

Etude de l'efficacité d'une nouvelle stratégie de traitement du larmoiement chronique mécanique par injection de Xeomin® (toxine botulique de type A) dans la glande lacrymale ou La difficulté de réaliser une étude de recherche clinique de phase 2.

Anne Le Corre

▶ **To cite this version:**

Anne Le Corre. Etude de l'efficacité d'une nouvelle stratégie de traitement du larmoiement chronique mécanique par injection de Xeomin® (toxine botulique de type A) dans la glande lacrymale ou La difficulté de réaliser une étude de recherche clinique de phase 2.. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01733144

HAL Id: hal-01733144
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733144

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2012 N° 5040

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de

Médecine Spécialisée

par

Anne Le Corre

le 26/10/2012

Etude de l'efficacité d'une nouvelle stratégie de traitement du larmoiement chronique mécanique par injection de Xeomin® (toxine botulique de type A) dans la glande lacrymale ou La difficulté de réaliser une étude de recherche clinique de phase 2.

Examinateurs de la thèse :

M le Professeur JL GEORGE	Président
M. le Professeur JP BERROD	Juge
Mme le Professeur K ANGIOI	Juge
Mme le Professeur C DOT	Juge
M. le Docteur J MAALOUF	Juge
M. le Docteur N SALAUN	Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1er Cycle :	Professeur Bruno CHENUEL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2ème Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire)*
Professeur Ali DALLOUL
4ème sous-section : *(Nutrition)*
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER
3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
4ème sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)*
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER
2ème sous-section : *(Réanimation ; médecine d'urgence)*
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4ème sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*
Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Denis WAHL – Professeur Serguei MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI
3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ
Médecine Générale
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Docteur Aude BRESSENOT

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA
3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire)*
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2ème sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*

Docteur Isabelle THAON

3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*

Docteur Laurent MARTRILLE

4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***

Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***

Docteur Lina BOLOTINE

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Docteur Anne-Christine RAT

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Docteur Stéphane ZUILY

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***

Docteur Laure JOLY

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3ème sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON
Docteur Pascal BOUCHE

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)

A notre Président du Jury,
Monsieur le Professeur George,
Professeur en Ophtalmologie,

Vous nous avez fait l'honneur de présider notre jury de thèse. Nous vous remercions pour la richesse et la qualité de votre enseignement clinique et chirurgical. Vos connaissances et vos qualités de chirurgien sont pour nous un exemple. Travailler avec vous a été une de nos expériences professionnelles les plus enrichissantes. Veuillez croire en notre gratitude et notre profond respect.

A notre Juge,
Monsieur le Professeur Berrod,
Professeur en Ophtalmologie,
Nous vous remercions de participer au jugement de notre travail. Nous vous sommes très reconnaissants du savoir que vous nous avez transmis en consultation et au bloc opératoire. Travailler avec vous a été un réel plaisir. Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Juge,
Madame le Professeur Angioi,
Professeur en Ophtalmologie,
Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger notre thèse et nous vous en sommes reconnaissants. Travailler avec vous a été très enrichissant. Vous nous apprenez avec rigueur et passion notre travail et nous vous en remercions. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Juge,
Madame le Professeur Dot,
Professeur en Ophtalmologie,
Nous vous remercions de participer au jugement de notre travail. Travailler avec vous a toujours été un grand plaisir. Votre soutien depuis nos débuts nous a beaucoup aidés. Nous vous sommes reconnaissants de la confiance que vous nous avez toujours témoignée. Votre parcours est pour nous un exemple. Soyez assurée de notre très grande reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître de Thèse,
Monsieur le Docteur Maalouf,
Docteur en Ophtalmologie,
Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger notre thèse et nous vous en sommes reconnaissants. Nous vous remercions de votre soutien et de votre confiance tout au long de la réalisation de ce travail. Nous n'avons pu le concrétiser mais soyez assuré qu'il nous a passionné et instruit. Travailler à vos cotés a toujours été très enrichissant. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre Juge,
Monsieur le Docteur Salaun,
Docteur en Ophtalmologie,
Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger notre thèse et nous vous en remercions. Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir toujours donné l'opportunité d'une formation enrichissante et variée. Nous vous remercions sincèrement pour votre soutien, votre confiance et vos encouragements tout au long de notre formation. Soyez assuré de notre très grande reconnaissance et de notre profond respect.

A ceux qui m ont appris l'ophtalmologie :
Au Pr May, pour m'avoir accompagnée dans mes débuts en ophtalmologie et pour votre soutien constant tout au long de mon internat.
Au Dr Galatoire, pour votre aide active dans ce travail, qui m'a beaucoup touchée. Je vous remercie de m'avoir donné la possibilité de travailler dans votre service, j'y ai beaucoup appris et j'en garderai plein de bons souvenirs.
Au Dr Jacomet, pour votre gentillesse, votre dynamisme et votre sympathie pour l'armée française.
Au Dr Hubert, pour ton enseignement pointu sur la réalisation et l'interprétation d'un OCT.
Au Dr Bazard, pour vos réponses à mes questions d'ophtalmopédiatrie.
A Cédric, pour avoir guidé mes premiers pas dans un œil.
A Lucie, pour nos nombreux moments d'amitié sincère et ta confiance au bloc opératoire.
A Alexandra, pour notre amitié et ta patience lors de mes blocs de chirurgie de paupière.
A Alexandre, pour les connaissances que tu m'as transmises.
A Blandine, pour tout ce que tu m'as appris avec tellement de gentillesse.
A Jérôme, pour ton humour et ton plébiscite pour mon pantalon vert !

A ceux qui m'ont accompagnée pendant mon internat et qui ont fait que ces années seront gravées dans ma mémoire plein de bons souvenirs :
A Jean Baptiste, pour ta douce autorité et ton grand cœur qui feront de toi un super chef de clinique !
A Véronique, pour ton accueil si chaleureux en Lorraine au début de notre internat.
A Constance, pour ta bonne humeur et ta générosité qui me font me réjouir de ton retour à Legouest.
A Shanour, pour ta bonne humeur et ton savoir faire en matière de craquage informatique !
A Benjamine, pour ton look toujours impeccable !
A Fanny, pour tes APB de rêve.
A Audrey, pour ta sympathie et ta générosité.
A Oualid, pour ton calme.
A Soydan, pour ta tchatche.
A Andy, pour ton air décalé.
A Till, pour nos études de médecine… de notre premier stage d'externe chez Pacheco à notre dernier semestre d interne !
A Pierre Antoine, pour toutes tes réflexions de vrai parisien !
A Mathieu, pour ta gentillesse.

A tous ceux qui nous rendent la vie à l'hôpital plus rose :
L'équipe adorée de Legouest :
A Sawssan : pour m'avoir accueillie dans ta famille avec une générosité immense, ton soutien et ton amitié me sont toujours d'un grand réconfort.
A Marie Hélène, Anne, les 2 Agnès, Sophie, Déborah, Céline, Sonia, Laurence, Isabelle, Lydie, Alain: pour votre sympathie et votre bonne humeur.
A Philippe, qui nous a quittés trop tôt.

Notre équipe d'adoption du CHU :
A Sandrine : pour ta bonne humeur et ton écoute.
A Francine : pour tes conseils avisés et tes réponses à toutes mes questions !
A Pauline : pour ton dynamisme et ta joie de vivre.

A Joëlle, Chantal, Catherine, Maryse, Elizabeth, Jocelyne, Antoine, Karine, Ghislaine, Murielle, Fabienne, Odile, Régine… et d'hospit : Jenifer, Manue, Véronique, Virginie, Anne Marie, Isabelle, Mireille(s)… et à toutes celles que je n'ai pas citées.
Aux secrétaires Delphine, Aurore, Cindy, Sophie, Christine, Christelle, Isabelle(s), Anne, Andrée, M. Christine. Merci de garder le sourire malgré tout ce que l'on vous demande.
Aux orthoptistes, sur qui l'on peut toujours compter : merci à Aurélia, Elizabeth, Camille, Agnès, Coline, Christelle, Chantal.

Aux secrétaires de la fondation Rothschild, qui m'ont beaucoup aidée dans ce travail :
A Margot, Véronique et Aude.

A mes amis de Metz, qui m'ont fait découvrir que peu importe le lieu où l'on se trouve si on est bien entouré, on peut être heureux :
A Audrey, pour notre amitié et ton soutien précieux lors de mes moments passés difficiles.
A Eulalie, pour ton sens de l'amitié, ta joie de vivre, tes soirées, nos vacances au Pyla, en Corse et dans bien d'autres endroits encore, je l'espère !
A Julia, pour toutes tes idées toujours géniales !
A Ludivine, pour ta gentillesse et ton écoute.
A Anne, pour ton énergie à te former professionnellement, chapeau bas !
A Kevin, pour ton humour.
A Mathieu, pour ton amitié à Kévin et à moi malgré notre statut de Santard !
A Hubert, pour tes superbes photos de tous nos moments d'amitié partagés.
A Fred, pour vouloir, comme moi, toujours avoir raison !
A Eric, pour tes analyses toujours pertinentes de la situation !

A mes amies de Lyon pour tous ces moments inoubliables passés à la « boate » :
A Anne Laure, tu as toujours été là, merci.
A Amélie, pour notre amitié.
A Christiane, la vie nous éloigne mais je sais que je pourrais toujours compter sur toi.
Et toutes les autres : Morgane, Mélanie, Katia, Barbara, Claire.

A ma famille :
A ma maman chérie, pour notre relation privilégiée, nos heures passées au bout du fil, ton soutien inégalable, ton amour. Je suis fière d'être ta fille.
A mon papa, pour ton soutien et nos relations compliquées !
A mon grand frère, Yannick : pour tes conseils toujours pertinents.
A mes petits frères, Thomas et Pierre, pour votre tendresse et joie de vivre.
A mes grands parents, pour avoir toujours cru en moi.

A mon Amour,
Grégoire, toi qui me comprends et me soutiens si bien…si la vie ne nous a pas encore réunis, les moments que nous passons ensemble me sont infiniment chers. Tu es celui que j'attendais, je t'aime et je t'adore.

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Table des matières

I	Introduction	p14
II	La toxine botulique	p15
III	Les difficultés rencontrées à la réalisation de notre étude de recherche clinique de phase 2	p16
IV	Le protocole	p20
V	Le résumé du protocole	p44
VI	Les références bibliographiques	p46
VII	Les annexes	p48
VIII	Conclusion	p100

I - **Introduction**

Le larmoiement chronique mécanique est un motif fréquent de consultation dans notre pratique journalière d'ophtalmologiste. Il touche principalement les sujets aux alentours de 60 ans et grève bien souvent la qualité de vie de ces patients. Il est causé soit par un défaut d'évacuation des larmes en raison d'une sténose, d'une non fonctionnalité des voies lacrymales et ou d'une malposition palpébrale, soit par un excès de production de larmes. Il est à bien différencier du larmoiement irritatif qui est secondaire, le plus souvent, à une anomalie qualitative des larmes ou à un problème d'inflammation oculaire.

A ce jour, il n'existe pas de traitement pleinement satisfaisant du larmoiement chronique mécanique. Lors d'un défaut d'évacuation des larmes, il est trop lourd et implique une chirurgie chez des patients à l'état général souvent précaire. Il est carrément inexistant lors des larmoiements à exploration instrumentale perméable ou lors de contre-indication ou de mauvaise condition locale à la chirurgie (agénésie étendue, important remaniement traumatique, pemphigoïde, tissus irradiés). De ce constat et de l'observation de l'efficacité de la toxine sur les synapses cholinergiques du système nerveux autonome, la toxine botulique est apparue comme une nouvelle possibilité thérapeutique simple et dénuée d'effet secondaire majeur dans le larmoiement chronique mécanique.

Si de nombreux cas rétrospectifs publiés dans la littérature laissent présager de l'efficacité de la toxine botulique dans cette indication, aucune étude randomisée en double aveugle contre placebo n'a jamais été menée pour apporter la preuve scientifique de cette efficacité. Dans cet objectif, nous nous sommes lancés dans le projet de monter cette étude de recherche clinique de phase 2. Malheureusement, nous nous sommes heurtés à plusieurs difficultés pendant ces 16 derniers mois de travail et nous n'avons pu obtenir, à ce jour, toutes les autorisations nécessaires pour débuter notre étude.

Nous allons vous présenter les obstacles que nous avons rencontrés, notre protocole et les différents documents relatifs à notre étude.

II - **La toxine botulique**

La toxine botulique est utilisée depuis les années 1980 pour traiter un certain nombre d'affections neuromusculaires au niveau de la tête et du cou, notamment le strabisme, le blépharospasme essentiel, le syndrome de Meige, le spasme hémifacial et le torticolis. La toxine botulique bloque temporairement la libération de l'acétylcholine dans la synapse neuromusculaire en inhibant le complexe SNARE (1). Vers la fin des années 1990, l'efficacité de la toxine sur les synapses cholinergiques du système nerveux autonome a été démontrée et la toxine botulique a été utilisée pour traiter l'hyperhydrose axillaire et palmaire (2,3).

L'innervation sécrétoire de la glande lacrymale est double avec principalement les fibres parasympathiques cholinergiques issues du VII et de façon accessoire quelques fibres sympathiques issues de la moelle cervicale (4). La glande lacrymale étant contrôlée principalement par les fibres cholinergiques du VII, l'hypothèse de l'efficacité d'une injection de toxine botulique dans la glande lacrymale pour réduire la sécrétion lacrymale est formulée.

Dans le larmoiement, les premières utilisations de la toxine botulique concernaient le syndrome des larmes de crocodile. Le syndrome des larmes de crocodile est un larmoiement paroxystique lors de la mastication suite à une paralysie faciale par régénération aberrante au profit de la glande lacrymale de certaines fibres du nerf VII initialement destinées à la parotide. En 1998, Boroojerdi et al publia l'efficacité de la toxine injectée par voie transcutanée dans la glande lacrymale chez 2 patients présentant un syndrome des larmes de crocodile (5). Riemann et al rapporta, en 1999, le cas d'un patient traité avec succès par voie conjonctivale (6) puis de 2000 à 2006 de nombreuses publications avec un nombre faible de patients, de un à 15, sont retrouvées dans la littérature (Hofmann et al (7), Ellies et al (8), Montaya et al (9), Keegan et al (10), Baranano et al (11), Kyrmizakis et al (12), Nava-Castaneda et al (13)). Il faut attendre 2003, Whitthaker et al, pour élargir l'indication et proposer la toxine botulique aux patients présentant un larmoiement à exploration instrumentale perméable (14). Il publia une série de 14 patients traités avec succès. Tu et al présenta, en 2005, le cas traité avec succès d'un larmoiement sur une sténose canaliculaire post chimiothérapie par Taxotère® (15). La même année, Maalouf et al publièrent leur propre expérience sur 6 patients dont 4 présentaient un syndrome des larmes de crocodile et 2 un larmoiement à exploration instrumentale perméable (4). Leur conclusion était positive avec un effet plus marqué dans le larmoiement paroxystique que dans le larmoiement à exploration instrumentale perméable. La plus grande série de patients fut publiée en 2011 par Wojno et al, avec 46 patients dont 19 avaient un syndrome des larmes de crocodile et 27 un larmoiement sur obstruction des voies lacrymales (16). 100% de leurs patients furent améliorés par l'injection, sans qu'ils aient noté de différence significative entre les 2 groupes.

Devant ces nombreuses publications de cas rapportés et l'absence de traitement pleinement satisfaisant du larmoiement chronique mécanique, nous avons eu l'idée de réaliser une étude randomisée en double aveugle contre placebo pour mettre en évidence et évaluer de façon scientifique l'efficacité de la toxine botulique dans le traitement du larmoiement.

III - **Les difficultés rencontrées à la réalisation de notre étude de recherche clinique de phase 2.**

Une fois notre hypothèse formulée : la toxine possède une efficacité dans le traitement du larmoiement, nous nous sommes tout d'abord interrogés sur les caractéristiques de notre population cible. Nous avons décidé d'inclure tous les patients présentant un larmoiement mécanique chronique en excluant tous les larmoiements reflexes secondaires à une sécheresse oculaire, à une inflammation oculaire. De même, nous avons décidé d'exclure les patients présentant un syndrome des larmes de crocodile. Nous voulons démontrer, par cette étude, l'efficacité de la toxine à réduire suffisamment la sécrétion lacrymale de base. Sous le terme de larmoiement mécanique chronique, nous regroupons tous les larmoiements sur défaut de drainage avec des voies lacrymales perméables ou non et les hypersécrétions lacrymales idiopathiques évoluant depuis plus de 3 mois.

Ensuite, le choix de nos outils d'évaluation s'est présenté. Le test de Schirmer, nous apparut approprié. Il est utilisé dans tous les cas rapportés de la littérature, simple de réalisation et économique. L'objectif ultime de notre étude est, bien entendu, de montrer l'amélioration de la qualité de vie de nos patients par ce traitement. Il nous paraissait important de l'évaluer. Malheureusement, il n'existe pas de questionnaire de qualité de vie validé scientifiquement dans le larmoiement chronique. Nous avons donc entrepris de rédiger un questionnaire spécifique au larmoiement, de manière la plus scientifique possible, en recueillant auprès de 30 patients souffrant de larmoiement mécanique leurs doléances. Une reformulation et une classification des doléances les plus fréquemment évoquées ont conduit à la rédaction de notre questionnaire de qualité de vie spécifique au larmoiement mécanique : BOLAQ (annexe). Pour la justesse scientifique de notre évaluation, nous avons décidé d'y ajouter un questionnaire général de qualité de vie validé. Nous avons choisi le questionnaire SF36 car il est validé scientifiquement en langue française.

