



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION
05 septembre 2007

CONCLUSIONS	
Nom :	HYLOVIS Multi , solution stérile de hyaluronate de sodium à 0,18% pour usage ophtalmique topique
Modèles et références retenus :	Flacon sans conservateur de 10 ml
Fabricant :	TRB CHEMEDICA AG (Allemagne)
Demandeur :	TRB CHEMEDICA SAS (France)
Données disponibles :	<p>Le dossier repose sur les mêmes éléments cliniques que ceux présentés pour HYLOVIS et VISMED en conditionnement unidose, ces 2 dispositifs étant strictement identiques : une étude pilote et 3 études cliniques comparant leur efficacité par rapport à des substituts lacrymaux utilisés dans la prise en charge de l'œil sec.</p> <p>Les études rassemblent près de 373 patients ayant une sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite objectivée par des tests colorimétriques. Les résultats des études réalisées avec HYLOVIS sont concordants et montrent une amélioration des symptômes et des critères cliniques objectifs d'évaluation de la sécheresse oculaire.</p>
Service Attendu (SA) :	Suffisant , compte tenu de : - l'intérêt thérapeutique (amélioration de la symptomatologie de l'œil sec) - l'intérêt de santé publique (compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire)
Indications :	Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels
Eléments conditionnant le SA :	<ul style="list-style-type: none">- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant- Modalités de prescription et d'utilisation : Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à lampe à fente. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. Après ouverture du flacon, HYLOVIS Multi peut être utilisé pendant 3 mois.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport à HYLOVIS en conditionnement unidose.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge de HYLOVIS en conditionnement unidose (15-03-2011)
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations
Population cible :	1 million de patients

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

▪ **Modèles, références et conditionnement**

Flacon sans conservateur de 10 ml

▪ **Applications**

La demande d'inscription concerne les sensations modérées à sévères du syndrome de l'œil sec.

Historique du remboursement

HYLOVIS en conditionnement unidose a été inscrit sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale par arrêté du 25 juin 2007 (journal officiel du 10 juillet 2007) suite à l'avis de la CEPP du 21 février 2007. La demande correspond à une extension de la gamme d'HYLOVIS.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

▪ **Marquage CE**

Classe IIb, notification par TÜV PRODUCT SERVICE GMBH (0123 - Allemagne)

▪ **Description**

Solution stérile hypotonique de hyaluronate de sodium à 0,18%. La composition qualitative et quantitative de HYLOVIS est la suivante :

Composants	Quantité par millilitre
Hyaluronate de sodium	1,80 mg
Excipients	
- chlorure de sodium	2,79 mg
- chlorure de potassium	1,03 mg
- chlorure de calcium, 2 H ₂ O	0,089 mg
- chlorure de magnésium, 6 H ₂ O	0,092 mg
- monohydrogénophosphate disodique, 12 H ₂ O	3,22 mg
- Citrate de sodium	0,26 mg
- acide hydrochlorique 10%	Qsp pH=7,2-7,4
- eau p.p.i	Qsp 1ml

L'acide hyaluronique, de poids moléculaire de l'ordre de 1,2 millions de Daltons, est issu de fermentation utilisant un milieu ne contenant aucun dérivé d'origine animale.

Le flacon de 10 ml est muni d'une valve doseuse équipée de filtres et d'une bille d'argent visant à garantir la stérilité de la solution.

Il correspond à environ 250 gouttes de produit.

▪ **Fonctions assurées**

Lubrifiant oculaire

▪ **Acte ou prestation associée**

Sans objet

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables

Le dossier repose sur les mêmes éléments cliniques que ceux présentés pour HYLOVIS et VISMED en conditionnement unidose, ces 2 dispositifs étant strictement identiques. Ces dispositifs ont ainsi fait l'objet d'une étude pilote et de 3 études cliniques (non publiées) comparant leur efficacité par rapport à celle des substituts lacrymaux utilisés dans la prise en charge de l'œil sec, à savoir :

- chlorure de sodium (étude BAUDOIN);
- DACRIOSOL, dérivé de la cellulose (études RAPISARDA et ROLANDO);
- CELLUVISC, carbomère (étude pilote).

