

OPHTALMOLOGIQUES

Hier, aujourd'hui et demain en surface oculaire



Compte rendu rédigé par **Emilie Soulez**, journaliste médicale, Paris
Et le Professeur **Antoine Rousseau**, service d'ophtalmologie du CHU Kremlin-Bicêtre

Hier, aujourd'hui, et demain en surface oculaire

Compte rendu de la soirée du 30^e anniversaire de Théa, en marge du 130^e congrès de la SFO

Les laboratoires Théa ont organisé en mai dernier, en marge du 130^e congrès de la Société française d'ophtalmologie, une soirée célébrant son 30^e anniversaire. Ce numéro spécial vous en rapporte les principaux moments forts.



É. SOULEZ

Journaliste Médicale, PARIS.

Dans un premier temps, avec Henri Chibret (Fondateur et Président de la Holding Théa) et Jean-Frédéric Chibret (Président de Théa), Émilie Soulez, journaliste médicale, est revenue sur le parcours unique de ce fleuron de l'industrie pharmaceutique française, leader dans le domaine des collyres sans conservateur et dans le traitement de la surface oculaire.



A. ROUSSEAU

Service d'ophtalmologie,
CHU de Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE.
Hôpital National de la Vision des 15-20, PARIS.

En seconde partie de soirée, quatre personnalités qui ont marqué l'ophtalmologie des 30 dernières années – les Professeurs Christophe Baudouin, Pierre-Jean Pisella et Marc Labetoulle, et le Docteur Sihem Lazreg – ont revisité l'histoire de la naissance de la surface oculaire en tant que discipline, les grandes innovations de ces dernières décennies et les développements à venir dans ce domaine. Le Pr Antoine Rousseau nous en propose la synthèse à travers le compte rendu de quatre brillantes communications.

Première partie : les laboratoires Théa

Compte rendu rédigé par É. Soulez, journaliste médicale, PARIS.



L'histoire de Théa en quelques chiffres clefs

D'après la communication de Jean-Frédéric Chibret, président de Théa.

1. 30 ans et plus de 30 innovations

Depuis leur création en 1994 par Henri Chibret, les services de recherche et de développement des laboratoires Théa ont généré plus de 30 innovations qui les ont placés en position de pionnier et de leader dans le domaine des collyres sans conservateur, de l'hygiène des paupières, de la nutrition oculaire, de l'anti-biothérapie topique de courte durée,

des antibiotiques et mydriatiques intracaméculaires et dans les traitements de la sécheresse oculaire. Ces différents développements permettent à Théa de disposer d'une des gammes les plus modernes et les plus diversifiées en ophtalmologie.

2. Une présence dans 75 pays

Le développement international a commencé en Europe – où Théa est

désormais présent dans 24 pays –, puis s'est poursuivi outre-Atlantique, en Amérique latine (Mexique puis Chili) et en Amérique du Nord : initialement au Canada et, depuis trois ans, aux États-Unis. En parallèle, Théa s'est implanté au Maghreb et au Moyen-Orient. La présence de Théa est encore assez limitée en Asie (Corée du Sud, Thaïlande, Malaisie, Philippines et Singapour) (*fig. 1*).