Le choix d'injecter 5UI de toxine botulique dans le lobe palpébral de la glande lacrymale est motivé par la volonté d'obtenir une différence significative entre les 2 groupes, l'étude de la littérature et l'évaluation de la balance bénéfice/risque.

La détermination du nombre de patients à inclure dans chaque groupe de notre étude (toxine/placebo) s'est faite avec l'aide du service d'épidémiologie et d'évaluation clinique de la faculté de Nancy. 24 patients par groupe nous sont nécessaires. On a supposé une différence de 5mm entre les différences des moyennes au test de Schirmer avant et après injection entre les 2 groupes. Cette supposition est basée sur un échantillon de 10 patients que nous avons testés dans le service d'ophtalmologie de Brabois dont la moitié fut injectée.

Les bases de notre étude étant ainsi définies en avril 2011, nous pouvions nous atteler à l'obtention des autorisations administratives nécessaires à la réalisation de toute étude de recherche clinique en France. Mais nous allons voir que cette étape, d'avril 2011 à juillet 2012, fut échelonnée de difficultés plus ou moins surmontables.

Après ces premières précisions sur notre étude, j'ai rédigé un synopsis que j'ai présenté en avril 2011 au centre d'investigation de recherche clinique du CHU de Nancy. Ils

n'ont pas souhaité soutenir le projet sous prétexte qu'il était « trop lourd » sans argumenter outre mesure. Il me faut donc trouver un autre promoteur que le CHU de Nancy. Je me tourne alors vers les laboratoires pharmaceutiques Allergan et Merz, fournisseurs respectifs de Botox® et Xéomin®, qui me répondent ne pas avoir de cellule de promotion en France pour ce genre d'étude.

Dans le cadre de mon internat, j'ai eu l'opportunité de réaliser un semestre de mai 2011 à novembre 2011 dans le service du Dr Galatoire à la Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild à Paris. Intéressé par le projet, Dr Galatoire m'oriente vers l'unité de recherche clinique (URC) tout nouvellement créée de la Fondation. Dr Salomon, docteur en santé publique, chef de service de cette unité, soutient le projet mais m'informe sur la complexité de la réalisation d'un tel projet et sur sa méconnaissance pratique des essais médicamenteux hors AMM. Mais motivée par le projet, elle obtient l'accord de la directrice de la fondation afin que la fondation soit promoteur de mon étude sous réserve d'un financement extérieur.

Pour que l'étude soit moins onéreuse, Dr Salomon me conseille de la réaliser en monocentrique. Etant sur Paris et avec l'accord de l'équipe de Nancy, je centre mon étude sur la fondation Rothschild. Je me retourne vers les laboratoires pharmaceutiques. Le laboratoire Allergan est intéressé par le projet mais ne souhaite pas le financer. Le laboratoire Merz accepte le principe du financement. Ils me demandent tout d'abord de nombreuses explications écrites en anglais sur des détails du projet et de sa réalisation. Ils me demandent, ensuite, de leur soumettre 3 devis différents concernant l'étude dont 2 de CRO différentes (Contact Research Organisation ou société de recherche sous contrat) et un de l'URC de la fondation. On contacte plusieurs CRO parisiennes qui nous renvoient toutes un devis adapté à notre étude. On les étudie et on rédige notre propre devis de façon à ce qu'il soit le moins cher des 3 pour être choisi par le laboratoire. En attendant la réponse du laboratoire qui a pris plusieurs mois, Dr Salomon m'aide à rédiger le protocole et on contacte une compagnie d'assurance. Je commence à recruter mes patients.

Février 2012, la réponse du laboratoire tombe, ils ont choisi notre devis et nous font un don que l'on nommera « don pour la recherche clinique », pour que l'on ne puisse pas nous accuser de conflit d'intérêt. Ce don s'élèvera à 40 000€. Cette somme est importante mais inférieure de 10 000€ aux 3 devis soumis… mais comme on avait un peu surestimé notre devis, on s'y retrouve à peu de choses près. On négocie 10 flacons de Xéomin50® sur 24 auprès du laboratoire.

On demande auprès de l'AFSSAPS un numéro EUDRACT pour notre essai. Il s'agit du numéro d'identification attribué à chaque essai clinique médicamenteux. On remplit tant bien que mal les nombreux formulaires demandés par l'AFSSAPS et le Comité de Protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CPP) de Paris Est. On soumet notre protocole à ces 2 autorités, début mars 2012 pour la séance CPP du 29 mars.

Quelques jours après cette soumission, Dr Salomon découvre par hasard, car ni l'AFSSAPS ni le CPP ne nous demande de renseignement à ce sujet, que l'on a omis la pharmacovigilance de notre étude et que l'on ne peut l'assurer nous même car il faut être une

personne accréditée pour le faire. On contacte des sociétés extérieures qui nous font des devis à 20 000€. Nous sommes hors frais, Dr Salomon commence à émettre des réticences face au projet. Je me débrouille par connaissances interposées pour trouver le service des hôpitaux civils de Lyon de pharmacovigilance qui accepte d'assurer cette mission pour 3000€. Ils acceptent d'autant plus qu'ils connaissent bien la toxine botulique car ils ont une étude similaire à la notre en cours, sur Lyon, dans le traitement de l'hypersialorrhée.

Le 13 avril 2012, la première réponse du CPP tombe, c'est un premier avis défavorable (annexe). Il nous demande de préciser quelques détails sur le protocole, ce que nous faisons sans difficulté. Il nous demande ensuite de constituer un comité de surveillance indépendant. Je contacte par l'intermédiaire du Dr Galatoire : le Pr Girard, chef de service d'ophtalmologie à l'hôpital Tenon à Paris, le Dr Abadie, PH du service d'ophtalmologie du CHU Caen et le Dr Maes, PH du service d'ophtalmologie du CH Tarbes, ancienne élève du Pr Adenis. Tous 3, ayant une expérience professionnelle de la toxine botulique, ont accepté de lire notre protocole, d'émettre un avis écrit sur celui-ci et de faire partie de notre comité de surveillance. Ensuite, le CPP souhaite qu'un pharmacien intervienne dans la procédure de reconstitution de la toxine. Un problème se pose : la pharmacie de la fondation n'a pas d'accréditation pour reconstituer quelque médicament que ce soit. On propose alors que ce soit le Dr Jacomet, PH dans le service du Dr Galatoire, qui reconstitue les flacons, prépare les seringues selon la randomisation en hôpital de jour quelques minutes avant l'injection. Enfin, ils mettent en doute l'expérience et la capacité de l'investigateur-principal et du promoteur pour l'encadrement de l'étude et nous souligne que le respect de l'application des bonnes pratiques cliniques leur parait insuffisant. Ils nous proposent de revoir le protocole en séance plénière en présence du promoteur.

Devant cet avis, Dr Salomon prend conscience des responsabilités que cette étude implique, décide d'abandonner le projet et veut convaincre la directrice de renoncer à la promotion. Avec l'aide du Dr Galatoire, nous la persuadons de nous laisser resoumettre le protocole à la prochaine séance du CPP et qu'après ce 2ème avis, nous rediscuterons de la promotion de l'étude. Compte tenu du nombre de remarques faites à la première séance et malgré notre réactivité de réponse, le CPP ne veut pas ré-étudier notre protocole à la prochaine séance du 26 avril 2012 et nous bascule sur celle qui va se dérouler 5 semaines plus tard, le 31 mai.

Entre temps, nous avons obtenu l'accord de l'AFSSAPS sans difficulté (annexe).

Dr Galatoire décide de se rendre à la séance du CPP pour soutenir le projet, car le Dr Salomon qui est censée représenter le promoteur ne souhaite pas s'y rendre. Malgré tous les efforts du Dr Galatoire, fin mai, le CPP émet un nouvel avis défavorable sur l'absence de garantie du promoteur qui est absent alors qu'il était convié pour défendre le projet et sur l'absence de possibilité de préparation des seringues en salle blanche par un pharmacien (annexe). Le CPP met en doute la parole du Dr Galatoire sur le fait que l'on ait eu l'autorisation de l'AFSSAPS comme nous ne leur avons pas communiqué l'accord écrit. La fondation renonce à la promotion du projet.

Gardant confiance en mon projet, je me retourne début juin 2012 vers le service des hôpitaux civils de Lyon pour leur proposer de reprendre la promotion du projet. Ils sont d'accord. Ils m'expliquent que l'on ne peut soumettre que 2 fois un projet à un même CPP et que si l'on veut rester sur un CPP parisien, il faut faire appel auprès de l'AFSSAPS et qu'il est très rare qu'un CPP voisin du premier émette un avis contradictoire au premier. Donc ils me proposent de soumettre à un CPP lyonnais. Mais pour cela, il faut que je prévienne l'AFSSAPS de l'abandon du premier projet et que j'accepte de mettre en investigateur principal fictif, un ophtalmologiste lyonnais, dans mon protocole. Ensuite, ils me soumettent leur trame de protocole et me demande de le réécrire intégralement, sans me proposer beaucoup d'aide. Je m'exécute pour que quelques semaines plus tard, mi juillet 2012, ils m'annoncent qu'ils renoncent eux aussi à la promotion de l'étude en prétextant qu'il faut reprendre tout le protocole et que le problème de la pharmacie risque de bloquer l'avis favorable de tout CPP…Je me retrouve à nouveau sans promoteur.

Après toutes ces difficultés rencontrées, il me reste une petite lueur d'espoir de réaliser mon projet. La fondation Rothschild est en train de signer une convention avec l'hôpital de la Pitié Salpêtrière pour ce qui concerne la recherche clinique. J'ai dans l'espoir que l'hôpital Salpêtrière pourrait reprendre la promotion du projet et leur pharmacie assurer la préparation des seringues. Mais, pour cela, il me faudra convaincre à nouveau le Dr Salomon sur la valeur du projet.

Pendant ce temps mais 48 gentils patients attendent…

IV - Le protocole

Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild

Etude de l'efficacité d'une nouvelle stratégie de traitement du larmoiement chronique mécanique par injection de Xeomin® (toxine botulique de type A) dans la glande lacrymale

BOLA1

Protocole de Recherche Biomédicale

RBMmed_OGE_2011_1 / EudraCT 2011-006248-57

Version 1 – 01/03/2012

Investigateur Coordonnateur Dr Olivier Galatoire Chef de service Pathologie et chirurgie orbito-lacrymo-palpébrale Fondation Rothschild 25-29 rue Manin, 75019 Paris	**Promoteur** FOR : Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild 25-29 rue Manin, 75019 Paris
Méthodologie et biostatistiques Cédric Baumann Service d'épidémiologie et évaluation clinique Centre d'épidémiologie clinique CHU de Nancy	**Responsable de l'URC – FOR** Dr Laurence Salomon Unité de Recherche Clinique Fondation Rothschild 25-29 rue Manin, 75019 Paris

Groupe de coordination

- Investigateur principal :

  Dr Galatoire, chef du service de pathologie et chirurgie orbito-lacrymo-palpébrale

- Investigateurs associés :

  Dr Langlois, investigateur-injecteur, chef de clinique, service d'orbito-lacrymo-palpébral - FOR

  Dr Jacomet, investigateur-préparateur, PH, service d'orbito-lacrymo-palpébral - FOR

- Responsables scientifiques :

  Pr George, PUPH, chef de service d'orbito-lacrymo-palpébral - CHU Nancy

  Dr Maalouf, PH, service d'orbito-lacrymo-palpébral - CHU Nancy

- Responsable de la recherche agissant pour le compte du promoteur :

  Dr Salomon, responsable de l'Unité de Recherche Clinique - FOR
  responsable du monitorage de l'étude, autorisé à signer le protocole et ses modifications éventuelles au nom du promoteur

- Méthodologie et biostatistiques :

  Dr Baumann
  Service d'épidémiologie et d'évaluation clinique / Centre d'épidémiologie clinique CHU Nancy

- Comité de surveillance indépendant :

  Pr Girard, PUPH, service d'ophtalmologie - Hôpital Tenon - Paris
  Dr Abadie, PH, service d'ophtalmologie - CHU Caen
  Dr Maes, PH, service d'ophtalmologie - CH Tarbes

Efficacité d'une nouvelle stratégie de traitement du larmoiement chronique mécanique par injection de Xeomin® dans la glande lacrymale

1. Justification scientifique de la recherche

Le larmoiement mécanique est un motif de consultation extrêmement fréquent dans notre pratique journalière d'ophtalmologiste (30% des consultants d'un service spécialisé en orbitolacrymopalpebral, 5% d'une patientèle non spécialisée, 1% de la population). Il touche principalement les sujets d'un certain âge et grève souvent la qualité de vie de ces patients. Il est causé soit par un défaut d'évacuation en raison d'une sténose, d'une non fonctionnalité des voies lacrymales ou d'une malposition palpébrale, soit par un excès de production de larmes. Il est à bien différencier du larmoiement irritatif qui est secondaire, le plus souvent, à un problème de surface oculaire et à la mauvaise qualité des larmes. Dans notre étude, nous ne nous intéressons qu'aux larmoiements mécaniques soit par défaut d'évacuation soit par excès de production.

A ce jour, il n'existe pas de traitement pleinement satisfaisant du larmoiement chronique mécanique : soit trop lourd lors des défauts d'évacuation des larmes (chirurgie), soit inexistant pour les larmoiements à exploration instrumentale perméable.

Le traitement par injection de toxine botulique directement dans la glande lacrymale semble être une solution thérapeutique efficace à faible risque (1,17,18). Il nous semble tout à fait adapté dans le traitement des larmoiements à exploration instrumentale perméable. Il pourrait être aussi une alternative à la chirurgie lorsque celle-ci est contre-indiquée soit pour des raisons techniques (agénésie étendues des voies lacrymales, important remaniement traumatique, pemphigoïde, tissus irradiés, anticoagulants…), soit pour des raisons de contre-indication à l'anesthésie (état général précaire du patient).

Notre hypothèse est que le Xeomin® (19) a une efficacité dans cette indication. Cette hypothèse s'appuie sur de nombreuse séries de cas (4,5,7,9,10,12,13–15) retrouvées dans la littérature sur l'utilisation de la toxine botulique dans cette indication et sur l'utilisation de la toxine dans le contrôle de l'activité d'autres glandes exocrines telles que les glandes salivaires (18,20) et les glandes sudoripares (AMM de la toxine botulique du laboratoire Allergan, RCP du Botox®). En ophtalmologie, il n'existe pas, à ce jour, d'étude randomisée contre placebo pour évaluer scientifiquement l'efficacité de la toxine dans le traitement du larmoiement, seules des séries de cas rapportés sont retrouvées laissant présumer de son efficacité.

L'objectif du protocole BOLA1 est de comparer l'efficacité de l'injection dans la glande lacrymale de Xeomin® *versus* placebo dans le traitement du larmoiement chronique mécanique.

La population étudiée sera celle de patients présentant un larmoiement chronique mécanique gênant et consultant pour ce symptôme dans le service d'ophtalmologie du Dr Galatoire, avec une valeur au test de Schirmer > 15mm à 5 min (21).

2. Méthodologie de la recherche

BOLA1 est une étude prospective comparative contre placebo, randomisée et menée en double aveugle. Elle évalue, chez des patients présentant un larmoiement chronique mécanique, l'effet à 1 mois et à 4 mois d'un traitement par Xeomin® et sur 11 mois la durée d'efficacité de ce traitement.

Cette étude monocentrique sera réalisée dans le service du Dr Galatoire à la Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild à Paris.

3. Objectifs de la recherche

3.1. Objectif principal

Evaluer à M1 (1 mois) l'efficacité de l'injection par voie conjonctivale dans la glande lacrymale de 5UI de Xeomin® *versus* placebo, dans le traitement d'un larmoiement chronique mécanique, à l'aide du test de Schirmer. La toxine botulique a un effet maximal un mois après son l'injection.

Le critère d'évaluation principal est la différence, entre les 2 groupes, des moyennes des différences de scores des patients au test de Schirmer obtenus juste avant l'injection et 1 mois après. Le test de Schirmer évalue quantitativement la sécrétion lacrymale sur 5 minutes.

3.2. Objectif secondaire

Evaluer l'efficacité de l'injection dans la glande lacrymale de 5UI de Xeomin® *versus* placebo, dans le traitement d'un larmoiement chronique à M4 (4 mois). Le critère d'évaluation secondaire est la différence, entre les 2 groupes, des moyennes des différences de scores des patients au test de Schirmer obtenus juste avant l'injection et 4 mois après.

Comparer les scores de qualité de vie grâce au questionnaire général SF36 (annexe) et la fréquence de survenue des symptômes cliniques liés au larmoiement grâce à un questionnaire plus spécifique BOLAQ (annexe) entre les groupes Xeomin® et placebo.

Evaluer la durée d'efficacité et la tolérance du traitement

4. Critères d'éligibilité des patients

L'étude sera proposée aux patients majeurs consultant dans le service du Dr Galatoire à la fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild pour un larmoiement chronique mécanique gênant.

Nous définissons le larmoiement chronique gênant comme un écoulement involontaire de larmes pluriquotidien depuis plus de 3 mois motivant une consultation dans un service spécialisé.

Le caractère mécanique s'appuie sur l'examen clinique et l'observation :

- Soit d'un défaut de drainage des larmes :
  - par obstruction des voies lacrymales
  - par malposition palpébrale inférieure
- Soit d'une hypersécrétion lacrymale idiopathique
- Et de l'absence de cause irritative

Le larmoiement sera confirmé cliniquement par un test de Schirmer > 15mm à 5 minutes.