L'observance au traitement a été prise en compte dans toutes les études.

Les critères de jugement font intervenir les arguments multiples utilisés pour établir le diagnostic d'œil sec :

- une évaluation subjective sur les symptômes et sur l'effet thérapeutique
- une évaluation objective de la sécrétion lacrymale, de l'altération des cellules conjonctivales et cornéennes, de l'inflammation.

L'étude BAUDOIN est une étude multicentrique, randomisée, réalisée en double insu selon les bonnes pratiques cliniques. Les 151 patients inclus étaient atteints de manifestations modérées de l'œil sec (avec kératite). Le syndrome sec sévère était un critère d'exclusion. Les résultats sont en faveur de HYLOVIS, mais ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur le critère de jugement principal.

Les études RAPISARDA et ROLANDO sont des études monocentriques, randomisées. Les patients inclus avaient des manifestations modérées (avec kératite) ou sévères de sécheresse oculaire. Ces études réalisées sur respectivement 120 et 100 patients comportent des biais méthodologiques importants, notamment la multiplicité des critères de jugement, l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires. L'analyse n'est pas faite en intention de traiter. Les différences observées sont statistiquement significatives d'après l'analyse per protocole (respectivement 5,5% et 8% de perdus de vue).

La difficulté d'évaluation du syndrome de l'œil sec est soulignée, compte tenu notamment de l'absence de placebo réellement utilisable dans cette pathologie et des critères multiples utilisés pour l'évaluation clinique de la sécheresse oculaire.

Les études rassemblent 373 patients présentant une sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite objectivée par des tests colorimétriques. Les résultats des études réalisées avec HYLOVIS sont concordants et montrent une amélioration des symptômes et des critères cliniques objectifs d'évaluation de la sécheresse oculaire.

Les présentations sans conservateur et la composition de HYLOVIS, ainsi que ses propriétés physicochimiques sont compatibles avec une bonne tolérance oculaire. Aucun incident de matériovigilance n'a été rapporté (sur les 6,6 millions d'unités vendues).

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge du syndrome de l'œil sec repose sur :

- la correction des facteurs favorisants autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux) ;
- un traitement substitutif par larmes artificielles (chlorure de sodium), collyres ou gels ophtalmiques (carbomères, carmellose, hypromellose, povidone, chondroïtine sulfate).

Compte tenu de ses caractéristiques physico-chimiques, HYLOVIS est proposé après échec des larmes artificielles de faible viscosité et des gels utilisés dans la suppléance lacrymale (type carbomères).

Dans les cas sévères, à ces substituts lacrymaux peuvent être associés des inserts (LACRISERT) ou l'obstruction des points lacrymaux par des clous méatiques.

HYLOVIS Multi est un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

Au total, HYLOVIS Multi présente un intérêt thérapeutique dans le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

L'œil sec est décrit comme un désordre du film lacrymal dû au déficit ou à l'évaporation excessive de larmes entraînant des altérations de la surface oculaire dans l'aire de la fente palpébrale et s'accompagnant de symptômes d'inconfort oculaire¹. Les symptômes de la sécheresse oculaire peuvent être une douleur, démangeaison, sensation de corps étranger, brûlure, photophobie et inconfort général. La sécheresse oculaire, quelle que soit son étiologie, peut être à l'origine d'une kératite et/ou d'une conjonctivite. Le diagnostic repose sur un faisceau de présomptions englobant le test de Schirmer, le temps de rupture du film lacrymal, l'imprégnation des structures oculaires par un colorant (fluorescéine, rose Bengale ou vert de lissamine).