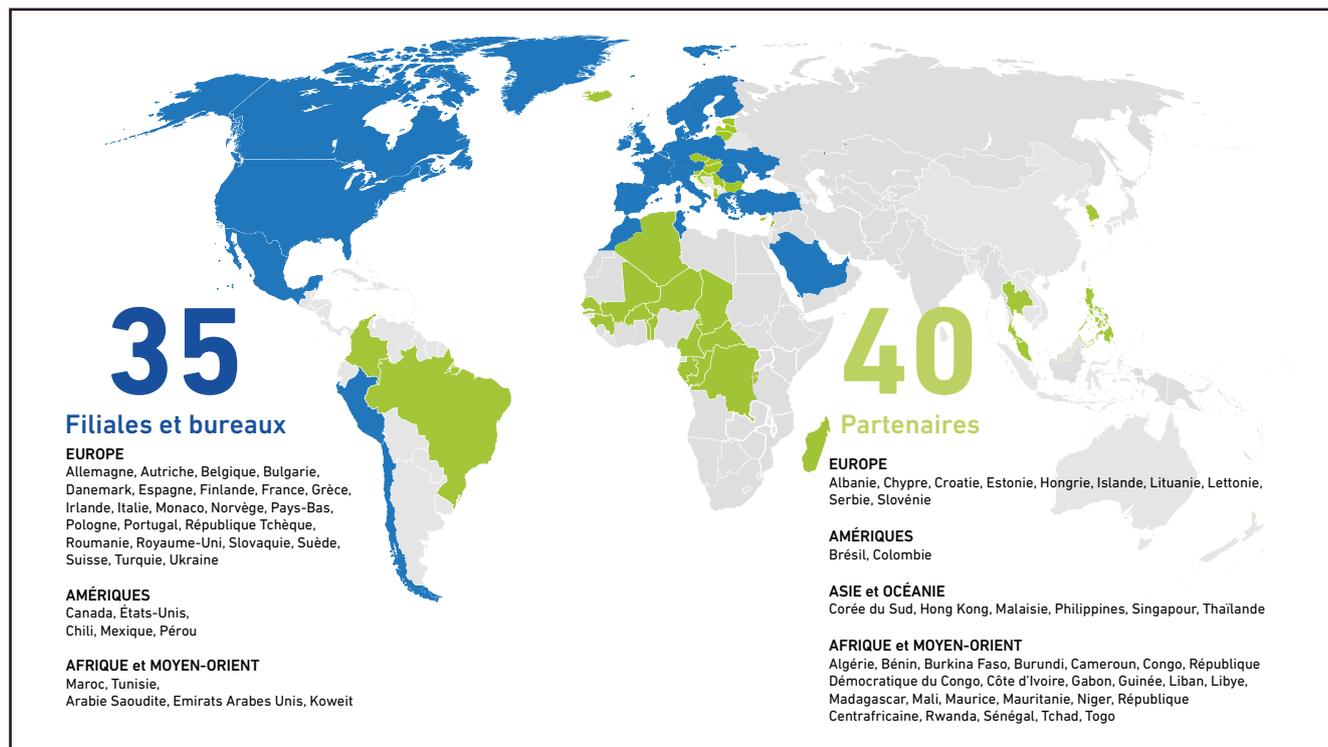


Fig. 1 : Théa dans le monde.

3. Un chiffre d'affaires annuel approchant un milliard d'euros

En croissance continue et exponentielle depuis sa création, le chiffre d'affaires de Théa a atteint 920 millions d'euros en 2023, dont 75 % à l'étranger et 25 % en France, qui constitue de loin le plus gros marché de l'entreprise.

Ces performances permettent au laboratoire Théa d'occuper la position de leader dans le domaine de l'ophtalmologie (hors injections intravitréennes) en France et en Europe, où il totalise 17,4 % de parts de marché, avec la plus forte croissance en 2023 (+12 %).

La nature indépendante et familiale de l'entreprise lui permet de développer des projets à long terme, sans

les contraintes court-termistes qui peuvent être associées à la présence d'investisseurs dans le capital. Le siège social unique, situé depuis ses débuts à Clermont-Ferrand, et une politique de 100 % "made in Europe" (dont 70 % made in France) permettent de mieux maîtriser les outils de production, d'être au plus près des marchés, donc des patients, et de simplifier la direction opérationnelle. Le choix fait par le laboratoire Théa de maintenir sa production en Europe, en particulier en France, a pris tout son sens au moment de la crise du COVID-19, révélatrice, entre autres, de l'importance de l'indépendance sanitaire pour notre pays. Enfin, 10 % du chiffre d'affaires sont investis dans la recherche et le développement, garantissant un effort constant d'innovation.