4.1. Critères d'inclusion

- âge ≥ 18ans
- larmoiement chronique mécanique, obstructif ou fonctionnel, gênant dans les activités de la vie quotidienne, avec une valeur au test de Schirmer > 15mm à 5min
- patient ayant donné son accord de participation et ayant signé le formulaire de consentement éclairé

4.2. Critères de non inclusion

- larmoiement irritatif
- traitement par toxine botulique dans l'année précédant l'inclusion
- présence d'une infection au site d'injection proposé
- patient présentant des troubles hémorragiques connus
- contre-indication(s) connue(s) à la toxine botulique de type A : hypersensibilité à la toxine botulique de type A ou à l'un de ses excipients, myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton, sclérose latérale amyotrophique ou autre trouble entrainant un dysfonctionnement neuromusculaire périphérique, trouble de la déglutition, antécédents de pneumopathie d'inhalation, faiblesse extrême, patient à risque de glaucome par fermeture de l'angle, patient présentant une paralysie faciale
- patient cliniquement à risque de glaucome aigu
- patient épileptique connu
- patient connu immunisé contre un sérotype de toxine botulique
- patiente enceinte (test urinaire de grossesse positif le jour de l'injection) ou allaitant ou n'ayant pas de contraception efficace pendant la durée de l'étude (22)
- patient non affilié (ni ayant-droit) à un régime de sécurité sociale, ni ne bénéficiant de la Couverture Médicale Universelle (CMU)

5. Traitements de l'essai

5.1. Groupes comparés

5.1.1 Groupe traitement expérimental : Xeomin® (laboratoire MERZ)

Il s'agit d'un myorelaxant à action périphérique (code ATC : M03AX01). La substance active est la toxine botulique de type A de Clostridium *botulinum*, dont 1 unité correspond à la dose létale 50 du produit reconstitué et injecté par voie intrapéritonéale chez la souris. Les excipients sont l'albumine humaine, le saccharose. Le produit se présente sous la forme de poudre blanche pour solution injectable à reconstituer. La toxine bloque la libération d'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire, entrainant une dégénérescence des terminaisons nerveuses et donc une paralysie. Après un certain temps, la formation de nouvelles terminaisons rétablit une conduction normale.

5UI de Xeomin® seront injectées dans la partie palpébrale de la glande lacrymale par voie conjonctivale, après une anesthésie locale par collyre d'oxybuprocaine. La présentation sera celle d'une seringue à insuline remplie d'un volume de 0,1cc de Xeomin® reconstitué correspondant à 5UI de Xeomin®.

5.1.2 Groupe placebo : solution saline à 0,9%

Le placebo aura la même présentation que le Xeomin® sous forme d'une seringue à insuline remplie d'un volume de 0,1cc de solution saline à 0,9%.

5.2. Voie et schéma d'administration, posologie et durée de traitement

La reconstitution des flacons de Xeomin® et la préparation des seringues seront réalisées par l'investigateur-préparateur (Dr Jacomet) quelques minutes avant l'injection, en hôpital de jour, sur des supports papier doublés de plastique pour recevoir tout déversement accidentel.

La reconstitution des flacons se réalise avec 1 millilitre de chlorure de sodium à 0,9%. Un flacon de toxine sera utilisé par patient. L'investigateur-préparateur relèvera le numéro de lot utilisé pour chaque patient et donnera la liste à l'investigateur-coordinateur (Dr Galatoire).

En fonction de la randomisation, l'investigateur-préparateur remplira une seringue

- soit de produit actif : 0,1cc de Xeomin® reconstitué correspondant à 5 UI de Xeomin®,
- soit de placebo : 0,1cc de chlorure de sodium à 0,9% (sérum physiologique)

Conformément aux bonnes pratiques cliniques, le traitement expérimental et le placebo seront strictement identiques (liquides incolores translucides visuellement indiscernables), l'investigateur-injecteur (Dr Langlois) n'aura donc pas connaissance du traitement attribué aux patients.

L'investigateur injecteur administrera tout le contenu de la seringue dans le lobe palpébral de la glande lacrymale des patients. Cette injection se fera par voie conjonctivale en

retournant la paupière et après avoir individualisé la glande lacrymale et fait une anesthésie locale par une goutte d'oxybuprocaine. Adrénaline et autres traitements de l'anaphylaxie seront à disposition en cas de réaction anaphylactique.

Posologie : 5UI de Xeomin®. Ceci correspond à 0.1 mL du produit reconstitué. Le même volume de placebo sera injecté aux sujets du bras témoin. Cette posologie a été décidée en faisant un compromis entre efficacité et risque de ptosis, en s'appuyant sur les résultats retrouvés dans la littérature (4,14,16) et sur l'expérience professionnelle du Dr Galatoire.
Le Dr Galatoire est ophtalmologiste de formation, spécialisé depuis plus de 10 ans dans l'orbitolacrymopalpébral. Elève et successeur à la chefferie de service du Pr Morax, référent national en orbitolacrymopalpébral, sa compétence et son expérience professionnelle sont reconnues de façon européenne. Son utilisation professionnelle de la toxine botulique est ancienne et hebdomadaire. Il lui est arrivé de proposer ce traitement à des patients souffrant de larmoiement chronique mécanique en impasse thérapeutique et de leur injecter 5UI de toxine botulique dans un cadre hors AMM. Cette pratique hors AMM concerne une cinquantaine de patients sur 10 ans. Les retours patients étaient positifs avec une amélioration des symptômes et peu d'effets indésirables (moins de 5 ptosis modérés, aucune diplopie et aucun autre effet secondaire). C'est de cette volonté de légaliser ce traitement, simple, peu invasif et efficace, qu'est née l'idée de réaliser cette étude.

Voie d'administration et justification : La voie d'administration choisie est l'injection dans le lobe palpébral de la glande lacrymale par voie conjonctivale à l'aide d'une aiguille 30G après une anesthésie locale par collyre d'oxybuprocaine (23,24).

La glande lacrymale est séparée en deux lobes, un lobe palpébral et un lobe orbitaire, par l'aponévrose du muscle releveur de la paupière supérieure.

Le lobe palpébral est très facilement individualisable et facilement accessible par abord conjonctival (en retournant la paupière supérieure). En favorisant cette voie, plutôt que l'abord cutané, on obtient une bonne visualisation et une localisation plus précise du lieu d'injection. Le risque d'effet indésirable, lié à l'injection du produit dans d'autres structures avoisinantes de la paupière, est ainsi réduit. En effet, le ptosis post-injection, effet indésirable le plus fréquemment rencontré dans cette utilisation de la toxine, est majoré par une mauvaise localisation du site d'injection ou une injection trop profonde dans la glande lacrymale, plus que par la dose injectée, par atteinte de l'aponévrose du releveur de la paupière supérieure.

L'injection du lobe palpébral seul limite le risque de ptosis post-injection à 11% dont 2% recouvrant l'axe visuel et semble suffire à diminuer de façon efficace la sécrétion lacrymale (16,23,24).

L'administration conjonctivale a été choisie pour la précision de l'injection et sa bonne tolérance. En effet, l'abord conjonctival est simple et évite une effraction cutanée et le risque de cicatrice disgracieuse ou d'un hématome visible. Dans la littérature, cette voie d'administration semble très bien tolérée (23). Botox®, toxine botulique similaire à Xeomin®, possède une AMM dans l'indication du traitement du strabisme par injection intramusculaire par voie conjonctivale.

Schéma d'administration et durée de traitement: injection unique

Les patients présentant un larmoiement bilatéral seront injectés des 2 côtés (par le même produit, déterminé par la randomisation). Pour éviter un biais statistique, il a été décidé,

devant l'interdépendance des 2 yeux, qu'en cas de larmoiement bilatéral, seul l'œil droit serait évalué pour le critère de jugement principal à M1 et secondaire à M4. Les deux yeux seront surveillés de la même façon pour la recherche d'effets indésirables.

Durée de l'étude : D'après la littérature, la durée d'action de la toxine botulique dans cette indication varie de 4 à 11 mois, pour évaluer au mieux cette durée d'efficacité, nous avons décidé de suivre les patients jusqu'au 11ème mois après l'injection (9,11,13,15,18,25).

Conditions de stockage des médicaments expérimentaux : Les flacons de Xeomin® seront conservés, flacon fermé, à une température ne dépassant pas 25°C. Ils seront livrés à la pharmacie de la FOR par le laboratoire Merz. La solution sera reconstituée par l'investigateur-préparateur, quelques minutes avant l'injection.

Procédure d'élimination des flacons, des seringues et matériels utilisés : Toute fraction restante de Xeomin dans les flacons sera inactivée avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium (NaOH 0,1N) par la pharmacie puis les flacons avec la solution inactivée seront jetés dans les futs DASRI. Tous les flacons utilisés vides et les seringues vides seront jetés dans les conteneurs DASRI appropriés. Les flacons non utilisés non reconstitués seront remis à la pharmacie de la FOR.

Recommandations en cas d'incident lors de la manipulation de la toxine botulinique

- Toute projection du produit sera essuyée avec un matériel absorbant imbibé d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) pour la poudre ou bien avec un matériel absorbant sec pour le produit reconstitué.
- Les surfaces contaminées seront nettoyées avec un matériel absorbant, imbibé d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) puis séchées.
- Si le flacon est brisé, on procèdera comme indiqué ci-dessus au ramassage méticuleux des particules de verre et à l'essuyage du produit, en évitant toute coupure cutanée.
- En cas de contact avec la peau, un lavage de la zone touchée sera réalisé avec une solution d'hydroxyde de sodium ou d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) et un rinçage abondant à l'eau.
- En cas de contact avec les yeux, un rinçage abondant avec de l'eau ou avec une solution pour lavage ophtalmique sera réalisé.
- En cas de contact du produit avec une blessure, une coupure ou une piqûre, un rinçage abondant avec de l'eau sera réalisé et les mesures médicales appropriées en fonction de la dose injectée seront prises.

5.3. Résumé des bénéfices et des risques prévisibles et connus

Les bénéfices attendus sont une réduction du larmoiement et une amélioration de la qualité de vie des patients injectés de Xeomin® (14,16).

Les risques prévisibles sont ceux de toute injection. Une douleur locale, une inflammation, des paresthésies, une hypoesthésie, une sensibilité, un gonflement/œdème, un érythème, un saignement et/ou des ecchymoses localisées peuvent ainsi apparaître.

L effet indésirable prévisible principal lié à cette indication retrouvé dans la littérature est le ptôsis temporaire (une à trois semaines) avec une fréquence de 11% (16) dont la plupart sont modérés (1 à 2mm de ptôse). La diplopie temporaire est évoquée dans la littérature mais jamais rapportée parmi les cas reportés décrits. Sa fréquence peut être estimée à moins de 1 patient sur 100 mais plus de 1 patient sur 1 000.

Aucun autre effet secondaire dans cette indication n'est décrit dans la littérature. Mais, il s'agit à chaque fois de petites séries de patients (maximum 46 (16)). Il paraît logique, à plus grande échelle, de retrouver des effets secondaires similaires à ceux décrits par le laboratoire dans l'utilisation de la toxine botulique dans le traitement du blépharospasme, les sites d'injections dans ces 2 indications étant proches. Les voici énumérés :

- les affections du système nerveux : peu fréquentes (moins de 1 patient sur 100 mais plus de 1 patient sur 1 000) avec des paresthésies et des céphalées
- les affections oculaires : fréquentes (moins de 1 patient sur 10 mais plus de 1 patient sur 100) avec la sécheresse oculaire et la kératite et peu fréquentes avec la conjonctivite
- les affections gastrointestinales : peu fréquentes avec la sécheresse buccale
- les affections de la peau et du tissu sous-cutané : peu fréquentes avec le rash cutané
- les affections musculosquelettiques et systémiques : peu fréquentes avec la faiblesse musculaire
- les lésions, intoxications et complications liées aux procédures : peu fréquentes

5.4. Traitements autorisés ou non dans le cadre du protocole

Les patients seront informés (fiche d'information, annexe) et un courrier leur sera remis, le jour de la visite de screening, à l'intention de leurs médecins et de leur pharmacien afin de les informer sur l'étude et sur les médicaments à éviter au cours de l'étude.

Médicaments dont l'utilisation est interdite pendant toute la durée de l'étude :

- injection de toxine botulique hors protocole,
- injection d'anti toxine botulique,
- antibiotique aminoglycosidique,
- spectinomycine,
- amino 4 quinoléine,
- autre myorelaxant,
- tous médicaments à effet anticholinergique.

Médicaments autorisés avec précautions particulières :

- Les traitements anticoagulants et anti-agrégants plaquettaires ne sont pas contre-indiqués lors de l'injection. Il n'est pas nécessaire de les arrêter en prévision de l'injection.
- L'utilisation d'anti-histaminiques et/ou de décongestionnants (sympathicomimétiques) est permise pour traiter une infection des voies respiratoires hautes et les allergies mais doit être évitée dans les 7 jours qui précédent les visites et les appels téléphoniques.
- Aucun collyre ne devra être instillé dans les 6 h qui précédent les visites.

5.5. Méthodes de suivi de l'observance au traitement

Le traitement consistera en une injection unique et les patients seront interrogés à chaque moment du suivi sur l'absence de prise de médicaments interdits pendant l'étude.

6. Critères de jugement

6.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la différence, entre les 2 groupes, des moyennes des différences de scores des patients au test de Schirmer obtenus juste avant l'injection et 1 mois après.

En cas de larmoiement bilatéral, le critère de jugement sera recueilli au niveau de l'œil droit.

Nous avons choisi le test de Schirmer pour évaluer quantitativement la sécrétion lacrymale sur 5 minutes. C'est le seul test disponible pour faire cette évaluation quantitative. Il est utilisé dans toutes les publications sur le sujet. Peu invasif, il consiste à placer l'extrémité arrondie et pliée d'une languette de papier buvard, calibrée de 0 à 30 mm, dans le cul de sac conjonctival inférieur au niveau du tiers temporal de la paupière. Au bout de 5 min, on mesure la partie mouillée du papier qui correspond à la quantité de larmes sécrétées par la glande lacrymale pendant ces 5 min. Ce test sera réalisé sans Oxybuprocaine et lu à 5 min.

Une mesure de 10-15mm dans chaque œil est considérée comme une production lacrymale normale. Pour être inclus dans l'étude, les patients devront présenter un test de Schirmer >15mm à 5min.

6.2. Critères de jugement secondaires

6.2.1 Mesure d'efficacité à 4 mois

Le critère de jugement est la différence, entre les 2 groupes, des moyennes des différences de scores des patients au test de Schirmer obtenus juste avant l'injection et 4 mois après.

En cas de larmoiement bilatéral, le critère de jugement sera recueilli au niveau de l'œil droit.

6.2.2 Scores de qualité de vie

La qualité de vie sera mesurée avec le questionnaire SF36 (annexe). Ce choix d'un questionnaire générique a été dicté par l'absence de questionnaire de qualité de vie spécifique de la pathologie du larmoiement chronique. L'intérêt d'un questionnaire générique est aussi de pouvoir détecter d'éventuels effets non prévus des soins reçus.

Le questionnaire SF36 a fait l'objet d'une procédure de développement et de validation statistique dans plusieurs langues, notamment française (26–28). Il comporte 36 items permettant d'évaluer la qualité de vie à travers 8 concepts distincts.

Les 8 dimensions du questionnaire SF36 :

- Fonction physique (10 items)
- Rôle physique (4 items)
- Douleur corporelle (2 items)
- Santé en général (5 items)
- Santé mentale (5 items)
- Fonction sociale (2 items)
- Rôle émotionnel (3 items)
- Vitalité (4 items).

Deux scores composites résumés peuvent être calculés à partir de la combinaison des scores des 4 dimensions considérées pour la santé physique (fonction physique, rôle physique, douleur corporelle, santé en général) et des 4 dimensions considérées pour la santé mentale (santé mentale, fonction sociale, rôle émotionnel, vitalité). Un score de dimension est calculé si plus de la moitié des items de la dimension sont renseignés. Ces scores varient de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).
On demandera aux patients de remplir ce questionnaire avant l'injection, à M1 et à M4.

6.2.3 Fréquences des symptômes gênants liés au larmoiement

En l'absence de questionnaire validé scientifiquement spécifique au larmoiement, nous avons recherché chez nos patients atteints de cette pathologie, lors d'entretiens ciblés, les plaintes les plus fréquemment évoquées. Nous les avons ensuite classées en 3 dimensions pour écrire un questionnaire adapté que l'on a nommé : BOLAQ (annexe):

- Les symptômes ressentis (10 items)
- Le retentissement sur les activités quotidiennes (4 items)
- Les sentiments générés (2 items)

Un score est calculé si plus de la moitié des items sont renseignés. Ces scores varient de 0 (gêne très importante) à 48 (pas de gêne). Ce questionnaire évalue la gêne occasionnée en évaluant la fréquence des symptômes.

Une dernière question à la fin du questionnaire sans score évalue subjectivement l'amélioration ressentie après l'injection.

On demandera aux patients de remplir ce questionnaire avant l'injection, à M1 et à M4.

6.2.4 Durée d'efficacité des produits

Elle sera mesurée en mois à partir de l'injection du produit : on demandera aux patients injectés d'être attentifs au retour des symptômes du larmoiement. A partir du 5ème mois après l'injection et jusqu'au 11ème mois inclus, un contact téléphonique mensuel à l'initiative de l'investigateur-injecteur recherchera le retour de ces symptômes.

7. Déroulement de l'étude

Toute l'étude se déroulera à la fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild à Paris. Les patients seront recrutés à la FOR dans le service du Dr Galatoire, l'investigateur-coordinateur. Ils seront injectés dans le service d'hôpital de jour de la FOR et les consultations de suivis se dérouleront dans le service de consultations de la FOR.