Il n'existe pas de consensus pour définir la gravité du syndrome sec oculaire. La gravité de la sécheresse oculaire repose sur l'importance des lésions de kératoconjonctivite sèche objectivées par un test colorimétrique (l'ulcération cornéenne étant un facteur de gravité) et l'importance de la composante inflammatoire associée. Les symptômes oculaires constituent également un marqueur de la gravité de la maladie et ne sont pas systématiquement corrélés à la mesure objective de la kératoconjonctivite sèche.

Le syndrome de l'œil sec entraîne une altération de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée entre 15 et 20% de la population âgée de plus de 65 ans². Les formes modérées et sévères (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) représenteraient 25 à 30% des cas³.

2.3 Impact

HYLOVIS Multi présente un intérêt en santé publique, compte tenu de la fréquence du syndrome de l'œil sec. HYLOVIS Multi fait partie de l'arsenal thérapeutique du traitement substitutif de la sécheresse oculaire dont les causes sont multiples (involution sénile de la glande lacrymale, déficit hormonal, traitement médicamenteux, maladies générales telles que le Gougerot-Sjögren...). Des facteurs environnementaux peuvent favoriser la sécheresse oculaire (climatisation, travail intensif sur écran, pollution atmosphérique, fumée, poussière). Dix pourcents des patients souffrant de sécheresse oculaire instilleraient des collyres substitutifs régulièrement^{4,5}.

Le Service Attendu de HYLOVIS Multi est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale dans le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.

¹ Lemp MA. CLAO J 1995 ; 21 : 221-232

² Schein OD et al. Am J Ophthalmol 1997 ; 124 : 723-728

³ Mc Carty CA et al. Ophthalmology 1998 ; 105(6) : 114-1119

⁴ Baudouin C et al. J Fr Ophtalmol 1999 ; 22 (8) : 893-902

⁵ Roncin S. Rev Prat 2001 ; 51 : 140-147

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

Sans objet

- Modalités d'utilisation et de prescription

Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à lampe à fente.

Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique.

Après ouverture du flacon, HYLOVIS MULTI peut être utilisé pendant 3 mois.

- Conditionnement

Sans objet.

Amélioration du Service Attendu

HYLOVIS Multi a strictement la même composition que HYLOVIS.

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (niveau V) de HYLOVIS Multi par rapport à HYLOVIS en conditionnement unidose.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Durée d'inscription proposée : Jusqu'à la date de fin de prise en charge de HYLOVIS en conditionnement unidose (15-03-2011).

Population cible

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée entre 15 et 20% de la population âgée de plus de 65 ans⁶, ce qui représente entre 3,5 et 4,7 millions de personnes en France. Les formes modérées et sévères (impliquant une kératite ou kératoconjonctivite sèche) représenteraient 25 à 30% des cas, soit 1 million de personnes susceptibles d'être traitées.

La population cible susceptible d'être traitée par HYLOVIS Multi serait de l'ordre de 1 million de patients.

⁶ Schein OD et al. Am J Ophthalmol 1997 ; 124 : 723-728

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

SVS 20 est la dénomination du dispositif VISMED/ HYLOVIS utilisée dans les études.