Le fait que Théa soit entièrement dédié à l'ophtalmologie lui confère une expertise unique, qui couvre aussi bien les domaines du développement, de la galénique et de la fabrication. Cette spécificité permet un partenariat privilégié avec les ophtalmologistes, et donne à Théa une légitimité en tant que partenaire dans de nombreux programmes d'éducation en ophtalmologie, en France et en Europe.

Les grands défis de Théa, pour l'avenir, sont de continuer à innover dans le segment antérieur et la surface oculaire, pour conserver son expertise et son leadership dans ces domaines, mais également d'essayer de se développer dans les traitements des pathologies de la rétine. Sur le plan stratégique, l'enjeu actuel de Théa est de réussir son implantation et son développement aux États-Unis.



Le flacon ABAK® : d'une discussion informelle à un changement de paradigme

D'après la communication d'Henri Chibret, fondateur du laboratoire Théa, président de la holding.

Comme beaucoup de grandes inventions, le flacon ABAK® est né d'une discussion informelle entre Henri Chibret et l'un de ses collègues pharmaciens – en l'occurrence, à l'occasion d'un salon professionnel – à propos des options envisageables pour garantir la stérilité des solutions contenues dans les flacons de collyre. Ce dernier suggérait alors de remplacer les produits conservateurs utilisés à l'époque (les dérivés du mercure, grands pourvoyeurs de dermatites périoculaires, et le chlorure de benzalkonium,

dont il n'est pas besoin de rappeler les effets délétères sur la surface oculaire...) par une membrane microporeuse qui empêcherait les microorganismes de pénétrer le flacon.

L'idée était très bonne, mais pas aussi simple à mettre en œuvre qu'il y paraissait. Près de dix ans de développement ont été nécessaires au laboratoire Théa pour adapter cette membrane de manière qu'elle soit à la fois efficace sur le plan microbiologique, mais également compatible avec une utilisation aisée et

une dispensation de gouttes calibrées. Ces efforts ont été récompensés par un système combinant une très bonne sécurité microbiologique sans addition de molécule toxique. Il répond ainsi aux préoccupations des ophtalmologistes pour la surface oculaire, tout en satisfaisant aux exigences sanitaires nécessaires à la sécurité de ces médicaments.

Deuxième partie : 30 ans de surface oculaire. Le point de vue des experts

Compte rendu rédigé par le Pr A. Rousseau,
Service d'ophtalmologie, CHU de Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE et hôpital National de la Vision des 15-20, PARIS.



Les collyres sans conservateur, d'une observation à une révolution

D'après la communication du Pr Christophe Baudouin, hôpital national de la Vision des 15-20 et IHU Foresight, PARIS.

Le Pr Christophe Baudouin a joué un rôle crucial dans la découverte de la toxicité des conservateurs pour la surface oculaire et contribué ainsi au développement de collyres sans conservateur. Il est revenu sur les points clefs de cette révolution très française.

1. La genèse d'une découverte

C'est l'écoute et l'observation attentive des patients souffrant de pathologies de la surface oculaire qui ont mis le Pr Baudouin sur la piste. En effet, de nombreux patients atteints de sécheresse oculaire avaient en commun un discours apparemment paradoxal : leurs symptômes n'étaient pas soulagés, mais au contraire aggravés par l'utilisation

de substituts lacrymaux, à tel point que certains d'entre eux prenaient l'initiative d'arrêter leurs traitements, perçus comme plus délétères que bénéfiques... Parallèlement, une problématique similaire se posait chez les patients glaucomateux traités par collyres, dont beaucoup souffraient à terme de pathologies de surface parfois très sévères, et ce d'autant qu'ils recevaient de multiples traitements (fig. 2) [1, 2].