7.1. Détail des visites

J0 : visite de screening
Les patients consultant pour larmoiement chronique et ayant eu un examen clinique ophtalmologique, s'ils remplissent les critères d'éligibilité, recevront une information détaillée (orale et écrite) et se verront proposer de participer à l'étude (remise d'une fiche d'information, annexe). Un courrier à l'intention de leurs médecins et pharmacien leur sera remis.

J1 : visite d'inclusion et de traitement lors d'une hospitalisation de jour
vérification des critères d'inclusion et de non inclusion (test urinaire de grossesse pour les femmes non ménopausées)
signature du consentement (annexe) par le patient auprès de l'investigateur-coordinateur
réponse aux 2 questionnaires de qualité de vie par le patient (SF36 et BOLAQ)
réalisation du test de Schirmer
randomisation du patient (cf 7.3)
injection du produit par l'investigateur-injecteur, selon le résultat de la randomisation, après une anesthésie locale.

Les patients inclus seront traités selon deux groupes parallèles :
- groupe « intervention » dans lequel les patients bénéficieront d'une injection du produit expérimental (Xeomin®) (24 patients)
- groupe « contrôle » qui recevra une injection de placebo (24 patients)

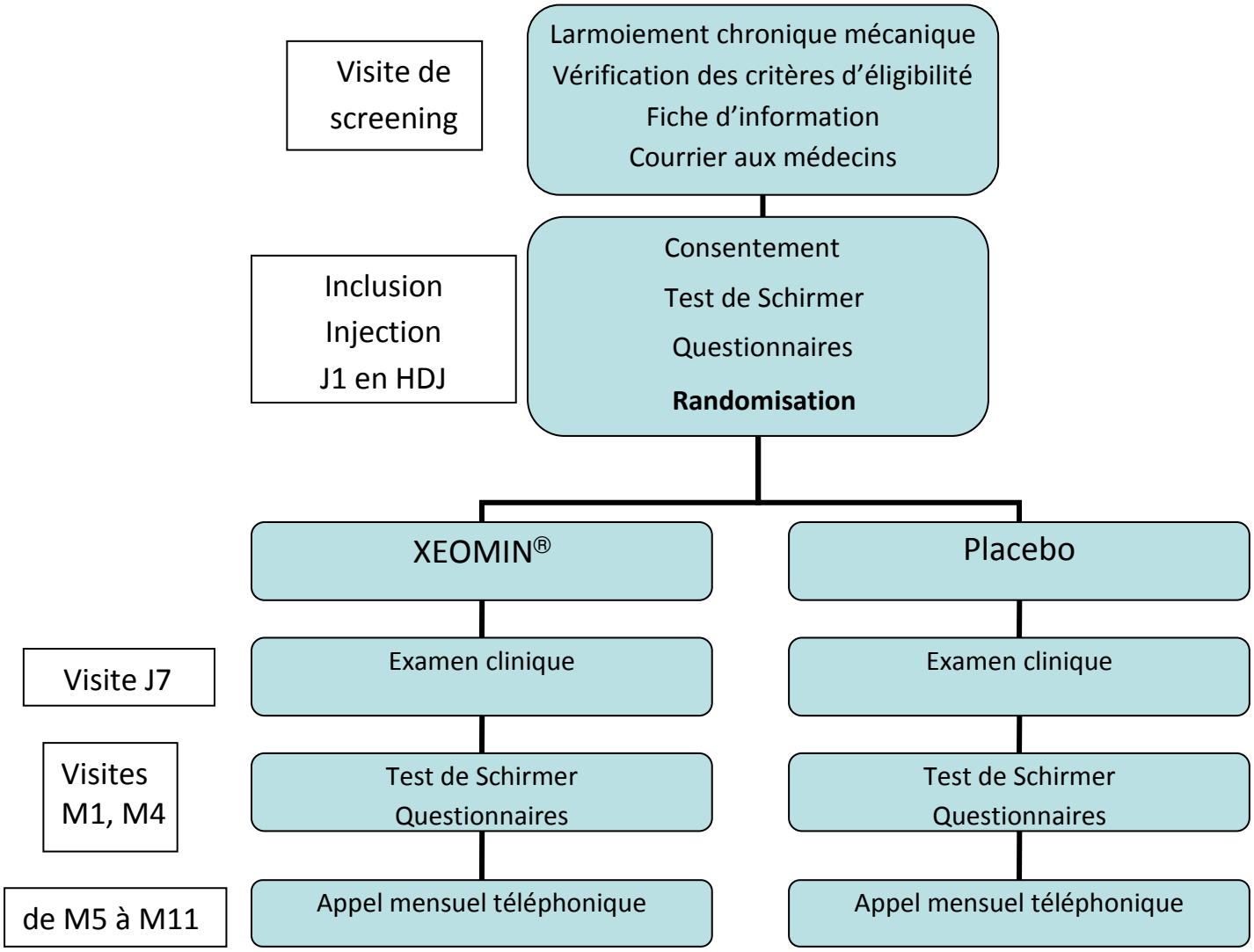
L'investigateur-préparateur préparera le produit en remplissant une seringue à insuline de 0,1cc de la solution à injecter, selon le bras de randomisation : Xeomin® reconstitué ou NaCl. Il ne sera pas en contact avec l'investigateur-injecteur qui administrera le produit, pour respecter le double aveugle.

J7 : visite de suivi réalisée par l'investigateur-injecteur
examen clinique à la recherche de complications précoces de l'injection

M1, M4 : visites de suivi réalisées par l'investigateur-injecteur
examen clinique à la recherche de complications de l'injection
test de Schirmer évaluant l'efficacité du traitement
2 questionnaires de qualité de vie (SF36 et BOLAQ)

M5-M11 : contacts téléphoniques
Les patients seront appelés mensuellement par l'investigateur-injecteur pour rechercher la récidive du larmoiement (permet de déterminer la durée d'efficacité du Xeomin®) et s'assurer de l'absence de complication tardive.

Schéma de l'étude



7.2. Calendrier de l'étude

Durée prévisible des inclusions : 3 mois. Cette période pourra être prolongée si le nombre souhaité d'inclusions n'est pas atteint au bout de 3 mois.

Durée maximale de participation de chaque patient : 11 mois.

Durée totale de l'étude : 14 mois.

L'étude sera présentée aux patients vus en consultation d'ophtalmologie et répondant aux critères d'éligibilité par l'investigateur-coordinateur. Ils recevront une information orale et écrite et un courrier destiné à leurs médecins et pharmacien. S'ils donnent un accord de principe pour participer à l'étude, ils seront convoqués pour une visite d'inclusion : J1.

Lors de cette visite J1, les critères d'inclusion et de non inclusion seront vérifiés (un test de grossesse urinaire sera notamment réalisé chez les femmes non ménopausées) et les patients signeront le consentement auprès de l'investigateur-coordinateur.

L'injection sera réalisée par l'investigateur-injecteur à J1. Ce dernier assurera le suivi : à J7 pour s'assurer de l'absence d'effet indésirable suite à l'injection, à M1 et M4 pour déterminer l'efficacité et la tolérance des traitements, et mensuellement de M5 à M11 par appel téléphonique pour déterminer la durée d'efficacité du traitement.

Les dates de chacune des visites sont imposées par le protocole, une marge de +/- 2 jours pour les visites de J7, M1 et M4, une marge de +/- 7 jours à partir de M5 à M11, ceci en cas d'impossibilité ou pour des raisons pratiques indépendantes.

La participation des patients à cette recherche implique qu'ils ne pourront pas participer à une autre recherche pouvant influer sur les critères de jugement de l'étude. Les patients devront en être informés et avoir donné leur accord selon les règles habituelles. Si le cas se présentait, ils devront en informer l'investigateur-coordinateur qui avisera.

7.3. Mesures prises pour réduire et éviter les biais (tirage au sort, mise en insu)

Les inclusions seront effectuées après vérification des critères d'éligibilité le jour de l'injection par l'investigateur-coordinateur. Après information du patient et signature du formulaire de consentement, la randomisation sera effectuée le jour de l'injection par un système d'attribution aléatoire équilibré.

Procédure de randomisation

La liste de randomisation individuelle sera établie par le biostatisticien de l'étude. La randomisation sera déclenchée pour chaque patient le jour de l'injection, juste avant l'acte.
Le code d'identification du patient de 4 caractères sera attribué à chaque patient.
Le code d'identification du patient de 4 caractères sera constitué dans l'ordre de:
- 2 chiffres correspondant au numéro de randomisation du patient dans l'étude (01 à 48)
- 2 lettres correspondant aux initiales du patient (nom puis prénom).

Une liste de levée d'aveugle (liste de randomisation) sera confiée au promoteur et à l'investigateur-coordinateur.

Procédure de mise en insu

A chaque patient inclus correspondra une enveloppe contenant le type de traitement à préparer (Xeomin® ou placebo). Cette allocation sera effectuée de façon aléatoire selon une

liste de randomisation pré-établie. Le jour de l'injection (J1), l'investigateur-préparateur ouvrira l'enveloppe correspondant au numéro d'inclusion du patient et pourra ainsi préparer la seringue d'injection pour le patient, conformément au groupe de randomisation noté dans l'enveloppe, à l'abri du regard de l'investigateur-injecteur.

Conformément aux bonnes pratiques cliniques, le traitement expérimental et le placebo seront strictement identiques (liquides incolores translucides visuellement indiscernables), l'investigateur-injecteur n'aura donc pas connaissance du traitement attribué aux patients.

Dispositions mises en œuvre en vue du maintien de l'insu et procédures de levée de l'insu, le cas échéant

En vue du maintien de l'insu, l'investigateur-injecteur réalisera les visites de J7, M1, M4 et les appels téléphoniques.

La liste de traitement datée et signée sera en possession de l'investigateur-coordinateur.

La demande de levée d'insu se fera auprès de l'investigateur-coordinateur. Elle pourra se faire à la demande d'un médecin suivant le patient ou de l'investigateur-injecteur en cas de toxicité avec évènement indésirable grave (à déclarer au promoteur), c'est-à-dire quand il sera nécessaire de savoir quel est le produit administré pour adapter les soins à apporter au patient et seulement dans ce cas. Cette levée d'insu sera faite après accord préalable de l'investigateur-coordinateur et du représentant du promoteur.

L'investigateur-injecteur pourra donc être amené à connaître le traitement reçu par le patient si la conduite thérapeutique à suivre le justifie.

La date, l'heure et le motif de la levée d'aveugle seront notés dans le dossier du patient.

Une carte sera remise au patient, le jour de son inclusion dans l'étude, où figureront le numéro de téléphone des urgences ophtalmologiques de la FOR (01 48 03 68 84) à contacter en priorité et les coordonnées de l'investigateur-coordinateur (06 63 06 64 64) qui restera disponible en permanence. Sur cette carte figureront aussi les coordonnées de l'URC, pour les questions logistiques (01 48 03 64 31).

7.4. Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire de participation d'une personne à la recherche

7.4.1 Motifs et description

Le protocole ne prévoit qu'une injection sans réinjection donc il n'existe pas à proprement parler d'arrêt prématuré du traitement.

Les patients peuvent sortir de l'étude s'ils le décident, à tout moment et qu'elle qu'en soit la raison. Tous les cas de sortie d'étude doivent être documentés et l'investigateur-injecteur doit en préciser la raison (ex : non présentation du patient aux visites après rappel, absence de coopération du patient, etc…).

7.4.2 Procédures

➔ Les patients sortis d'essais prématurément ou exclus de la recherche ne seront pas remplacés et ne peuvent être inclus à nouveau dans l'étude. Leurs numéros d'inclusion et de traitement ne doivent pas être réutilisés.

➔ Leurs données continueront à être recueillies par l'investigateur-injecteur sur le rythme de surveillance du protocole. Ce dernier informera l'investigateur-coordinateur de l'état et de l'évolution du patient.

➔ Pour les sujets perdus de vue, le cahier d'observation doit être rempli jusqu'à la dernière visite effectuée. L'investigateur-injecteur s'efforcera de préciser les raisons de la non-présentation du patient à la visite et son état de santé.

8. Evaluation de la sécurité, évènements indésirables

8.1. Description des paramètres d'évaluation de la sécurité

A chaque visite et appel téléphonique, les éléments cliniques de bonne tolérance du produit seront recherchés (cf infra, évènements indésirables attendus).

8.2. Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité

L'investigateur-coordinateur surveillera l'organisation générale et le déroulement de la recherche et en coordonnera les informations. Il déterminera en cours de recherche les éventuelles conduites à tenir dans les cas imprévus, surveillera le déroulement de la recherche en particulier sur le plan de la tolérance et des évènements indésirables. Le recueil des informations sur la sécurité du patient sera effectué de manière systématique à J7, M1, M4 et à chaque appel téléphonique mensuel à partir de M5 jusqu'à M11. L'éventualité de la survenue d'un effet indésirable au-delà de 11 mois après une injection est nulle.

8.3. Procédures d'enregistrement et de notification des évènements indésirables

8.3.1. Définitions

- **Définition d'un évènement indésirable** (EI): on considère comme évènement indésirable toute manifestation nocive non recherchée ou aggravation d'une situation préexistante, survenant chez une personne se prêtant à la recherche biomédicale, qu'elle soit ou non considérée comme liée à l'exposition du traitement de l'étude.
- **Effet indésirable d'un médicament expérimental** : Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.
- **Définition d'un évènement ou effet indésirable grave** (EIG) : Tout évènement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

Un cancer, une grossesse, un surdosage ou un abus médicamenteux seront déclarés comme un événement grave. Une hospitalisation programmée avant le début de l'étude ne sera pas considérée comme évènement grave.

- **Effet indésirable inattendu d'un médicament expérimental** : Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit lorsque le médicament est autorisé, et dans la brochure pour l'investigateur lorsqu'il n'est pas autorisé.
- **Fait nouveau** : Toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du médicament expérimental, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications dans l'administration du médicament expérimental, dans la conduite de la recherche.

8.3.2. Document de référence permettant de définir le caractère attendu d'un EIG

Résumé des caractéristiques du produit : Xeomin®

Liste des effets indésirables attendus

1) liés à la diffusion de la toxine (indépendants du site injecté ou de l'indication) :
   - faiblesse musculaire généralisée, dysphagie, pneumopathie d'inhalation
   - réactions allergiques générales : rash, érythème, prurit, réaction anaphylactique

2) par effet local du traitement
   - ptosis partiel ou complet, transitoire, d'une durée de 1 à 3 semaines, par diffusion au muscle releveur de la paupière supérieure
   - diplopie transitoire par diffusion aux muscles oculomoteurs
   - sécheresse oculaire, photophobie, kératite par excès d'efficacité

3) autres effets secondaires locaux possibles de courte durée liés à l'injection : douleur locale, inflammation, paresthésies, hypoesthésie, sensibilité, gonflement/oedème, érythème, saignement et/ou des ecchymoses localisées

Liste des effets indésirables inattendus

Dans d'autre indication médicale d'utilisation de la toxine botulique, de rares effets indésirables, dont pour certains la causalité n'a pas été prouvée, ont été observés suite à l'injection de toxine botulique: des symptômes pseudo grippaux, une hypersudation, une baisse de l'appétit et de l'audition, des acouphènes, des douleurs articulaires, des troubles cardiaques, une neuropathie périphérique, un glaucome aigu, une crise d'épilepsie, des éruptions psoriasiques.

Tout évènement susceptible d'être lié à la recherche et entraînant :
- le décès de patient (ou mise en jeu de son pronostic vital)
- une incapacité permanente
- une hospitalisation.

8.3.3. Transmission des EIG et des faits nouveaux

Dès que l'investigateur-injecteur prend connaissance d'un EIG ou d'un fait nouveau, il le déclare sans délai à l'investigateur-coordinateur qui préviendra le promoteur en faxant la fiche de déclaration d'EIG (annexe) au service de pharmacovigilance des hôpitaux civils de Lyon.

- S'il s'agit d'un effet grave inattendu (EIGI) ou si c'est un fait nouveau, le promoteur et l'investigateur-coordinateur entrent en contact avec le service de pharmacovigilance des hôpitaux civils de Lyon (HCL) pour rédiger un rapport initial qui sera transmis à l'AFSSAPS, au CPP et à EUDRAVIGILANCE dans les 7 jours en cas de décès sinon dans les 15 jours. Lorsque l'évènement n'est pas résolu à la date d'envoi du fax, l'investigateur-coordinateur est tenu d'envoyer un rapport complémentaire afin de documenter l'évolution ou de réactualiser les données manquantes.
- S'il s'agit d'un effet indésirable grave attendu, il sera colligé en vue de la rédaction des rapports annuels de sécurité.

8.3.4. Transmission des effets indésirables non graves

Tout évènement indésirable non grave suivant la définition précédente observé lors de la recherche et dans ses suites devra être reporté dans le cahier d'observation (annexe) dans la section prévue à cet effet. Un seul évènement doit être reporté par item. L'évènement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif. Tous les éléments cliniques ou para-cliniques permettant de décrire au mieux l'évènement correspondant doivent être reportés. Ceux attendus dans notre étude sont : un ptosis partiel ou complet, une diplopie, une sécheresse oculaire, une photophobie, une kératite, un gonflement de la paupière, une infection localisée.