Etude	Baudouin C. 2000 (non publiée)
Objectif de l'étude	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité du SVS 20 versus solution saline chez des patients ayant un syndrome de l'œil sec bilatéral et modéré.
DM utilisés	SVS 20 / solution de chlorure de sodium à 0,9% sans conservateur
Type d'étude	étude multicentrique (18 centres), comparative, randomisée, réalisée en double insu Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé sur le critère principal.
Sujets étudiés	151 patients (74 dans le groupe SVS 20, 77 dans le groupe Chlorure de sodium) Âge : 61,6±13,2 ans <u>Critères d'inclusion</u> : atteints depuis au moins 3 mois de manifestations modérées du syndrome de l'œil sec objectivé par au moins 2 symptômes bilatéraux fréquents et score de symptômes ≥40mm (sur une échelle de 0 à 100) avec, pour chaque œil, au moins 3 sur 4 critères objectifs suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Schirmer ≤10 mm/5 min - Temps de rupture du film lacrymal BUT ≤ 10 secondes - Score de fluorescéine ≥3 - Score vert de Lissamine ≥ 3 Le syndrome sec sévère était un des critères d'exclusion.
Protocole de traitement	Les patients ont reçu soit SVS 20, soit une solution de chlorure de sodium à 0,9% sans conservateur. Posologie : 1 goutte par œil, 3 fois par jour et plus si nécessaire pendant 28 jours. L'évaluation de l'observance est prévue par le retour de l'ensemble des monodoses à chaque visite. Une période de wash-out avant l'inclusion des patients est prévue.
Durée de suivi	Evaluation à J0, J7 et J28 (3 patients dans chaque groupe ont arrêté prématurément l'essai).
Critères d'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - Critère principal : évaluation de l'intensité des symptômes par la somme des scores de 5 symptômes (douleur, démangeaison, sécheresse, sensation de corps étranger et brûlure) sur échelle visuelle analogique (score VAS- échelle de 0 à 100) - 2nd critère principal : évolution du score de fluorescéine (coloration, surface, profondeur - entre 0 et 12) - Critères secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - fréquence des symptômes (entre 0= jamais et 3= en permanence), - score global sur la fréquence des symptômes et leur intensité, - retentissement sur la qualité de vie : retentissement entre 0= absent et 3= sévère (travail sur écran, télévision, lecture, conduite automobile), - confort des instillations (0=bon , 1=modéré, 2= mauvais), - examen avec la lampe à fente, - hauteur du prisme lacrymal (entre 0,5mm et 3mm), - volume des larmes (test de Schirmer), - temps de rupture du film lacrymal (BUT= break-up time), - score vert de Lissamine (score maximum = 12), - cytométrie de flux (sur 20 patients dans 3 centres). ▪ Tolérance : examen des annexes oculaires, de l'acuité visuelle corrigée, examen avec la lampe à fente, effets indésirables

Résultats	Les résultats ont été analysés en intention de traiter (150 patients). - Efficacité : Pour prendre en compte les analyses multiples et prévenir le risque de conclure à tort à une différence, le seuil alpha a été réduit à 0,025						
	Résultats en ITT	Groupe SVS 20		Groupe NaCl 0,9%	Groupe SVS 20		Groupe NaCl 0,9%
	Critère	J7-J0 (%)	J7-J0 (%)	p*	J28-J0 (%)	J28-J0 (%)	p*
	score VAS fluorescéine	-19,85±28,2 -27,03±38,36	-16,17±27,03 -20,19±38,26	0,03 0,05	-33,98±32,0 -43,44±47,21	-31,23±32,68 -30,21±44,75	0,13 0,03
	score composite sur les symptômes	-33,17±52,35	-20,09±48,00	0,04	-53,60±30,93	-33,85±57,31	0,02
	qualité de vie	-15,26±39,52	-5,63±34,26	0,02	-33,10±33,51	-17,53±42,91	0,005
	vert de Lissamine	-28,32±34,48	-13,62±41,81	0,001	-41,18±31,24	-22,97±39,60	0,0007
	examen avec la lampe à fente	-31,71±39,20	-17,16±46,25	>0,025	-39,20±43,85	-25,21±57,47	>0,025
	hauteur du prisme lacrymal	-	-	-	+20,51±63,44	+22,73±72,32	>0,025
	Volume des larmes	+32,81±110,74	+7,74±55,71	>0,025	+32,05±104,33	+14,29±66,07	>0,025
temps de rupture du film lacrymal				+15,70±38,38	+16,67±44,29	>0,025	
* test unilatéral Wilcoxon Mann Whitney ($\alpha = 0,025$)							
- Confort des instillations , à J28 : p=0,02							
	bon		modéré		mauvais		
Groupe SVS 20	83,10%		15,49%		1,41%		
Groupe NaCl 0,9%	70,27%		13,51%		16,22%		
- Cytométrie de flux : dans les 2 groupes, une tendance à l'augmentation des marqueurs de protection (MUC5AC, CD44, CD63, UIC2) et à la diminution des marqueurs de l'inflammation (HLA DR). Différence non significatives entre les 2 groupes.							
- Effets indésirables : La tolérance a été évaluée sur les 151 patients inclus. 20 patients ont eu des effets indésirables, 11 dans le groupe SVS 20 (14,9%), 9 dans le groupe contrôle (11,7%). Les effets indésirables observés étaient locaux pour 4% du groupe SVS 20 et 6,5% du groupe contrôle. La proportion d'effets indésirables pour lesquels le traitement de l'essai est suspecté est supérieure dans le groupe contrôle (4% versus 1,3% dans le groupe SVS 20).							