Ces constatations ont incité à rechercher le point commun aux médicaments reçus par tous ces patients, une tâche compliquée à l'époque par une réglementation qui n'imposait pas aux industriels de fournir la liste des excipients présents dans les flacons de collyres.

La responsabilité des conservateurs s'est rapidement imposée, initialement attestée par les améliorations observées chez certains patients chez qui les traitements conservés étaient interrompus.

Les preuves scientifiques sont venues par la suite des études menées aussi bien en clinique qu'au laboratoire, en particulier sur les biomarqueurs et les mécanismes toxiques et immunologiques à l'œuvre chez ces patients, ainsi que sur les conséquences des conservateurs pour les tissus oculaires, tant au niveau de la surface oculaire que dans des tissus plus profonds, comme le trabéculum [2-4].

2. De la recherche à l'application

Ces découvertes n'auraient pas été suivies d'effets si elles n'avaient pas trouvé d'écoute et de répondant de la part de l'industrie, en l'occurrence en la personne d'Henri Chibret, à l'époque à la tête du "jeune" laboratoire Théa. Malgré les vents contraires des nombreux détracteurs des systèmes de flacon sans conservateur et de ceux opposés au concept de toxicité de ces derniers, le développement des collyres sans conservateur était initié, et allait parallèlement contribuer au développement de Théa [5].

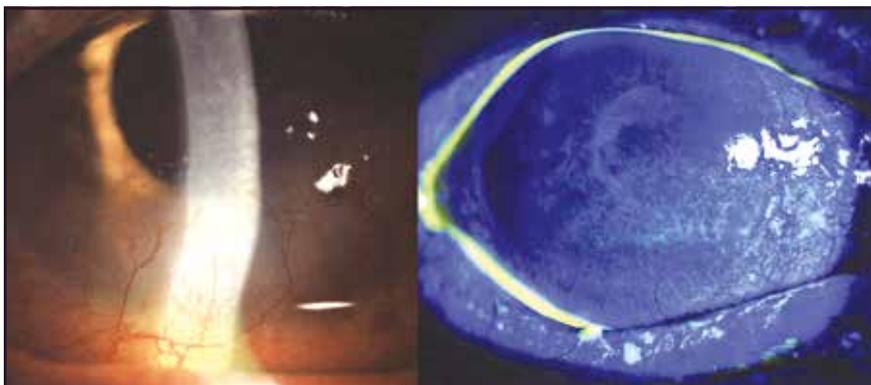


Fig. 2 : Toxicité de surface des conservateurs chez un patient glaucomateux recevant de multiples traitements.

Les effets bénéfiques ont pu être constatés très rapidement chez les malades atteints de sécheresse oculaire, particulièrement sensibles aux améliorations apportées par ces nouvelles formulations. En revanche, ces effets n'ont pas été aussi rapidement évidents dans le domaine des collyres antiglaucomateux, dans la mesure où la surface oculaire de ces patients est initialement normale, et où les effets néfastes sont beaucoup plus longs à s'installer [2, 6].

Grâce aux investissements matériels et intellectuels de Théa, les collyres sans conservateur sont devenus une nouvelle norme en France. Mais la situation n'est pas identique partout : de nombreux collègues européens restent à convaincre, sans compter nos confrères des États-Unis, encore assez peu sensibilisés à

cette problématique. Il faut là encore soulever l'intérêt et susciter une prise de conscience.

3. Un cercle vicieux pour modéliser la sécheresse oculaire

La conception "linéaire" de la sécheresse oculaire, qui envisage cette pathologie comme marquée par une aggravation progressive nécessitant des traitements de plus en plus lourds, ne rend pas compte de la réalité clinique : certains patients ont beaucoup de symptômes et peu de signes ; pour d'autres, c'est l'inverse, et tous ne progressent pas... [7] Par ailleurs, certaines conditions favorisent l'apparition de sécheresse oculaire qui persiste une fois la cause initiale passée. On pense, en particulier, aux chirurgies de la cataracte "standards"

qui déclenchent des sécheresses dont les patients n'arrivent pas à se sortir, comme si la pathologie de surface "s'autonomisait".

