fabricant).



Fig. 6 A : Unidoses ouvertes (Système Biomed et Meise). **B :** Flaçon compte-gouttes ouvert.

un système de fabrication fermé dans les conditions de salle blanche mentionnées sera désormais utilisé (Fig. 3).

L'utilisation d'un tel système clos, sans les conditions de salle blanche, n'est pas prévue dans les directives pour les médicaments, contrairement à celles définies dans la fabrication de produits sanguins, alors que la poche de sang, après la centrifugation, doit être soudée à un système d'unidoses et que par conséquent, le système de fabrication, en terme formel strict, ne peut être considéré comme un système fermé. La connexion de la poche de sang avec le **système d'unidoses** se fait avec un appareil pour soudures stériles de tubes (Fig. 4).

Deux systèmes d'unidoses se trouvent sur le marché. Le processus de remplissage des différentes unidoses se fait soit d'une seule traite pour celles disposées selon une configuration en parallèle (Fig. 5A), soit d'une extrémité à l'autre pour celles placées en série (Fig. 5B). Par la suite, les différentes unidoses sont séparées les unes des autres, à l'aide d'un connecteur stérile.

Les unidoses présentent, par comparaison aux flacons compte-gouttes utilisés jusqu'à présent, un design ergonomique plus mauvais, ce qui peut occasionner des

difficultés de manipulation pour les utilisateurs, âgés pour la plupart.¹⁵ Les ouvertures rigides des unidoses (Fig. 6A) présentent également un risque plus élevé de blessure de la cornée en comparaison de l'ouverture flexible en caoutchouc du flacon compte-gouttes utilisé jusqu'à présent (Fig. 6B).

Perspectives

Des alternatives aux gouttes ophtalmiques de sérum autologue, qui ont particulièrement démontrées leur efficacité en cas de maladies superficielles neurotrophiques de l'œil, ne sont pas à attendre dans un avenir proche.

Le renforcement de la réglementation a, entre autres, conduit à ce que la fabrication des gouttes ophtalmiques de sérum autologue soit effectuée dans un environnement de salle blanche de classe B. Les coûts sont en conséquence élevés et toutes les pharmacies ne traitent pas le sang (potentiellement infectieux) dans leurs salles blanches. La fabrication avec des systèmes fermés dans les salles propres de classe inférieure comme dans le cas de la clinique ophtalmologique de l'hôpital universitaire de Zürich, représente alors une alternative. Un procédé de fabrication prouvé jusque-là comme rentable sera ainsi remplacé par un procédé plus compliqué, et beaucoup plus coûteux.

En raison de ces coûts supérieurs, les assurances-maladie délivreront avec plus de réticence leurs accords de prise en charge des coûts, et ce au détriment des patients. La dilution du sérum est plus complexe dans les systèmes fermés et implique des connexions de soudure stérile supplémentaires. En outre, le gain en sécurité du produit peut être remis en question par l'utilisation d'un système fermé. Si le risque de

contamination lors du processus en système ouvert est éliminé, la filtration stérile du sérum après centrifugation (filtre avec des pores de diamètre 0,22 µm) ne peut désormais plus être réalisée avec les systèmes de fabrication fermés actuellement disponibles. La filtration stérile du sérum était cependant une étape importante dans la sécurité du produit, étant donné que le produit initial n'est pas obligatoirement stérile; une contamination du produit initial peut avoir lieu par les germes cutanés lors du prélèvement sanguin.¹⁶ Il serait donc souhaitable que les fabricants prévoient, dans le cadre du perfectionnement de leurs systèmes fermés, l'intégration d'une filtration stérile. L'utilisation de systèmes fermés aura éventuellement des retombées, à savoir que la fabrication de gouttes ophtalmiques de sérum autologue sera à l'avenir harmonisée, et donc, que les comparaisons des résultats d'études sur l'efficacité clinique seront simplifiées. •



Correspondance

Dr méd. Frank Blaser
Dipl. Ing. ETH
FMH Ophtalmologie,
spec. Ophtalmochirurgie, FEBO

Médecin-chef meV

Directeur de la banque des yeux
Augenklinik, UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 24, 8091 Zürich
frank.blaser@usz.ch

Note : Ce texte est une traduction du texte original allemand.

Références

1. Van der Meer PF, Seghatchian J, Marks DC. Quality standards, safety and efficacy of blood-derived serum eye drops: A review. *Transfus Apher Sci* 2016;54(1): 164-7.