Etude	Rapisarda A., Battaglia F. (non publiée)													
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité de SVS 20 et du DACRIOSOL (HPMC) sur le volume lacrymal et la stabilité du film lacrymal chez des patients souffrant de kératoconjonctivite ou d'un syndrome de Sjögren et évaluer la tolérance													
DM utilisés	SVS 20 / DACRIOSOL													
Type d'étude	Etude monocentrique, comparative (groupes parallèles), randomisée. Les conditionnements différents ne permettent pas un traitement en insu. Néanmoins, toutes les évaluations sont réalisées à l'aveugle par le même investigateur. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. L'analyse n'a pas été faite en intention de traiter.													
Sujets étudiés	<p>120 sujets (109 femmes et 11 hommes) inclus. 113 ont terminé l'étude (57 dans le groupe SVS 20, 56 dans le groupe DACRIOSOL), soit 6% de perdus de vue. Age : 56±10 ans</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : patients âgés d'au moins 18 ans souffrant d'une kératoconjonctivite sèche ou d'un syndrome de Sjögren primaire ou secondaire ayant fait l'objet d'un diagnostic objectif (Test de Schirmer <5,5mm/5min ; coloration au rose Bengale positive ; BUT <7 secondes en moyenne après 3 mesures)</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : infection oculaire ou pathologie oculaire associée, antécédent de chirurgie oculaire dans l'année précédente, traitement par médicament affectant la sécrétion lacrymale</p> <p><u>Etiologies:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe SVS 20</th> <th>Groupe DACRIOSOL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kératoconjonctivite sèche</td> <td>42</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>Syndrome de Sjögren primaire</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Syndrome de Sjögren secondaire</td> <td>16</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table>			Groupe SVS 20	Groupe DACRIOSOL	kératoconjonctivite sèche	42	45	Syndrome de Sjögren primaire	2	3	Syndrome de Sjögren secondaire	16	12
	Groupe SVS 20	Groupe DACRIOSOL												
kératoconjonctivite sèche	42	45												
Syndrome de Sjögren primaire	2	3												
Syndrome de Sjögren secondaire	16	12												
Protocole de traitement	1 goutte dans chaque œil 6 fois par jour.													
Durée de suivi	2 mois. Evaluation initiale puis à 15, 30 et 60 jours.													
Critères d'évaluation	<p>Pas de critère principal individualisé.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - évaluation des symptômes (brûlure, photophobie, sensation de corps étranger, sécrétions filamenteuses, douleur oculaire) par l'établissement d'un score pour les 2 yeux entre 0= absence de symptômes et 4= symptômes sévères - test de Schirmer - temps de rupture du film lacrymal (BUT) - coloration des surfaces cornéennes et conjonctivales au rose de Bengale à 1% et à la fluorescéine 2% (score entre 0=absence de coloration et 4=coloration sévère pour les 2 yeux) - osmolarité du film lacrymal, évaluation globale de l'investigateur (image clinique) et efficacité thérapeutique ▪ Tolérance : examen des annexes oculaires, de l'acuité visuelle corrigée, examen avec la lampe à fente, effets indésirables, évaluation de l'observance ▪ Evaluation globale du clinicien : évolution clinique (score de 1= aggravation sévère à 5=amélioration importante) et efficacité thérapeutique (de 0= aucune à 4=importante) 													