Ces observations ont conduit à appréhender la sécheresse sous la forme d'un cercle qui se ferme par l'auto-entretien de phénomènes biologiques (tels les maillons d'une chaîne) qui se stimulent mutuellement (inflammation, apoptose, altération des nerfs cornéens, dysfonction meibomienne, et vraisemblable dysrégulation du microbiote) [8]. Ce schéma permet de mieux comprendre comment le système peut se déconnecter de sa cause, et d'envisager chaque maillon de la chaîne comme autant de cibles thérapeutiques potentielles permettant d'interrompre le cercle vicieux (fig. 3).

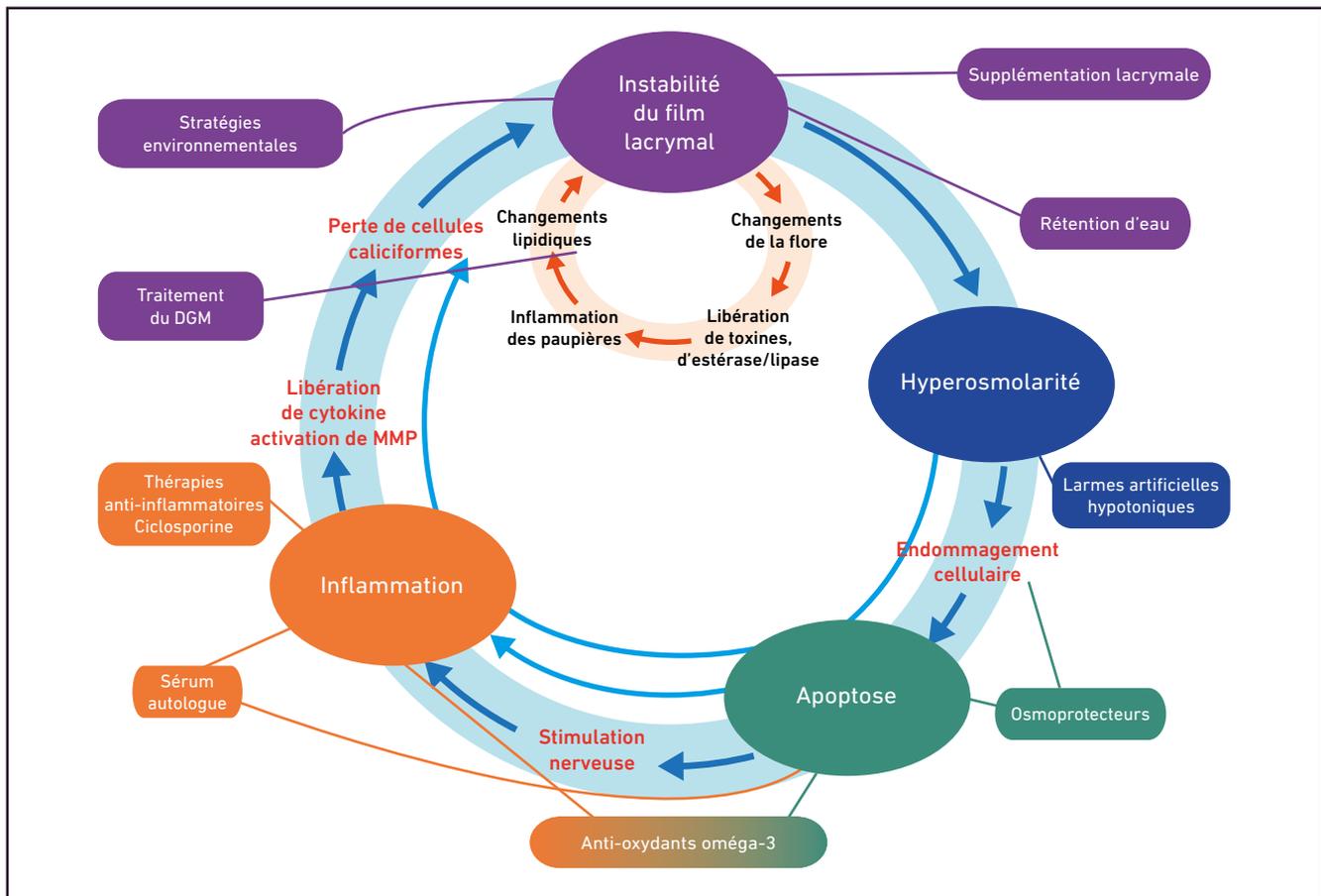


Fig. 3 : Le cercle vicieux modélisant la sécheresse oculaire.



Le rapport “Surface oculaire” de la Société française d’ophtalmologie ou l’émergence d’une nouvelle discipline

D’après la communication du Pr Pierre-Jean Pisella, CHRU, TOURS.

Au début des années 1990, le concept scientifique de surface oculaire n’était pas une évidence. Les ouvrages de l’époque sur le sujet en témoignent : les uns consacrés aux pathologies de la cornée, les autres à celles de la conjonctive [9]... mais aucun n’associait les deux.

Les interactions entre ces tissus – d’une part, la cornée, tissu visuel noble par excellence et, d’autre part, la conjonctive : barrière et soutien indispensable à l’homéostasie cornéenne – sont pourtant essentielles et forment un tout : la surface oculaire. Ce concept, combiné notamment à ceux de film lacrymal ou d’inflammation, a fait l’objet du rapport 2015 de la Société française d’ophtalmologie “Surface oculaire”, premier ouvrage de langue française de référence consacré à