8.4. Modalités et durée de suivi des personnes après un évènement indésirable

Lorsqu'un évènement indésirable grave persiste, l'investigateur-injecteur suivra le patient jusqu'à ce que l'évènement soit considéré comme résolu, au minimum aux visites prévues dans le cadre du protocole. Les données de suivi seront transmises au coordinateur, au promoteur et au service de pharmacovigilance des HCL. A l'issue de l'étude, les patients continueront à être suivis par l'investigateur-injecteur de façon régulière, selon les modalités correspondant aux bonnes pratiques ophtalmologiques en France.

8.5. Comité de surveillance indépendant

Même si le traitement utilisé dans l'étude, le Xeomin®, est une toxine botulique de type A, médicament largement utilisé dans de nombreux domaines médicaux et autres et qui présente peu d'effets indésirables, un comité de surveillance indépendant a été constitué.

Ce comité est formé du Pr Girard de Paris, du Dr Abadie de Caen et du Dr Maes de Tarbes.

8.6. Rapports de sécurité

Rapports annuels de sécurité : le service de pharmacovigilance des HCL rédigera les rapports annuels de sécurité et les transmettra à l'AFSSAPS, au CPP, à l'investigateur-coordinateur et au promoteur. L'investigateur-coordinateur transmettra au service de pharmacovigilance des HCL toutes les données nécessaires à la rédaction de ce rapport.

Le rapport final sera rédigé par le service de pharmacovigilance des HCL dans un délai d'un an après la fin de l'étude. Tous les investigateurs seront informés des résultats de l'étude. Un résumé sera adressé à l'AFSSAPS par le promoteur.

9. Statistiques

L'analyse statistique sera réalisée par le Service d'Epidémiologie et Evaluation Clinique - Centre d'Epidémiologie Clinique du CHU de NANCY, sous la responsabilité de C Baumann.

9.1. Description des méthodes statistiques prévues

Les caractéristiques des patients à l'inclusion seront exprimées en pourcentage pour les variables catégorielles et par la moyenne ± déviation standard pour les variables continues. Les variables quantitatives seront comparées à l'aide du test t de Student, ou d'un test non-paramétrique si besoin.

Les variables qualitatives seront comparées en utilisant un test du chi-2 de Pearson ou de Fisher, si nécessaire.

Les critères de jugement seront comparés par un test de comparaison de moyennes paramétrique (T Test) si les conditions de normalité de la distribution et d'égalité des variances sont vérifiées, ou par un test de Man-Withney dans le cas contraire. L'analyse d'efficacité sera effectuée en intention de traiter. Nous réaliserons des analyses en sous groupe selon l'âge, le sexe et l'étiologie du larmoiement (obstructif, non obstructif), l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests sera prise en compte par la méthode de Bonferroni. Les analyses seront effectuées sous SAS v9.3.

9.2. Nombre de personnes à inclure dans la recherche, avec sa justification statistique

En l'absence de données de la littérature, nous nous sommes basés sur des observations faites sur un échantillon pilote dont les caractéristiques sont conformes aux critères d'éligibilité de cette étude (différence moyenne des différences entre les 2 groupes au test de Schirmer =5 mm, écart type=3). Deux simulations ont été faites, avec un risque alpha fixé à 5% et une puissance statistique de 90% :

1) variabilité supérieure : si la différence moyenne des différences de scores au test de Schirmer avant-après injection du produit (Xeomin ou placebo) entre les 2 groupes est ≥5 mm, avec un écart type de 5, il faudrait inclure 22 sujets par groupe pour la mettre en évidence.

2) différence réelle inférieure : si la différence moyenne des différences de scores au test de Schirmer avant-après injection du produit (Xeomin ou placebo) entre les 2 groupes est ≤ 3 mm, avec un écart type de 3, il faudrait inclure 22 sujets par groupe pour la mettre en évidence.

Avec une marge de sécurité de 10%, il faudrait inclure 24 patients par groupe, soit 48 au total.

9.3. Degré de signification statistique prévu

Conformément aux règles de bonnes pratiques le seuil de signification statistique est fixé à 5%.

9.4. Critères statistiques d'arrêt de la recherche : sans objet

9.5. Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale

Toute modification apportée au plan d'analyse fera l'objet d'un amendement au protocole et devra être validé par le comité scientifique.

10. Contrôle et assurance de la qualité

Dans cette recherche biomédicale portant sur un médicament, la Fondation Ophtalmologique Rothschild sera promoteur, selon la loi 2004-806 du 9 août 2004.

A ce titre, la Fondation contractera auprès de la SHAM une police d'assurance pour toute la durée de la recherche, garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche), indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur (loi n°2004-806, Art L.1121-10 du CSP).

L'Unité de Recherche Clinique de la Fondation Rothschild se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie au coordinateur.

Le contrôle qualité sera effectué par des Assistants de Recherche Clinique, mandatés par le promoteur. Le monitoring sera réalisé après chaque inclusion et chaque visite de patient, lors de visites de monitoring planifiées avec l'investigateur-injecteur. Il portera sur les données recueillies au cours de l'étude et l'existence du consentement de tous les patients inclus.

A ce titre, les investigateurs s'engagent à mettre à disposition de l'Assistant de Recherche Clinique, lors de ses visites de monitoring :
- les dossiers médicaux des patients
- les cahiers de recueil de données
- les formulaires de consentement des patients inclus.

Ce monitoring permettra d'évaluer :
- la protection des personnes
- la fiabilité des données par rapport aux documents sources
- la conformité de l'essai par rapport au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et à la législation en vigueur en matière de recherches biomédicales.

Au terme de ce contrôle qualité, un rapport de monitoring sera rédigé par l'Assistant de Recherche Clinique.

10.1. Demande d'autorisation auprès de l'AFSSAPS

Pour pouvoir démarrer la recherche, la Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild en tant que promoteur soumettra un dossier de demande d'autorisation auprès de l'AFSSAPS, autorité compétente. L'autorité compétente, définie à l'article L. 1123-12, se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la

sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes.

10.2. Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes

En accord avec l'article L.1123-6 du Code de Santé Publique, le protocole de recherche sera soumis par le promoteur à un Comité de Protection des Personnes. L'avis de ce comité sera notifié à l'autorité compétente par le promoteur avant le démarrage de la recherche.

10.3. Modifications

Le promoteur doit être informé de tout projet de modification du protocole par l'investigateur-coordinateur.

Les modifications devront être qualifiées en substantielles ou non. Une modification substantielle est une modification susceptible, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (modification d'un critère d'inclusion, prolongation d'une durée d'inclusion, participation de nouveaux centres,…).

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle devra faire l'objet par le promoteur d'une demande d'autorisation auprès de l'AFSSAPS et d'une demande d'avis du CPP. Un avis favorable doit être obtenu avant sa mise en œuvre et le cas échéant, un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est recueilli.

Par ailleurs, toute extension de la recherche (modification profonde du schéma thérapeutique ou des populations incluses, prolongation des traitements et ou des actes thérapeutiques non prévus initialement dans le protocole) devra être considérée comme une nouvelle recherche.

10.4. Déclaration CNIL

La loi prévoit que la déclaration du fichier informatisé des données personnelles collectées pour la recherche doit être faite avant le début effectif de la recherche.

Une méthodologie de référence spécifique au traitement de données personnelles opéré dans le cadre des recherches biomédicales définies par la loi 2004-806 du 9 août 2004 car entrant dans le champ des articles L.1121-1 et suivants du Code de Santé Publique a été établie par la CNIL en janvier 2006.

Cette méthodologie permet une procédure de déclaration simplifiée lorsque la nature des données recueillies dans la recherche est compatible avec la liste prévue par la CNIL dans son document de référence.

10.5. Note d'information et consentement éclairé

Le consentement écrit (annexe) doit être recueilli auprès de toute personne se prêtant à la recherche avant la réalisation de tout acte nécessité par la recherche biomédicale.

Les malades inclus seront informés oralement et à l'aide d'un formulaire d'information(annexe), document écrit détaillant le déroulement du protocole. S'ils acceptent

de participer à la recherche, ils devront signer le formulaire de consentement. Ils conservent la possibilité de sortir de l'étude à tout moment sur simple demande de leur part ou de leur médecin traitant, d'un des investigateurs.

10.6. Rapport final de la recherche

Le rapport final de la recherche sera écrit par l'investigateur-injecteur : Dr Langlois. Ce rapport sera validé par l'investigateur-coordinateur. Une fois validé, la version finale sera adressée au promoteur dans les meilleurs délais après la fin effective de la recherche. Un rapport rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente ainsi qu'au CPP dans un délai d'un an, après la fin de la recherche, s'entendant comme la dernière visite de suivi du dernier sujet inclus. Ce délai est rapporté à 90 jours en cas d'arrêt prématuré de la recherche.

10.7. Traitement des données et conservation des documents

Le recueil de données sera effectué par l'investigateur-injecteur sur un cahier d'observation (annexe). Un duplicata papier sera laissé pour archivage dans le service du Dr Galatoire à la fin de l'étude.

Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales doivent être archivés par toutes les parties pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

Cet archivage papier indexé comporte :

- les copies de courrier d'autorisation de l'AFSSAPS et de l'avis obligatoire du CPP,
- les courriers de correspondance avec le promoteur,
- les consentements signés des sujets,
- le cahier d'observation complété et validé de chaque sujet inclus,
- les annexes spécifiques à l'étude,
- le rapport final de l'étude provenant de l'analyse statistique et du contrôle qualité de l'étude (double transmis au promoteur),
- les certificats d'audit éventuels réalisés au cours de la recherche,
- la base de données ayant donné lieu à l'analyse statistique.

Cet archivage sera conservé après la fin de la recherche dans le service d'ophtalmologie du Dr Galatoire à la fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild.

11. Financement de l'étude

Une partie des flacons de Xeomin® seront fournis gratuitement par le laboratoire Merz (10 sur 24). Une convention de recherche clinique sera signée entre le laboratoire Merz et la FOR. Le laboratoire Merz fera un don de 40000€ à la FOR pour la recherche clinique.

12. Règles relatives à la publication

Le patient est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable. Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement et à la rédaction des résultats. Les termes « Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild» apparaîtront dans l'adresse des auteurs.

V - Résumé du protocole

Titre	**Efficacité d'une nouvelle stratégie de traitement du larmoiement chronique mécanique par l'injection de Xeomin® dans la glande lacrymale** BOLA1 Code promoteur *RBMmed_OGE_2011_1 / EudraCT 2011-006248-57*
Objectif principal	Evaluer l'efficacité de l'injection dans la glande lacrymale de 5UI de Xeomin® *versus* placebo, dans le traitement d'un larmoiement chronique à M1.
Objectifs secondaires	Evaluer l'efficacité de l'injection dans la glande lacrymale de 5UI de Xeomin® *versus* placebo, dans le traitement d'un larmoiement chronique à M4. Comparer les scores de qualité de vie et la fréquence de survenue de symptômes cliniques liés au larmoiement entre le groupe Xeomin® et placebo. Evaluer la durée d'efficacité et la tolérance du traitement.
Population étudiée	Patients consultant dans le service du Dr Galatoire (FOR) pour un larmoiement chronique mécanique gênant.
Critères d'inclusion	- âge ≥ 18ans - consultation pour un larmoiement chronique mécanique, obstructif ou fonctionnel, gênant dans les activités de la vie quotidienne, avec une valeur au test de Schirmer > 15mm à 5min - accord de participation et signature du formulaire de consentement éclairé
Critères de non-inclusion	- larmoiement irritatif consécutif à un problème de surface oculaire ou d'inflammation oculaire - traitement par toxine botulique depuis moins de 1 an - présence d'une infection au site d'injection proposé - contre-indication(s) connue(s) à la toxine botulique type A, détaillées dans le protocole - immunisation connue contre un sérotype de toxine botulique - patient présentant des troubles hémorragiques connus - patient cliniquement à risque de glaucome aigu - patient épileptique connu - patiente enceinte ou allaitant ou sans contraception efficace pendant la durée de l'étude - absence d'affiliation à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire de la CMU
Nombre de sujets	24 sujets dans chaque groupe soit 48 sujets au total
Durée de l'étude	14 mois
participation patient	11 mois (consultations à 1 semaine, M1 et M4, entretiens téléphoniques mensuels de M5 à M11)
Méthodologie	Etude prospective, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle
Traitements étudiés	Xeomin® : toxine botulique de type A du laboratoire MERZ sous forme de poudre pour solution injectable. Placebo : NaCl 0,9% 0,1ml correspondant à 5UI de produit actif, sera injecté par voie conjonctivale dans la glande lacrymale.
Examens réalisés	**Visite de screening J0** - vérification des critères d'éligibilité - information du patient **Visite d'inclusion et d'injection J1** - recueil du consentement éclairé signé - test urinaire de grossesse pour les femmes en âge de procréer - test de Schirmer - 2 auto-questionnaires de qualité de vie - randomisation

	- injection du produit de l'étude dans la glande lacrymale par voie conjonctivale **Visites de suivi en consultation J7, M1, M4** examen clinique ophtalmologique, test de Schirmer (M1, M4), 2 auto-questionnaires (M1, M4) **Entretien téléphonique mensuel (M5-M11)**
Critères d'évaluation	**Critère principal** recueilli à M1: - La différence, entre les 2 groupes, des moyennes des différences de scores des patients au test de Schirmer obtenus juste avant l'injection et 1 mois après (évaluation quantitative de la sécrétion lacrymale sur 5 minutes). **Critères secondaires** : - la différence, entre les 2 groupes, des moyennes des différences de scores des patients au test de Schirmer obtenus juste avant l'injection et 4 mois après - durée d'efficacité du traitement (entretien téléphonique mensuel M5- M11) - scores de qualité de vie évalués par le questionnaire SF36 - fréquence de survenue de symptômes cliniques liés au larmoiement - tolérance du traitement

VI - Les références bibliographiques

1. Dutton JJ, Fowler AM. Botulinum Toxin in Ophthalmology. Survey of Ophthalmology. 2007;52(1):13–31.

2. Odderson IR. Axillary hyperhidrosis: treatment with botulinum toxin A. Arch Phys Med Rehabil. 1998;79(3):350–2.

3. Shelley WB, Talanin NY, Shelley ED. Botulinum toxin therapy for palmar hyperhidrosis. J. Am. Acad. Dermatol. 1998;38:227–9.

4. Maalouf T, George J-L. [Surgery of lacrimal secretion]. J Fr Ophtalmol. 2005;28(4):427–31.

5. Boroojerdi B, Ferbert A, Schwarz M, Herath H, Noth J. Botulinum toxin treatment of synkinesia and hyperlacrimation after facial palsy. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1998;65(1):111–4.

6. Riemann R, Pfennigsdorf S, Riemann E, Naumann M. Successful treatment of crocodile tears by injection of botulinum toxin into the lacrimal gland: a case report. Ophthalmology. 1999;106(12):2322–4.

7. Hofmann RJ. Treatment of Frey's syndrome (gustatory sweating) and "crocodile tears" (gustatory epiphora) with purified botulinum toxin. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2000;16(4):289–91.

8. Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Rödel R, Beuche W. [Blocking secretion of exocrine glands in the head-neck area by administration of botulinum toxin A. Therapy of a rare disease picture]. HNO. 2001;49(10):807–13.

9. Montoya FJ, Riddell CE, Caesar R, Hague S. Treatment of gustatory hyperlacrimation (crocodile tears) with injection of botulinum toxin into the lacrimal gland. Eye (Lond). 2002;16(6):705–9.

10. Keegan DJ, Geerling G, Lee JP, Blake G, Collin JR, Plant GT. Botulinum toxin treatment for hyperlacrimation secondary to aberrant regenerated seventh nerve palsy or salivary gland transplantation. Br J Ophthalmol. 2002;86(1):43–6.

11. Barañano DE, Miller NR. Long term efficacy and safety of botulinum toxin A injection for crocodile tears syndrome. Br J Ophthalmol. 2004;88(4):588–9.

12. Kyrmizakis DE, Pangalos A, Papadakis CE, Logothetis J, Maroudias NJ, Helidonis ES. The use of botulinum toxin type A in the treatment of Frey and crocodile tears syndromes. J. Oral Maxillofac. Surg. 2004;62(7):840–4.

13. Nava-Castañeda A, Tovilla-Canales JL, Boullosa V, Tovilla-y-Pomar JL, Monroy-Serrano MH, Tapia-Guerra V, et al. Duration of botulinum toxin effect in the treatment of crocodile tears. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2006;22(6):453–6.

14. Whittaker KW, Matthews BN, Fitt AW, Sandramouli S. The use of botulinum toxin A in the treatment of functional epiphora. Orbit. 2003;22(3):193–8.

15. Tu AH, Chang EL. Botulinum toxin for palliative treatment of epiphora in a patient with canalicular obstruction. Ophthalmology. 2005;112(8):1469–71.

16. Wojno TH. Results of lacrimal gland botulinum toxin injection for epiphora in lacrimal obstruction and gustatory tearing. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2011;27(2):119–21.

17. Erbguth FJ. Historical notes on botulism,Clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. Movement Disorders. 2004;19(S8):S2–S6.

18. Laing TA, Laing ME, O'Sullivan ST. Botulinum toxin for treatment of glandular hypersecretory disorders. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2008;61(9):1024–8.

19. Dressler D. Five-year experience with incobotulinumtoxinA (Xeomin®): the first botulinum toxin drug free of complexing proteins. European Journal of Neurology. 2012;19(3):385–9.

20. Wu KP-H, Ke J-Y, Chen C-Y, Chen C-L, Chou M-Y, Pei Y-C. Botulinum Toxin Type A on Oral Health in Treating Sialorrhea in Children With Cerebral Palsy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Journal of Child Neurology. 2011;26(7):838–43.

21. Lira M, Oliveira MECDR, Franco S. Comparison of the tear film clinical parameters at two different times of the day. Clin Exp Optom. 2011;94(6):557–62.