	SVS 20 N= 57		DACRIOSOL N= 56		p
	J0	J60	J0	J60	
Symptômes oculaires*					
brûlure	96%	30%	98%	54%	0,0001
sensation de corps étranger	95%	21%	89%	46%	0,001
sécrétions filamenteuses	91%	19%	86%	50%	0,001
photophobie	88%	16%	91%	46%	0,0001
douleur	49%	4%	55%	22%	0,0001
temps de rupture du film lacrymal (secondes)	1,63	6,96	2,14	4,81	0,0001
test de Schirmer (mm/5mm)	2,68	10,04	2,73	6,24	0,0001
Score de rose Bengale	5,59	0,34	5,71	1,62	0,0001
Score de fluorescéine	5,69	0,38	5,75	1,36	0,0001
Osmolarité du film lacrymal (mOsm/l)					
30min après instillation	353,33	304,38	349,82	339,51	0,0001
90min après instillation		312,06		346,59	0,0001
Acuité visuelle corrigée (/10)	9,5	9,6	9,3	9,3	
Résultats	*% d'yeux présentant le symptôme				
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tolérance : amélioration de l'état du segment antérieur de l'œil (examen par la lampe à fente) dans les 2 groupes. Absence d'effet indésirable rapporté. ▪ Evaluation subjective globale par le clinicien : 				
	Evolution clinique appréciée par le clinicien à J60 : différence significative entre les 2 groupes (p=0,019)				
	Aggravation sévère	Aggravation légère	Inchangée	Légère amélioration	Amélioration importante
SVS 20	-	-	2 (3%)	6(11%)	49 (86%)
DACRIOSOL		2 (4%)	4 (7%)	16(28%)	34 (61%)
	Effet thérapeutique apprécié par le clinicien à J60 (p=0,014) :				
	aucun	faible	modéré	important	
SVS 20	-	2 (4%)	4 (7%)	51 (89%)	
DACRIOSOL	2 (4%)	6 (11%)	12 (21%)	36 (64%)	