ce sujet, dont le Pr Pisella était l’un des rapporteurs (*fig. 4*).

Si ce rapport, qui fêtera ses dix ans l’année prochaine, est encore d’actualité, des connaissances sont depuis venues enrichir notre compréhension de la physiopathologie de la surface oculaire. C’est le cas, en particulier, de l’implication des nerfs cornéens et, sur le plan clinique, des douleurs ressenties par les patients souffrant de maladies de la surface oculaire [10]. Ces dernières n’étaient alors pas très bien caractérisées en 2015.

En outre, les outils d’imagerie de la surface oculaire ont connu au cours des dernières années un essor considérable [11, 12]. Ils viennent compléter et objectiver l’examen clinique, qui reste toutefois essentiel dans cette discipline.

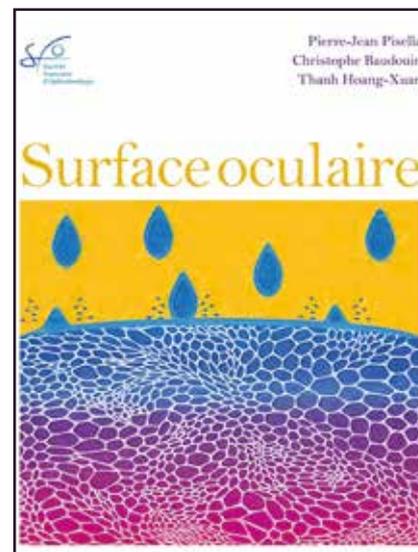


Fig. 4 : La première de couverture du rapport 2015 de la Société française d’ophtalmologie : “Surface oculaire”.



Le microbiote : un nouvel acteur de la surface oculaire

D’après la communication du Pr Marc Labetoulle, Université Paris-Saclay, CHU Bicêtre et Hôpital national de la Vision des 15-20, PARIS.

S’il est intuitif qu’une muqueuse dont la flore commensale est modifiée va réagir différemment à un stress inflammatoire [13], les relations entre le microbiote intestinal et les pathologies de la surface oculaire sont moins évidentes, mais pourtant bien réelles...