22. Aranda MA, Herranz A, Del Val J, Bellido S, García-Ruiz P. Botulinum toxin A during pregnancy, still a debate. Eur. J. Neurol. 2012;19(8):81–82.

23. Falzon K, Galea M, Cunniffe G, Logan P. Transconjunctival botulinum toxin offers an effective, safe and repeatable method to treat gustatory lacrimation. Br J Ophthalmol. 2010;94(3):379–80.

24. Kizkin S, Doganay S, Ozisik HI, Ozcan C. Crocodile tears syndrome: botulinum toxin treatment under EMG guidance. Funct. Neurol. 2005;20(1):35–7.

25. Laskawi R. [Botulinum toxin in the head and neck region]. HNO. 2012;60(6):474.

26. Wagner AK, Gandek B, Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, et al. Cross-cultural comparisons of the content of SF-36 translations across 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol. 1998;51(11):925–32.

27. Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. J Clin Epidemiol. 1998;51(11):903–12.

28. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. J Clin Epidemiol. 1998;51(11):1013–23.

VII - Les annexes

1- Circuit du médicament
2- Questionnaires de qualité de vie (SF36, BOLAQ)
3- Formulaire d'engagement scientifique avec monitoring
4- Formulaire de déclaration d'un évènement indésirable grave
5- Formulaire d'information
6- Formulaire de consentement
7- Le cahier d'observation
8- Réponses du CPP
9- Réponses de l'AFSSAPS

ANNEXE 1 CIRCUIT DU MÉDICAMENT

Produits de l'essai

traitement expérimental : Xeomin®

Il s'agit d'un myorelaxant d'action périphérique. La substance active est la toxine botulique de type A de Clostridium botulinum, dont 1 unité correspond à la dose létale 50 du produit reconstitué et injecté par voie intrapéritonéale chez la souris. Les autres composants sont l'albumine humaine et le chlorure de sodium.

5UI de Xeomin® (poudre pour solution injectable) seront injectés dans la partie palpébrale de la glande lacrymale par voie conjonctivale. La présentation sera celle d'une seringue à insuline remplie d'un volume de 0,1cc de Xeomin® reconstitué avec une solution saline à 0,9% correspondant à 5UI de Xeomin®.

placebo : solution saline à 0,9%

Le placebo aura la même présentation que le Xeomin® sous forme d'une seringue à insuline remplie d'un volume de 0,1cc de solution saline à 0,9%.

Voie et schéma d'administration, posologie et durée de traitement

Le Xeomin® 50 UI est conditionné à la vente sous la forme d'une poudre pour solution injectable. La reconstitution du produit se réalise avec 1 millilitre d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% (sérum physiologique). Un flacon de toxine sera utilisé par patient.

Les flacons de Xeomin® seront fournis gratuitement par le laboratoire MERZ.

En fonction de la randomisation, l'investigateur préparateur remplira une seringue
- soit de produit actif : 0,1cc de Xeomin® correspondant à 5 UI de Xeomin®,
- soit de placebo : 0,1cc de chlorure de sodium à 0,9% (sérum physiologique)

Conformément aux bonnes pratiques cliniques, le traitement actif et le placebo sont strictement identiques (liquides incolores translucides visuellement indiscernables), l'investigateur-injecteur n'aura donc pas connaissance du traitement attribué aux patients.

Posologie : 5UI de Xeomin®. Ceci correspond à 0.1 mL de produit. Le même volume de placebo sera injecté aux sujets du bras témoin.

Voie d'administration: La voie d'administration choisie est l'injection dans le lobe palpébral de la glande lacrymale par voie conjonctivale, après une anesthésie locale.

Schéma d'administration et durée de traitement: injection unique

Conditions de stockage des médicaments expérimentaux : Les flacons de Xeomin® seront conservés en air ambiant. Ils seront remis à la pharmacie de la FOR par le laboratoire Merz. La solution sera reconstituée par l'investigateur-préparateur quelques minutes avant l'injection.

Inclusion/randomisation

L'inclusion/randomisation d'un patient dans l'essai sera réalisée par les investigateurs après s'être assuré de la disponibilité des médicaments expérimentaux.

Un identifiant patient sera attribué, correspondant au traitement à administrer.

Prescription

Après inclusion et randomisation, la prescription est rédigée pour une dispensation immédiate, sur une *ordonnance nominative spécifique* de l'essai, suite à la randomisation.

Cette prescription mentionnera l'identifiant patient ainsi que le traitement alloué par la randomisation.

Dispensation

Les dispensations seront réalisées en dotation. Un document *demande de dotation* sera mis à disposition de l'investigateur pour effectuer les demandes de dotation auprès de la PUI.

L'ordonnance originale sera conservée par la PUI et une *photocopie de l'ordonnance sera faite par la PUI à l'attention du service.*

Gestion des stocks – Approvisionnement et réapprovisionnement

L'ensemble des traitements nécessaire sera envoyé en une fois à la Pharmacie.

Suivi de l'administration - gestion des retours à la pharmacie du centre investigateur.

Les boîtes et blisters pleins, vides et entamés dispensés dans le cadre de cet essai, seront retournés par le médecin investigateur à la pharmacie. Une comptabilité des produits sera effectuée par l'ARC de l'étude.

Devenir des médicaments en fin d'essai

Les produits inutilisés seront détruits par la pharmacie de la FOR après comptabilité par l'ARC.

Modalités d'information et de prise en charge en cas de rappel de lot

En cas de rappel de lot, la pharmacie de la FOR sera directement prévenue par le laboratoire.

ANNEXE 2 –

Questionnaire de santé BOLAQ

Date : / /

Numéro de patient :

Initiales Prénom-Nom :

Lors des derniers jours, avez-vous ressenti les symptômes suivants :	Tout le temps	Souvent	De temps en temps	Jamais
Les yeux qui pleurent				
Les yeux embués				
Les yeux humides				

Lors des derniers jours, votre larmoiement vous a imposé :	Tout le temps	Souvent	De temps en temps	Jamais
D'essuyer vos joues				
D'essuyer vos lunettes				
De prendre un mouchoir pour aller quelque part				

Lors des derniers jours, ce larmoiement vous a limité dans vos activités quotidiennes :	Tout le temps	Souvent	De temps en temps	Jamais
De lecture				
De conduite				
De visualisation de la télévision				
De promenade, sortie				

Vous larmoyez	Tout le temps	Souvent	De temps en temps	Jamais
A l'intérieur				
A l'extérieur par temps doux sans vent				
A l'extérieur par temps venté				
A l'extérieur par temps froid				

Votre larmoiement	Tout le temps	Souvent	De temps en temps	Jamais
Vous irrite				
Vous déprime				
Ne joue pas sur votre humeur				

Comment avez-vous été amélioré depuis l'injection	Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Totalement

Questionnaire de santé SF36

Date |__|__| |__|__| |__|__|

Comment répondre

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veuillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

Identification

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : *(entourez la réponse de votre choix)*

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ? *(entourez la réponse de votre choix)*

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
À peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	1	2
c. avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	1	2

5. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances
(entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?
(entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques? *(entourez la réponse de votre choix)*

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

8. Au cours de ces 4 dernières semaines. y a-t-il eu des moments où votre état de santé. physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?
(entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

9. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelque fois	Rarement	Jamais
a. vous vous êtes senti(e) dynamique?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se)?	1	2	3	4	5	6
c. vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e)?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e)?	1	2	3	4	5	6
9. vous vous êtes senti(e) épuisé(e)?	1	2	3	4	5	6
h. vous vous êtes senti(e) heureux(se)?	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e)?	1	2	3	4	5	6

11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :
(entourez la réponse de votre choix , une par ligne)

	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. Je suis en excellent santé	1	2	3	4	5

Veuillez vérifier que vous avez bien fourni une réponse pour chacune des questions. Merci de votre collaboration.

copyright © New England Medical Center Hospitals, Inc., 1993 All rights reserved. (IQOLA SF-36 French (France) Version 1.3 - Version mise en page par le GFEV - Dr Arène - et mise à disposition sur le site du GFEV)

ANNEXE 3 - FORMULAIRE D'ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE AVEC MONITORING

Code de la recherche biomédicale : *RBMmed_OGE_2011_1 / EudraCT 2011-006248-57*

Titre de la recherche : « BOLA1 : Nouvelle stratégie de traitement d'un larmoiement chronique gênant les activités de la vie quotidienne ».
Etude prospective monocentrique randomisée en double aveugle»
Numéro de version et date du protocole remis :

1. L'investigateur déclare diriger et surveiller la réalisation de la recherche biomédicale sus-citée sur son lieu de recherche.
2. L'investigateur est qualifié de par sa formation et son expérience professionnelle pour conduire cette recherche ainsi que le montre le curriculum vitæ daté et signé (avec son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins et son numéro Adeli) qu'il a fourni au promoteur.
3. L'investigateur certifie qu'il s'engage à mener cette recherche selon les Bonnes Pratiques Cliniques et en accord avec la loi du 20 décembre 1988 modifiée par la loi 2004-806 du 9 août 2004, ses décrets et arrêtés d'application.
4. L'investigateur s'engage à respecter les règles d'éthique médicale définies par l'Association médicale mondiale dans la déclaration d'Helsinki en vigueur et les règles de confidentialité.
5. L'investigateur a pris connaissance des pré-requis de cette recherche, du protocole et de ses annexes. Il s'engage notamment au respect du protocole pendant la recherche et à la bonne gestion des produits étudiés le cas échéant.
6. L'investigateur certifie qu'il possède les moyens pour mener à bien la recherche concernée en terme de disponibilité, personnel, recrutement des personnes, plateau technique et environnement.
7. L'investigateur s'engage à obtenir le consentement libre et éclairé de toute personne susceptible de se prêter à la recherche ou de son représentant légal le cas échéant. Celui-ci sera obtenu par lui-même ou ses collaborateurs médecins désignés, après information objective des personnes, remise du formulaire d'information et sera notifié par écrit, si possible après un délai de réflexion de la personne. A la fin de la recherche, l'ensemble des originaux des consentements obtenus sera archivé par le centre et un jeu complémentaire de tous les consentements sera fourni au promoteur sous enveloppe scellée.
8. L'investigateur accepte les visites périodiques des représentants du promoteur le cas échéant. Il mettra à leur disposition l'ensemble des documents source et matériels relatifs à la recherche afin d'assurer le contrôle de qualité des données enregistrées dans le cahier d'observation. L'investigateur s'engage à informer périodiquement le promoteur du nombre des inclusions réalisées sur son lieu de recherche.
9. L'investigateur, ou ses collaborateurs médecins désignés le cas échéant, informeront dans les 48 heures le promoteur, selon les indications du protocole de la recherche, des événements indésirables graves ou fait(s) nouveau(x) qui surviendraient durant la recherche, à l'aide des formulaires remis.
10. L'investigateur accepte le principe d'un contrôle sous forme d'audit du promoteur et/ou d'inspection par les autorités de santé. Il accepte également de répondre dans les meilleurs délais à toute demande d'informations ou de données émanant du promoteur.
11. L'investigateur s'engage à informer le promoteur de toute publication mentionnant la présente recherche et d'y citer la Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild comme promoteur de la recherche. Il s'engage également, si nécessaire, à collaborer à la rédaction du rapport final avec le coordonnateur de la recherche.
12. Le coordinateur est le correspondant référent du promoteur dans chaque centre. Il accepte de former au protocole et de superviser le travail de l'équipe locale dont il a fourni une liste nominative au promoteur.

Nom et signature de l'investigateur:
Date : ...../...../..... tampon du service

ANNEXE 4 : FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (EIG) SUSCEPTIBLE D'ETRE DU A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE SUR UN MEDICAMENT OU PRODUIT ASSIMILE

PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR |__|__| - |__|__| |__|__|__|__| - |__|__|__|__|

Cette fiche doit être retournée dûment complétée par fax : 01 48 03 64 30

A l'attention du Dr Bertram – service de pharmacovigilance des hôpitaux civils de Lyon.

Date de notification :
|__|__| |__|__| |__|__|__|__| **Code de la Recherche : RBMmed_OGE_2011_1 / EudraCT 2011-006248-57**
jj mm aaaa

Déclaration initiale
Titre de la Recherche Biomédicale : « BOLA1 » : Nouvelle stratégie de traitement du larmoiement chronique gênant dans les activités de la vie quotidienne. Etude prospective monocentrique randomisée en double aveugle.

1) Nom et adresse du centre : Fondation Ophtalmologique Rothschild, 25-29 rue Manin, 75019 Paris
Investigateur (Qualité - Nom - Prénom) :_____

2) Identification du patient : Nom : |__|__|__| Prénom : |__|__|
Code d'identification Patient |__|__|__| / |__|__|__| numéro de randomisation (01 à X)
initiales du patient (nom puis prénom).
coté injecté (D ou G)
Sexe : Masculin Féminin
Date de naissance |__|__| |__|__| |__|__|__|__| Age : |__|__| ans
Poids : |__|__|__| kg Taille : |__|__|__| cm
Date d'inclusion : |__|__| |__|__| |__|__|__|__| Date de randomisation : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

3) Evénement indésirable grave :
Décès : oui/non
Mise en jeu du pronostic vital : oui/non
Nécessite une hospitalisation :*Du* |__|__| |__|__| |__|__| *au* |__|__| |__|__| |__|__| *en cours*
Incapacité ou invalidité : oui/non
Autre(s) critère(s) médicalement significatif(s) (préciser) : _____
Antécédents (allergie, insuffisance rénale …) :
_____
_____

4) Description complète de l'événement indésirable (diagnostic retenu, localisation anatomique, critères permettant de considérer l'événement comme grave) :
Intensité : Légère Modérée Sévère
Date de survenue :
|__|__| |__|__| |__|__|__|__| et heure de survenue : |__|__| |__|__|
Jj mm aaaa hh min
Description_____

Délai de survenue après l'injection : _____

5) Médicament(s) expérimental(aux) administré(s) avant la survenue de l'événement indésirable :
Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale : Xeomin
Date de l'injection : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
Indication : larmoiement chronique
Causalité : *1 = Probable 2 = Possible 3 = Non liée 4 = Inconnue* |__|

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale : solution de NaCl 0,9%
Date de l'injection : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
Indication : larmoiement chronique
Causalité : *1 = Probable 2 = Possible 3 = Non liée 4 = Inconnue* |__|

6) Médicament(s) concomitant(s) à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement indésirable :
Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale :
Voie Dose/24h :

Date de début |__|__| |__|__| |__|__|__|__| En cours : OUI/NON Date de fin : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
Indication
Causalité *1 = Probable 2 = Possible 3 = Non liée 4 = Inconnue* |__|

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale :
Voie Dose/24h :
Date de début |__|__| |__|__| |__|__|__|__| En cours : OUI/NON Date de fin : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
Indication
Causalité *1 = Probable 2 = Possible 3 = Non liée 4 = Inconnue* |__|

7) Evolution (indiquez si des mesures symptomatiques ont été prises : non oui *Si oui, préciser*) :
_____
_____

8) Date de disparition : |__|__| |__|__| |__|__|__|__| (jj mm aaaa) et heure de disparition : |__|__| |__|__| (hh min)

9) Autre(s) étiologie(s) envisagée(s) : non oui *Si oui, préciser :*
_____
_____

10) Examen(s) complémentaire(s) réalisé(s) : non oui *Si oui, préciser date, nature et résultats :*
_____
_____

11) Traitements de la Recherche Biomédicale :
Levée d'insu : non/oui/non applicable date : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
Résultat de la levée d'insu : _____
Ré-administration du (des) médicament(s) : non/oui/non applicable date : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
Si oui, le(s)quel(s) : _____

Récidive après ré-administration : non / oui / non applicable date : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

12) Selon l'investigateur, l'événement indésirable grave semble plutôt lié :
au(x) médicament(s) de la recherche : le(s)quel(s) : _____
à une maladie intercurrente : la(les)quelle(s) : _____
au(x) médicament(s) concomitant(s) : le(s)quel(s) : _____
à la progression de la maladie : _____
aux procédures de la recherche biomédicale autre : _____

Date : |__|__| |__|__| |__|__| **Tampon du service : Nom : _____ Signature :**

PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR

Numéro d'identification de l'événement : **EV I__I__I__I**

Date de réception par le promoteur : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

Date de ce rapport : |__|__| |__|__| |__|__|__|__| initial suivi n° |__|__|

Selon le promoteur, l'événement indésirable semble plutôt lié :
au(x) médicament(s) de la recherche : le(s)quel(s) : _____
à une maladie intercurrente : la(les)quelle(s)
au(x) médicament(s) concomitant(s) : le(s)quel(s) : _____
à la progression de la maladie : oui/non
aux procédures de la recherche biomédicale autre :_____

Si selon le promoteur, l'événement semble plutôt lié au médicament :
L'événement indésirable grave est attendu : oui/non
L'événement indésirable grave est inattendu : oui/non

Commentaires du promoteur:
_____
_____
_____

Nom et qualité du représentant du promoteur : **Signature :**

ANNEXE 5 :

NOTICE D'INFORMATION

Vous êtes invité(e) à participer à un projet de recherche médicale intitulé

« Efficacité d'une nouvelle stratégie de traitement du larmoiement chronique mécanique par l'injection de XEOMIN® (toxine botulique de type A) dans la glande lacrymale.»

Avant d'accepter d'y participer, il est important que vous preniez le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.
Le présent document vous renseigne sur les modalités de ce projet de recherche.
S'il y a des mots que vous ne comprenez pas, n'hésitez pas à poser des questions.
Pour participer à cette recherche, vous devez être affilié(e) à un régime de sécurité sociale.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Paris IV _____ le _____ et l'autorisation de l'Autorité Compétente le _____.