Etude	Rolando M. (non publiée)												
Objectif de l'étude	- Comparer l'efficacité de SVS 20 et du DACRIOSOL (HPMC) sur le volume lacrymal et la stabilité du film lacrymal chez des patients souffrant de kératoconjonctivite ou d'un syndrome de Sjögren et évaluer la tolérance chez des patients atteints d'un syndrome sec du à une kératoconjonctivite ou d'un syndrome de Sjögren - comparer la tolérance, l'effet sur le mucus lacrymal et les cellules de la surface oculaire												
DM utilisés	SVS 20 / DACRIOSOL												
Type d'étude	étude monocentrique, randomisée, comparative (groupes parallèles) Les conditionnements différents ne permettent pas un traitement en double insu. Néanmoins, toutes les évaluations sont réalisées à l'aveugle par le même investigateur. Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. L'analyse n'a pas été faite en intention de traiter.												
Sujets étudiés	100 patients inclus (92 femmes, 8 hommes), 92 ont terminé l'étude, soit 8% de perdus de vue (3 dans le groupe SVS 20, 5 dans le groupe DACRIOSOL) Age : 55±11 ans <u>Critères d'inclusion</u> : patients âgés d'au moins 18 ans souffrant d'une kératoconjonctivite sèche ou d'un syndrome de Sjögren primaire ou secondaire ayant fait l'objet d'un diagnostic objectif (Test de Schirmer <5,5mm/5min ; coloration au rose Bengale positive ; BUT <7 secondes en moyenne après 3 mesures) <u>Critères d'exclusion</u> : infection oculaire ou pathologie oculaire associée, antécédent de chirurgie oculaire dans l'année précédente, traitement par médicament affectant la sécrétion lacrymale <u>Etiologies de l'œil sec</u> : <table border="1" data-bbox="311 788 1414 907"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe SVS 20</th> <th>Groupe DACRIOSOL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kératoconjonctivites sèches</td> <td>38</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Syndrome de Sjögren primaire</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Syndrome de Sjögren secondaire</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table>		Groupe SVS 20	Groupe DACRIOSOL	kératoconjonctivites sèches	38	39	Syndrome de Sjögren primaire	4	2	Syndrome de Sjögren secondaire	8	9
	Groupe SVS 20	Groupe DACRIOSOL											
kératoconjonctivites sèches	38	39											
Syndrome de Sjögren primaire	4	2											
Syndrome de Sjögren secondaire	8	9											
Protocole de traitement	1 goutte dans chaque œil 6 fois par jour.												
Durée de suivi	2 mois. Evaluation initiale puis à 15, 30 et 60 jours.												
Critères d'évaluation	Pas de critère principal individualisé. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - évaluation des symptômes (brûlure, photophobie, sensation de corps étranger, sécrétions filamenteuses, douleur oculaire) par l'établissement d'un score pour les 2 yeux entre 0= absence de symptômes et 4= symptômes sévères - quantification de la sécrétion lacrymale (test de Schirmer) - temps de rupture du film lacrymal (BUT) - coloration des surfaces cornéennes et conjonctivales au rose de Bengale à 1% et à la fluorescéine 2% (score entre 0=absence de coloration et 4=coloration sévère pour les 2 yeux) - effet sur le mucus lacrymal (tear mucous ferning test) par la méthode du tube capillaire - examen cytologique de la conjonctive bulbaire de chaque œil morphologie des cellules épithéliales et des cellules en gobelet : score de 0 à 3 attribué : <ul style="list-style-type: none"> 0= plates, kératinisées 1= plates, non kératinisées 2= cubiques 3= cylindriques ▪ Tolérance : examen des annexes oculaires, de l'acuité visuelle corrigée, examen avec la lampe à fente, effets indésirables, évaluation de l'observance ▪ Evaluation globale du clinicien : évolution clinique (score de 1= aggravation sévère à 5=amélioration importante) et efficacité thérapeutique (de 0= aucune à 4=importante) 												

Résultats	Les analyses sont multiples. Les résultats à J60 (fin de l'étude) sont les suivants :				
	SVS 20 N= 47		DACRIOSOL N= 45		p
	J0	J60	J0	J60	
Symptômes oculaires *					
brûlure	88%	17%	76%	48%	0,0001
sensation de corps étranger	94%	17%	100%	40%	0,002
sécrétions filamenteuses	83%	12%	74%	34%	0,001
photophobie	90%	17%	93%	45%	0,0001
douleur	47%	4%	33%	27%	0,0001
temps de rupture du film lacrymal (secondes)	4,91	10,68	5,22	8,37	0,0001
test de Schirmer (mm/5mm)	5,31	11,45	5,00	7,64	0,0001
Score de rose Bengale	4,11	0,41	4,27	1,23	0,0001
Score de florescéine	4,05	0,34	4,09	1,22	0,0001
Mucous ferning lacrymal					
Type III (30 min. après instillation)	66%	8%	71%	21%	0,001
Type IV	34%	-	29%	2%	
Examen cytologique :					
cellules épithéliales					
Plates, kératinisées	17%	8%	11%	9%	
Plates, non kératinisées	25%	11%	20%	33%	
cuboïdes	39%	41%	49%	35%	
cylindriques	16%	39%	20%	22%	
cellules en gobelet					
Plates, kératinisées	23%	3%	20%	15%	
Plates, non kératinisées	50%	32%	35%	47%	
cuboïdes	27%	52%	40%	29%	
cylindriques	-	13%	4%	9%	
Acuité visuelle corrigée (/10)	9,45	9,59	9,40	9,49	
*% d'yeux présentant le symptôme					
L'examen à la lampe à fente a montré que l'image objective s'était considérablement améliorée à l'issue des 2 mois de traitement, l'amélioration étant plus marquée dans le groupe SVS 20 (p=0,001). La tolérance est bonne dans les 2 groupes.					