Le Pr Labetoulle, qui s’est beaucoup intéressé au sujet, est l’auteur d’une revue majeure de la littérature publiée récemment, qui donne un nouvel éclairage – quasi holistique – sur l’impact du

microbiote intestinal sur des facteurs systémiques impliqués dans les pathologies de la surface oculaire, tels que le système nerveux périphérique, les hormones et l’inflammation (*fig. 5*) [14].

Cet impact du microbiote sur ces différents acteurs transforme du coup la maladie de la sécheresse oculaire, jusqu’alors considérée comme locale, en une véritable maladie systémique, qu’il faut traiter comme telle, et ouvre la voie à de futures applications thérapeutiques.

À cet égard, trois pistes peuvent être envisagées :

- les prébiotiques : des nutriments pour les bactéries intestinales (par exemple des fibres) qui vont, à terme, modifier la composition du microbiote ;
- les probiotiques : des bactéries encapsulées sous la forme de gélules (pour un ensemencement intestinal par voie orale) ;
- ou, enfin, les postbiotiques, la piste la plus innovante pour l’instant, mais probablement la plus solide à long terme. Les postbiotiques correspondent aux

La création, en 2004, de la Société du film lacrymal et de la surface oculaire (*Tear Film and Ocular Surface Society* – TFOS) a également joué un rôle majeur dans cette prise de conscience globale. La première édition du rapport des “ateliers de la sécheresse oculaire” (*Dry Eye Workshop* – DEWS), publiée en 2007, a constitué un premier ouvrage de référence en anglais [19] et contribué à la reconnaissance de la surface oculaire comme une discipline à part entière de l’ophtalmologie. Ce consensus international sur la sécheresse

oculaire, définie pour la première fois comme une pathologie multifactorielle et inflammatoire, était le début d’une collaboration internationale fructueuse, poursuivi en 2011 avec le rapport du TFOS sur les dysfonctions meibomiennes [20], puis, en 2017, avec la seconde édition du DEWS, et enfin, plus récemment, par les travaux sur le mode de vie [21]. Ces derniers ont notamment fait la synthèse sur les effets de la nutrition (et donc indirectement du microbiote) et des cosmétiques sur la surface oculaire [21].

En parallèle, la création récente de sociétés savantes européennes (*European Dry Eye Society* – EUDES), puis nord-africaines et moyen-orientales (*DEOSS*), dédiées à la sécheresse oculaire, renforce les réseaux de recherche, facilite la diffusion des connaissances et contribue ainsi à améliorer les pratiques cliniques (**fig. 6**).

Ces différentes publications et sociétés ont révolutionné le monde de la surface oculaire, suscité de nombreux travaux scientifiques et contribué à éveiller l’intérêt des industriels qui innovent désormais aussi bien dans le domaine des biomarqueurs et des systèmes d’imagerie que dans celui des thérapies. Ces différents progrès permettront probablement, dans le futur, de proposer des thérapies individualisées au patient.

Le Pr Antoine Rousseau a déclaré être consultant et orateur pour Théa, Bausch + Lomb, Horus, Glaukos, Abbvie, Santen.



Fig. 6 : Les sociétés savantes dédiées aux pathologies de la surface oculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAUDOIN C, HAMARD P, LIANG H *et al.* Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology*, 2004;111:2186-2192.
2. BAUDOIN C, LABBÉ A, LIANG H *et al.* Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*, 2010;29:312-334.
3. BAUDOIN C, PISELLA PJ, FILLACIER K *et al.* Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology*, 1999;106:556-563.
4. HAMARD P, BLONDIN C, DEBBASCH C *et al.* In vitro effects of preserved and unpreserved antiglaucoma drugs on apoptotic marker expression by human trabecular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003;241:1037-1043.
5. PAULY A, ROUBEIX C, LIANG H *et al.* In vitro and in vivo comparative toxicological study of a new preservative-free latanoprost formulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:8172-8180.
6. KONSTAS AG, LABBÉ A, KATSANOS A *et al.* The treatment of glaucoma using topical preservative-free agents: an evaluation of safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf*, 2021;20:453-466.
7. BAUDOIN C, ARAGONA P, VAN SETTEN G *et al.* Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:1168-1176.
8. BAUDOIN C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophthalmol*, 2007;30:239-246.
9. HOANG-XUAN T. Inflammation chronique de la conjonctive, Rapport des Sociétés d'ophtalmologie de France 1998.
10. LABETOULLE M, BAUDOIN C, CALONGE M *et al.* Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. *Acta Ophthalmol*, 2019;97:137-145.
11. FINEIDE F, ARITA R, UTHEIM TP. The role of meibography in ocular surface diagnostics: A review. *Ocul Surf*, 2021;19:133-144.
12. SCHMIDL D, SCHLATTER A, CHUA J *et al.* Novel Approaches for Imaging-Based Diagnosis of Ocular Surface Disease. *Diagnostics (Basel)*, 2020;10:589.
13. ARAGONA P, BAUDOIN C, BENITEZ DEL CASTILLO JM *et al.* The ocular microbiome and microbiota and their effects on ocular surface pathophysiology and disorders. *Surv Ophthalmol*, 2021;66:907-925.
14. LABETOULLE M, BAUDOIN C, BENITEZ DEL CASTILLO JM *et al.* How gut microbiota may impact ocular surface homeostasis and related disorders. *Prog Retin Eye Res*, 2024;100:101250.
15. CRAIG JP, NICHOLS KK, AKPEK EK *et al.* TFOS DEWS II Definition and classification report. *Ocul Surf*, 2017;15:276-283.
16. BRON AJ, DE PAIVA CS, CHAUHAN SK *et al.* TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*, 2017;15:438-510.
17. ERICKSON S, SULLIVAN AG, ABAD JC *et al.* TFOS: Unique challenges and unmet needs for the management of ocular surface diseases throughout the world. *Ocul Surf*, 2021;22:242-244.
18. LAZREG S, HOSNY M, AHAD MA *et al.* Dry eye disease in the Middle East and Northern Africa: A position paper on the current state and unmet needs. *Clin Ophthalmol*, 2024;18:679-698.
19. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International dry eye workshop (2007). *Ocul Surf*, 2007;52:75-92.
20. NICHOLS KK, FOULKS GN, BRON AJ *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:1922-1929.
21. CRAIG JP, ALVES M, WOLFFSOHN JS *et al.* TFOS Lifestyle report executive summary: a lifestyle epidemic - ocular surface disease. *Ocul Surf*, 2023;30:240-253.

Thēalose®

Tréhalose 3%



Acide Hyaluronique 0,15%

0%
conservateur

HYDRATER c'est bien,
PROTÉGER c'est mieux !

Tréhalose

+

Acide hyaluronique



CRÉÉ ET DÉVELOPPÉ PAR THÉA

Dispositif médical de classe IIb - CE0459 - **Fabricant** : Laboratoires Théa. Lire attentivement les instructions d'utilisation figurant dans la notice.

Solution ophtalmique, stérile, sans conservateur, sans phosphate, hypotonique et de pH neutre. **Indications** : Pour protéger, hydrater et lubrifier l'œil dans le traitement du syndrome de l'œil sec modéré à sévère. **Convient aux** : Adultes, enfants, femmes enceintes et allaitantes, porteurs de lentilles de contact. (Ver.10 06/2022). **Conditions de prise en charge** : Remboursement dans le cadre d'un 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. Dans ces conditions, la solution n'est pas indiquée chez les porteurs de lentilles de contact. Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. A l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription (avis de la CNEDIMTS du 20/02/2018 et du 13/04/2021).

Théa

Théa Pharma - 37, rue Georges Besse
63100 Clermont-Ferrand