Elle est soumise aux dispositions des articles L 1111-7 et suivants ainsi que des articles R 1121-1 et suivants du code de la Santé Publique.

La Fondation Rothschild, promoteur de cette recherche, a contracté une assurance conformément à la loi, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant.

Quel est l'objet de cette étude ?

La toxine botulique est une toxine sécrétée par le Clostridium botulinum, la bactérie responsable du botulisme. Elle est utilisée depuis plusieurs années en ophtalmologie, neurologie et dermatologie. Il s'agit d'une protéine qui diminue la contraction des muscles et la sécrétion des glandes en agissant au niveau de la jonction entre le nerf et le muscle, entre le nerf et la glande. Une toxine botulique comparable à celle que l'on va utiliser dans notre étude, a déjà, parmi d'autres, une autorisation de mise sur le marché pour l'hyperhydrose axillaire (hypersudation), et une étude récente montre l'efficacité de cette même toxine dans

le traitement de l'hypersalivation. Il n'existe pas encore d'autorisation de mise sur le marché de la toxine botulique dans le traitement du larmoiement excessif faute d'étude scientifique randomisée. Des observations de série de patients améliorés par une injection de toxine botulique dans la glande lacrymale sont rapportées dans la littérature médicale laissant présumer de l'efficacité et de la bonne tolérance clinque de ce traitement. (The use of botulinum toxin A in the treatment of functional epiphora, Karl W. Whittaker, Orbit – 2003, Vol. 22,No. 3, pp. 193–198)

Quel est le but de cette étude ?

Le larmoiement mécanique est un motif de consultation extrêmement fréquent dans notre pratique journalière d'ophtalmologiste (30% des consultants d'un service spécialisé comme le notre). Il est causé soit par un défaut d'évacuation en raison d'une sténose des voies lacrymonasales ou d'une malposition palpébrale, soit par un excès de production de larmes. Il est à bien différencié du larmoiement irritatif qui est secondaire à un problème de surface oculaire et à mauvaise qualité des larmes. Dans notre étude, nous nous intéressons qu'aux larmoiements mécaniques soit par défaut d'évacuation soit par excès de production.

A ce jour, il n'existe pas de traitement pleinement satisfaisant du larmoiement chronique mécanique soit trop lourd lors des défauts d'évacuation des larmes (chirurgie), soit carrément inexistant pour les larmoiements à voies lacrymonasales perméables et les hypersécrétions lacrymales.

L'intérêt de cette étude serait donc de mettre en évidence l'efficacité d'une injection dans la glande lacrymale de toxine botulique dans le traitement de ces larmoiements mécaniques comparée à l'injection d'un placebo : sérum physiologique.

Traitement

Les injections sont réalisées dans le service d'hôpital de jour de la fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild à Paris.

Les injections sont faites dans la glande lacrymale, c'est-à-dire par voie conjonctivale en retournant la paupière supérieure, au cours d'une séance qui dure quelques minutes, en hôpital de jour et avec une anesthésie locale par collyre. L'injection est peu douloureuse.

Les volontaires peuvent être admis dans l'étude dès lors qu'ils présentent un larmoiement chronique mécanique avec un test de Schirmer supérieur à 15mm, servant à objectivé leur larmoiement.

Les patients seront repartis par le hasard, en deux groupes de patients : un groupe injecté avec la toxine botulique et l'autre groupe injecté par le placebo (sérum salé). La durée de

l'étude est évaluée à 9 mois et nécessite la participation de 48 volontaires. Elle comprendra une injection, une visite à 7jours, un mois et 4 mois puis à un appel téléphonique mensuel du 5ème mois au 11ème mois

Quels examens va t-on vous faire ?

Après présélection, si vous êtes volontaire, vous serez suivi au sein du service d'ophtalmologie du Dr Galatoire à la fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild pendant les 9 mois qui suivent l'injection

- Vous serez injecté par le Dr Langlois en hôpital de jour à la fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, juste avant l'injection nous vous réaliserons un test de Schirmer (petite languette graduée de papier buvard que nous plaçons au niveau de votre paupière inférieure pendant 5mn pour évaluer votre sécrétion lacrymale) et nous vous demanderons de bien vouloir remplir 2 questionnaires évaluant le retentissement de votre larmoiement sur votre qualité de vie.

- Vous serez ensuite revu en consultation à 7 jours, 1 mois et 4 mois par le Dr Langlois, où l'on vous examinera cliniquement, réalisera le test de Schirmer et on vous redemandera de remplir les 2 questionnaires

- Vous serez ensuite appelé mensuellement par le Dr Langlois du 5ème au 11ème mois pour évaluer la durée de l'efficacité de l'injection.

Les contraintes :

- Vous devez respecter les différents rendez vous et qui seront effectuer dans le service d'ophtalmologie du Dr Galatoire.
- Votre participation à l'étude est à titre gracieux c'est à dire gratuite : vous ne recevrez ni argent ni tout autre forme de compensation.
- Votre participation à une autre étude de recherche médicale devra être soumise à l'accord du Dr Galatoire.

Les effets indésirables :

Des effets indésirables peuvent apparaître après une injection mal ciblée de neurotoxine botulinique de type A entraînant une paralysie temporaire des muscles voisins. De fortes doses peuvent provoquer une paralysie des muscles à distance du site d'injection. Généralement, les effets indésirables se manifestent au cours de la première semaine suivant le traitement et sont de nature transitoire (une à trois semaines).

Comme après toute injection, une douleur locale, une inflammation, des paresthésies, une hypoesthésie, une sensibilité, un gonflement/oedème, un érythème, un saignement et/ou des ecchymoses localisées peuvent apparaître.

L effet indésirable prévisible principal lié à cette indication retrouvé dans la littérature est la chute de la paupière supérieure temporaire (une à trois semaines) avec une fréquence de 11% dont la plupart sont modérées (1 à 2mm de ptôse). La diplopie temporaire est évoquée dans la littérature mais jamais rapportée parmi les cases report décrits. Sa fréquence peut être estimée à moins de 1 patient sur 100 mais plus de 1 patient sur 1 000.

Aucun autre effet secondaire dans cette indication n'est décrit dans la littérature.

Mais, il s'agit à chaque fois de petites séries de patients (maximum 46), donc il parait logique, à plus grande échelle, de retrouver des effets secondaires similaires à ceux décrits par le laboratoire dans l'utilisation de les injections de toxine perioculaires.

Affections du système nerveux
Peu fréquent (Moins de 1 patient sur 100 mais plus de 1 patient sur 1 000): paresthésie (sensation de fourmillement ou d'engourdissement), céphalées (maux de tête)

Affections oculaires
Fréquent (Moins de 1 patient sur 10 mais plus de 1 patient sur 100): sécheresse oculaire, kératite (inflammation de la cornée)
Peu fréquent : conjonctivite

Affections gastrointestinales :
Peu fréquent : sécheresse buccale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Peu fréquent : rash cutané (apparition de taches sur la peau)

Affections musculosquelettiques et systémiques
Peu fréquent faiblesse musculaire

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :
Peu fréquent : lésion

Dans d'autre indication médicale d'utilisation de la toxine botulique, de rares cas dont pour certains la causalité n' a pas été prouvé, il a été observé suite à l'injection de toxine botulique: des symptômes pseudo grippaux, des troubles de la déglutition se compliquant d'une pneumopathie, des troubles de la déglutition, une hypersudation, une baisse de l'appétit et de l'audition, des acouphènes, des douleurs articulaires, des troubles cardiaques, une neuropathie périphérique, un glaucome aigu, une crise d'épilepsie, des éruptions psoriasiques.

Les symptômes qui doivent vous alerter et vous faire consulter un service d'urgence sont:
Des difficultés à respirer, à déglutir ou à parler
Des gonflements de la face et de la gorge, des sifflements,
Des sensations d'évanouissement, de respiration courte

<u>Précautions à prendre</u>
Certains médicaments sont contre indiqués pendant la durée de l'étude (cf courrier à votre médecin traitant et à votre pharmacien)
Aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines : la toxine botulique est susceptible d'induire une fatigue, une faiblesse musculaire, des vertiges ou des troubles de la vision pouvant affecter la conduite. Par conséquent, vous devez éviter de conduire ou d'utiliser des machines tant que vous n'avez pas retrouvé vos facultés.

Quels sont les résultats attendus de cette étude ?

Si la toxine botulique s'avère être plus efficace que le placebo, avec un bénéfice en terme de réduction du larmoiement et de la gène occasionnée, il paraîtrait légitime de proposer ce traitement présentant un larmoiement chronique mécanique.

Les données vous concernant recueillies à l'occasion de cette recherche seront entièrement anonymes. Elles pourront faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche. Votre droit d'accès et de rectification prévu par la loi « Informatique et Liberté » s'exerce à tout moment auprès des responsables de l'étude. Les données de santé à caractère personnel peuvent vous être communiquées, selon votre choix, directement ou par l'intermédiaire d'un médecin que vous désignerez à cet effet.

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités sanitaires habilitées.

A l'issue de la recherche, vous serez informé de ses résultats globaux sur simple demande auprès du Dr Galatoire.

Vous pouvez à tout moment demander des informations au Dr Galatoire, au numéro de téléphone suivant : 01 48 03 68 96.

Votre participation à cette recherche est volontaire. Vous avez le droit de refuser d'y participer ou de vous en retirer en tout temps.

Vous gardez même après avoir signé l'attestation de consentement, le droit d'interrompre à tout moment votre participation à l'étude, sans avoir à vous justifier.

Votre décision de cesser votre participation ne vous causera aucun préjudice et vous bénéficierez de la prise en charge adaptée à votre cas.

Votre consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche et leurs responsabilités. Vous conserverez tous vos droits garantis par la loi.

Si vous acceptez de participer, il vous sera demandé de dater et signer le consentement et d'en conserver le double.

ANNEXE 6 :

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

POUR UNE PERSONNE MAJEURE PARTICIPANT À UNE RECHERCHE BIOMÉDICALE

- Le Dr. (Nom)_____(Prénom) _____, médecin investigateur, m'a proposé de participer à la recherche biomédicale intitulée

« Efficacité d'une nouvelle stratégie de traitement du larmoiement chronique mécanique par l'injection de XEOMIN® (toxine botulique de type A) dans la glande lacrymale.»

- Après avoir reçu oralement et par écrit toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt de cette étude, ses contraintes et ses risques éventuels, ainsi que ce qui me sera demandé de faire dans le cadre de ma participation.

- Après avoir pu poser les questions que je souhaitais à propos de cette étude et de ses implications sur ma prise en charge et obtenu des réponses.

- Je sais que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à cette recherche et cela quelles que soient mes raisons et sans supporter aucune responsabilité. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec le médecin investigateur qui me proposera, si besoin, une autre prise en charge.

- Les données me concernant à l'occasion de cette étude pourraient faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche.

- Le Comité de Protection des personnes Paris a émis un avis favorable à la mise en œuvre de cette recherche le _____ et l'Autorité compétente a donné son autorisation le _____.

- Mon droit d'accès et de rectification prévu par la loi « Informatique et Libertés » peut s'exercer à tout moment auprès des responsables de l'étude. Les données de santé à caractère personnel peuvent m'être communiquées, selon mon choix, directement ou par l'intermédiaire d'un médecin que je désignerai à cet effet, dans le respect des dispositions de l'article L.1111-7 du code de la santé publique et suivants.

- Je peux à tout moment demander toute information complémentaire au Dr Galatoire, au numéro de téléphone suivant : 01 48 03 68 97.

- A l'issue de la recherche, vous serez informé de ses résultats globaux sur simple demande auprès du Dr Galatoire.

- La Fondation ophtalmologique Adolphe Rothschild, promoteur de cet essai, a contracté une assurance conformément à la loi.

- Je suis affilié(e) à un régime de sécurité sociale.

1 Je donne mon accord pour participer à cette étude

2 Ma signature atteste que j'ai clairement compris les renseignements concernant ma participation à ce projet de recherche.

L'investigateur :	**Personne donnant le consentement :**
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :
Date :	Date :
Signature :	Signature :

Feuillet blanc à conserver par l'investigateur – Feuillet bleu à joindre au prélèvement
Feuillet jaune à conserver par le patient

ANNEXE 7 :

Etude de l'efficacité d'une nouvelle stratégie

de traitement du larmoiement chronique mécanique

par injection de Xeomin® (toxine botulique de type A)

dans la glande lacrymale

CAHIER D'OBSERVATION

INITIALES DU PATIENT (*): |_|_|_|

(*) 1ère lettre PRENOM -Tiret -1ère lettre NOM

Exemple : Jean Dupont : J-D

Jean-Paul Dupont : JPD

N° PATIENT de RANDOMISATION

|_|_|_|

Investigateur principal : Dr GALATOIRE Olivier

Chef de service de pathologie et chirurgie orbito-lacrymo-palpébrale

Fondation Ophtalmologique Rothschild (FOR)

25-29 rue Manin, 75019 Paris

Tel : 01 48 03 68 97, Fax 01 48 03 68 68, mail ogalatoire@yahoo.fr

Promoteur : Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild

25-29 rue Manin, 75019 Paris

Tel : 01 48 03 64 31

ADRESSES UTILES

Investigateur principal : **Dr GALATOIRE Olivier**

Chef de service de pathologie et chirurgie orbito-lacrymo-palpébrale
Fondation Ophtalmologique Rothschild (FOR)
25-29 rue Manin, 75019 Paris
Tel : 01 48 03 68 97, Fax 01 48 03 68 68
ogalatoire@yahoo.fr

Chef de service de l'URC de la FOR : Dr SALOMON Laurence

25-29 rue Manin, 75019 Paris
Tel :01 48 03 64 31
lsalomon@fo-rothschild.fr

Laboratoire MERZ: Mr DA SILVA François

Directeur division Hôpital, MERZ pharma France
101 Avenue François Arago
92017 Nanterre Cedex
francois.dasilva@merz.com

Pharmacie: Dr HENRY-BEAUGRAND Christine

Chef de service de la pharmacie de la Fondation Rothschild
chenrybeaugrand@fo-rothschild.fr

CALENDRIERS DES ÉVALUATIONS

Visites	V1 = inclusion injection	V2=1semaine	V3=1mois	V4=4mois	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11
Antécédents médicaux et chirurgicaux	×										
Critères d'inclusion et d'exclusion	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Evaluation de la tolérance clinique		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
traitements associés	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Maladies associées	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

Modalités de remplissage des cahiers d'observation

Pour des raisons techniques, veuillez écrire de façon lisible en utilisant un stylo bille noire.

1. Pour les dates, toujours suivre la séquence : | j | j | | m | m | | a | a | a | a |
2. Pour des valeurs numériques, inscrire un chiffre par case et cadrer à droite : | | | | | | | | 0 | 4 | 0 |
3. Cocher les cases avec une croix : | X |
4. Si une donnée a été inscrite par erreur, veuillez barrer la mauvaise réponse d'un seul trait de manière à la laisser lisible, inscrire la réponse correcte en marge, parapher et dater la correction :

   | ~~0~~ | ~~2~~ | | 1 | 3 | 23/07/2004

5. Utiliser le système horaire de 24 heures : | 1 | 4 | H | 2 | 5 |
6. Pour les valeurs définitivement manquantes, écrire ND (pour No Data) dans les cases | | | | N | D |
7. Monogramme = première lettre du prénom + première lettre du nom séparées par un tiret

   | J | - | B |

   ou pour les prénoms composés : premières lettres des prénoms (sans tiret) première lettre du nom.

   | J | P | B |

RAPPEL SUR LES EVENEMENTS INDESIRABLES (GRAVES OU NON GRAVES)

TOUS LES EVÉNEMENTS INDÉSIRABLES (GRAVES OU NON GRAVES) QUI APPARAISSENT DÈS LA SIGNATURE DU CONSENTEMENT DE LA PERSONNE SE PRÊTANT À LA RECHERCHE ET JUSQU'À LA FIN DE LA PARTICIPATION DE CETTE DERNIÈRE À LA RECHERCHE DOIVENT ÊTRE ENREGISTRÉS QU'ILS AIENT UN LIEN DE CAUSALITÉ OU NON AVEC LE PRODUIT EXPÉRIMENTÉ OU L'ESSAI EN COURS ET QU'ILS SOIENT ATTENDUS OU INATTENDUS.

Définitions

Evénement indésirable :

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au(x) médicament(s) expérimental (aux) ou au(x) dispositif(s) médical (aux) sur le(s)quel(s) porte cette recherche.

Evénement indésirable grave (EIG)

Un événement grave est un événement :

- dont l'évolution est fatale,
- ou qui est met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- ou qui entraîne une incapacité ou un handicap important ou durable,
- ou qui provoque une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
- ou qui a pour conséquence une anomalie ou une malformation congénitale
- ou tout autre événement ne répondant pas aux qualifications énumérées ci-dessus, mais pouvant être considéré comme « potentiellement grave » notamment certaines anomalies biologiques
- ou événement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur
- ou encore un événement nécessitant une intervention médicale pour prévenir l'évolution vers un des états précités.

Par exemple, ces événements peuvent être, par exemple, un traitement intensif aux urgences hospitalières ou au domicile du participant à la recherche pour un bronchospasme allergique, une crise convulsive ou des troubles de la coagulation.

L'expression " mettre la vie en danger" est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'événement indésirable, et ce, indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative.

Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité : « hospitalisation/prolongation d'hospitalisation » comme :

- *admission pour raisons sociale ou administrative*
- *hospitalisation prédéfinie par le protocole*
- *hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche*
- *passage en hôpital de jour*

En cas de survenue d'Evénement Indésirable Grave, le bordereau de déclaration (en annexe) doit être faxé au secteur Promotion de la Délégation à la Recherche Clinique (04-72-11-51-90) dans les 24 heures.

LISTE DES TRAITEMENTS NON AUTORISÉS

Il peut être important selon les études de donner une liste des traitements non autorisés (DCI et nom commercial) afin de renforcer la sécurité du patient et de manière à éviter toute déviation du protocole pouvant entraîner une sortie d'étude.

Nom commercial	Dénomination Commune Internationale	Voie d'administration
BOTOX®	Botox	Injectable
DYSPORT®	Dysport	Injectable
GENTALLINE®	Gentamicine	Injectable, collyre
GENTAMICINE CHAUVIN®	Gentamicine	Pommade ophtalmique
GENTAMICINE DAKOTA®	Gentamicine	Injectable
GENTAMICINE PANPHARMA®	Gentamicine	Injectable
AMIKACINE AGUETTANT®	Amikacine	Injectable
AMIKACINE DAKOTA®	Amikacine	Injectable
AMIKACINE MERCK®	Amikacine	Injectable
AMIKLIN®	Amikacine	Injectable
AMIKACINE COOPER®	Amikacine	Injectable
AMIKACINE PANPHARMA®	Amikacine	Injectable
BACTEOMYCINE® (France),	Néomycine	Pommade
NEOMYCINE DIAMANT®	Néomycine	Collyre
NETROMYCINE ®	Nétilmicine	Injectable
STREPTOMYCINE PANPHARMA ®	Streptomycine	Injectable
NEBCINE®	Tobramycine	Injectable
TOBRAMYCINE MERCK®	Tobramycine	Injectable

TOBREX®	Tobramycine	Pommade, collyre
CHLOROQUINE®	Amino 4 quinoléine	Orale
AMIODAQUINE®	Amino 4 quinoléine	Orale
QUININE®	Amino 4 quinoléine	Orale
MYOLASTAN®	Tétrazépam	Orale
MIOREL®	Thiocolchicoside	Orale
COLTRAMYL®	Thiocolchicoside	Orale
MYOPLEGE®	Thiocolchicoside	Orale
ELAVIL®	Amitriptyline	Orale
TRYPTANOL®	Amitriptyline	Orale
LAROXYL®	Amitriptyline	Orale
TREPILINE®	Amitriptyline	Orale
TRYPTIZOL®	Amitriptyline	Orale
ELATROL®	Amitriptyline	Orale
ENDEP®	Amitriptyline	Orale
LARGACTIL®	Chlorpromazine	Orale, rectale, injectable
ANAFRANIL®	Clomipramine	Orale
EMSELEX®	Darifenacin	Orale
NORPRAMIN®	Desipramine	Orale
BENTYLOL®	Dicyclomine	Orale
LOMIN C®	Dicyclomine	Orale
G-SPASMEOL®	Dicyclomine	Orale
MENOSPASME®	Dicyclomine	Orale
SPASMOBAN®	Dicyclomine	Orale
QUITAXON®	Doxepine	Orale

URISPAS®	Flavoxate	Orale
ATARAX®	Hydroxyzine	Orale,Injectable
TOFRANIL®.	Imipramine	Orale
AGYRAX®	Meclizine	Orale
SENSOVAL®	Nortryptyline	Orale
AVENTYL®	Nortryptyline	Orale
PAMELOR®	Nortryptyline	Orale
NORPRESS®	Nortryptyline	Orale
ALLEGRON®	Nortryptyline	Orale
NORTRILEN®	Nortryptyline	Orale
NORITREN®	Nortryptyline	Orale
DISIPAL®	Orphenadrine	Orale, Injectable
NORFLEX®	Orphenadrine	Orale, Injectable
DITROPAN®	Oxybutynin	Orale
PAXIL®	Paroxétine	Orale
DEROAT®	Paroxétine	Orale
SEROXAT®	Paroxétine	Orale
KEMADRIN®	Procyclidine	Orale
PROCYCLID®	Procyclidine	Orale
TRILIFON®	Perphenazine	Orale
PHENERGAN®	Promethazine	Orale
MELLERIL®	Thiorizadine	Orale
DETRUSITOL®	Tolterodine	Orale
TERFLUZINE®	Trifluoperazine	Orale
ARTANE®	Trihexyphenidyl	Orale

VISITE D'INCLUSION

Déroulement

1. Explication de la recherche au patient avec présentation du formulaire d'information si non fait précédemment
2. Recueil du consentement écrit du patient en deux exemplaires originaux, l'un est remis au patient, l'autre est conservé dans le dossier médical. Noter la participation du patient à l'étude dans son dossier médical.
3. Vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion
4. Compléter la liste d'identification (dans le classeur investigateur)
5. Compléter le tableau des inclusions (dans le classeur investigateur)
6. Remplir les pages correspondant à la visite
7. Programmer la date de la visite suivante

SIGNATURE

Cette page doit être signée par l'investigateur principal du centre

Je soussigné, _____ (titre, prénom, nom)

Certifie que les données recueillies dans ce cahier d'observation sont exactes et que les corrections ont été faites conformément aux données du dossier médical.

Fait à

Le :

Signature

VISITE D'INCLUSION

Date de la visite: |__|__| |__|__| |__|__|__|__| (jj/mm/aaaa)

Date de signature du consentement: |__|__| |__|__| |__|__|__|__| (jj/mm/aaaa)

ELIGIBILITE

Critères d'inclusion			
N°		OUI	NON
01	âge ≥ 18ans	☐	☐
02	consultation pour un larmoiement chronique mécanique, obstructif ou fonctionnel, gênant dans les activités de la vie quotidienne, avec une valeur au test de Schirmer > 15mm à 5mn	☐	☐
03	accord de participation et signature du formulaire de consentement éclairé	☐	☐

SI L'UNE DES REPONSES EST NON, LE PATIENT NE PEUT PAS ETRE INCLUS DANS L'ETUDE

Critères d'exclusion			
N°		OUI	NON
01	larmoiement irritatif consécutif à un problème de surface oculaire ou d'inflammation oculaire	☐	☐
02	traitement par toxine botulique depuis moins de 1 an	☐	☐
03	présence d'une infection au site d'injection proposé	☐	☐
04	contre-indication(s) connue(s) à la toxine botulique type A	☐	☐
05	immunisation connue contre un sérotype de toxine botulique	☐	☐
06	patient présentant des troubles hémorragiques connus	☐	☐
07	patient cliniquement à risque de glaucome aigu	☐	☐
08	patient épileptique connu	☐	☐
09	patiente enceinte ou allaitant ou sans contraception efficace pendant la durée de l'étude	☐	☐
10	absence d'affiliation à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire de la CMU	☐	☐
11	Prise de traitement contre indiqué pendant l'étude	☐	☐

SI L'UNE DES REPONSES EST OUI, LE PATIENT NE PEUT PAS ETRE INCLUS DANS L'ETUDE

A l'issue de la visite d'inclusion, le patient est-il incluable dans l'essai ? Oui ☐ Non ☐

Si **NON**, remplir directement la page sortie d'étude et informer le promoteur.

DEMOGRAPHIE ET EXAMEN CLINIQUE

Initiales patient: |__|__|__|
(1ère lettre du prénom + première lettre du nom séparées par un tiret ou pour les prénoms composés : 1ères lettres des prénoms (sans tiret) première lettre du nom)

Date de naissance : |__|__| |__|__| |__|__|__|__| (jj/mm/aaaa) Age : |__|__|
Sexe : F ☐ M ☐
Taille : |__|__|__| cm Poids : |__|__|__| kg

HISTOIRE DE LA PATHOLOGIE

Date de début du larmoiement: |__|__| |__|__| |__|__|__|__| (jj/mm/aaaa)

Coté du larmoiement : Droit ☐ Gauche ☐

Evénement(s) déclenchant(s) : oui ☐ non ☐

Si oui le(s)quel(s) :

Voies lacrymales perméables : Droite : oui ☐ non ☐

Gauche : oui ☐ non ☐

Commentaires :

ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX ET CHIRURGICAUX PERTINENTS

Oui ☐ Non ☐

Si oui, détailler :

Description	Date de début	En cours
	__/__/____	☐ Oui / ☐ Non
	__/__/____	☐ Oui / ☐ Non
	__/__/____	☐ Oui / ☐ Non
	__/__/____	☐ Oui / ☐ Non

TRAITEMENTS CONCOMITANTS Oui ☐ Non ☐

Si oui, détailler :

Traitement (dénomination commune internationale)	Indication	Date de début	En cours
		__/__/____	☐ Oui/ ☐ Non
		__/__/____	☐ Oui / ☐ Non
		__/__/____	☐ Oui / ☐ Non
		__/__/____	☐ Oui / ☐ Non
		__/__/____	☐ Oui / ☐ Non
		__/__/____	☐ Oui / ☐ Non
		__/__/____	☐ Oui / ☐ Non
		__/__/____	☐ Oui / ☐ Non

Tous les traitements prescrits pendant la durée de la recherche doivent être listés quelles que soient les probabilités d'interaction avec le(s) produit à l'essai ou avec une (des) procédure(s) de l'étude.

EXAMENS A L'INCLUSION

Test de Schirmer	**Date** |_|_| |_|_| |_|_|_|_|	
Paramètres	**Valeur**	**Résultat**
Œil droit		☐ Normal ☐ Anormal ☐ NR
Œil gauche		☐ Normal ☐ Anormal ☐ NR

Mesure de la hauteur de la fente palpébrale	**Date** |_|_| |_|_| |_|_|_|_|	
Paramètres	**Valeur**	**Résultat**
Œil droit		☐ Normal ☐ Anormal ☐ NR
Œil gauche		☐ Normal ☐ Anormal ☐ NR

Questionnaires	**Date** |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
Paramètres	**Scores**
SF36	
BOLAQ	

RANDOMISATION

Rappel de la procédure de randomisation: liste de randomisation établie par le centre d'épidémiologie clinique de Nancy. La randomisation sera déclenchée pour chaque patient le jour de l'injection, juste avant l'acte. La liste de randomisation restera en possession de l'investigateur-coordinateur et du promoteur.

N° de randomisation: |__|__|

Une levée d'insu est-elle prévue 24h/24 et 7j/7 ? oui

Modalités de levée d'insu :

La demande de levée d'insu d'un malade sortant prématurément d'étude se fera auprès de l'investigateur coordinateur. Elle pourra se faire à la demande d'un médecin suivant le patient ou de l'investigateur-injecteur en cas de toxicité avec évènement indésirable grave (à déclarer au promoteur), c'est-à-dire quand il sera nécessaire de savoir quel est le produit administré pour adapter les soins à apporter au patient et seulement dans ce cas. Cette levée d'insu sera faite après accord préalable de l'investigateur-coordonnateur et du promoteur.

Une carte sera remise au patient, le jour de son inclusion dans l'étude, où figureront les coordonnées de l'investigateur principal (06 63 06 64 64), de l'investigateur injecteur (06 70 17 10 40) qui resteront disponibles jours et heures ouvrés et non ouvrés, et de l'URC de la FOR pour les jours et heures ouvrés (01 48 03 64 31).

Rappel :

DATE DE LA PROCHAINE VISITE : |__|__| |__|__| |__|__|

VISITE n°1 à J7

Coté(s) injecté(s) : OD : ☐ OG : ☐

Déroulement

1. Vérifier les évènements indésirables :

Ptôsis OD : Oui ☐ Non ☐

OG : Oui ☐ Non ☐

Hauteur de la fente palpébrale : OD : OG :

Diplopie : Oui ☐ Non ☐

Sècheresse oculaire : OD : Oui ☐ Non ☐

OG : Oui ☐ Non ☐

Préciser le niveau de gravité :

Evènement indésirable au niveau du site d'injection : Oui ☐ Non ☐
Préciser :

Dysphagie : Oui ☐ Non ☐

Dysphonie : Oui ☐ Non ☐

Autres évènements indésirables :

2. les traitements concomitants

3. Questionnaires remplis ? CGI ☐ score :
BOLAQ ☐ score :

4. Programmer la date de la visite suivante

Evénement (un seul événement par ligne)	**Date de début** (JJ/MM/AA)	**Date de fin** (JJ/MM/AA)	**Relié au traitement**		**Intensité[a]**	**Evolution[b]**	**Mesures prises[c]**
			Oui	**Non***			
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|

*** Relié à** **1** : Maladie intercurrente / Traitement concomitant ; **2** : Progression de la maladie

a) Intensité **1 :** Légère ; **2** : Modérée ; **3** : Sévère ; **4** : Mise en jeu du pronostic vital ; **5** : Décès

Si intensité = 3, 4 ou 5 → compléter le formulaire EIG et le faxer dans les 24h au promoteur (01 48 03 64 31)

b) Evolution **1 :** Résolution sans séquelles ; **2** : Résolution avec séquelles ; **3** : En cours ; **4** : Décès

c) Mesures prises **1** : Aucune ; **2** : Diminution de dose du traitement à l'étude ; **3** : Arrêt temporaire ; **4** : Arrêt définitif.

VISITE n°2 à M1

Coté(s) injecté(s) : OD : ☐ OG : ☐

Le patient a t il présenté des événements indésirables depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui, remplir la page correspondante en annexe

ATTENTION : s'il s'agit d'un Evènement Indésirable Grave, remplir le bordereau spécifique et le faxer dans les 24h au promoteur.

Y a t il eu une modification des traitements concomitants depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

Ptôsis OD : Oui ☐ Non ☐

OG : Oui ☐ Non ☐

Hauteur de la fente palpébrale : OD : OG :

Diplopie : Oui ☐ Non ☐

Sècheresse oculaire : OD : Oui ☐ Non ☐

OG : Oui ☐ Non ☐

Préciser le niveau de gravité :

Test de Schirmer : OD : OG :

Questionnaires remplis ? SF36 ☐ score :

BOLAQ ☐ score :

DATE DE LA PROCHAINE VISITE : |__|__| |__|__| |__|__|

Evénement (un seul événement par ligne)	**Date de début** (JJ/MM/AA)	**Date de fin** (JJ/MM/AA)	**Relié au traitement**		**Intensité[a]**	**Evolution[b]**	**Mesures prises[c]**
			Oui	**Non***			
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|

*** Relié à** **1** : Maladie intercurrente / Traitement concomitant ; **2** : Progression de la maladie

a) Intensité **1 :** Légère ; **2** : Modérée ; **3** : Sévère ; **4** : Mise en jeu du pronostic vital ; **5** : Décès

Si intensité = 3, 4 ou 5 → compléter le formulaire EIG et le faxer dans les 24h au promoteur (01 48 03 64 31)

b) Evolution **1 :** Résolution sans séquelles ; **2** : Résolution avec séquelles ; **3** : En cours ; **4** : Décès

c) Mesures prises **1** : Aucune ; **2** : Diminution de dose du traitement à l'étude ; **3** : Arrêt temporaire ; **4** : Arrêt définitif.

VISITE n°3 à M4

Coté(s) injecté(s) : OD : ☐ OG : ☐

Le patient a t il présenté des événements indésirables depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui, remplir la page correspondante en annexe

ATTENTION : s'il s'agit d'un Evènement Indésirable Grave, remplir le bordereau spécifique et le faxer dans les 24h au promoteur.

Y a t il eu une modification des traitements concomitants depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

Ptôsis OD : Oui ☐ Non ☐

OG : Oui ☐ Non ☐

Hauteur de la fente palpébrale : OD : OG :

Diplopie : Oui ☐ Non ☐

Sècheresse oculaire : OD : Oui ☐ Non ☐

OG : Oui ☐ Non ☐

Préciser le niveau de gravité :

Test de Schirmer : OD : OG :

Questionnaires remplis ? SF36 ☐ score :

BOLAQ ☐ score :

DATE DE LA PROCHAINE VISITE : |__|__| |__|__| |__|__|

EVENEMENTS INDESIRABLES

Evénement (un seul événement par ligne)	**Date de début** (JJ/MM/AA)	**Date de fin** (JJ/MM/AA)	**Relié au traitement**		**Intensité[a]**	**Evolution[b]**	**Mesures prises[c]**
			Oui	**Non***			
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|
	__|__| __|__| __|__|__|__|	__|__| __|__| __|__|__|__|	☐	|___|	|___|	|___|	|___|

*** Relié à** **1** : Maladie intercurrente / Traitement concomitant ; **2** : Progression de la maladie

a) Intensité **1 :** Légère ; **2** : Modérée ; **3** : Sévère ; **4** : Mise en jeu du pronostic vital ; **5** : Décès

Si intensité = 3, 4 ou 5 → compléter le formulaire EIG et le faxer dans les 24h au promoteur (01 48 03 64 31)

b) Evolution **1 :** Résolution sans séquelles ; **2** : Résolution avec séquelles ; **3** : En cours ; **4** : Décès

c) Mesures prises **1** : Aucune ; **2** : Diminution de dose du traitement à l'étude ; **3** : Arrêt temporaire ; **4** : Arrêt définitif

SUIVI TELEPHONIQUE DE M5

Le patient a t il présenté des événements indésirables depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui, remplir la page correspondante en annexe

ATTENTION : s'il s'agit d'un Evènement Indésirable Grave, remplir le bordereau spécifique et le faxer dans les 24h au promoteur.

Y a t il eu une modification des traitements concomitants depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

Le patient ressent-il la récidive du larmoiement à un niveau similaire à celui précédent l'injection ?

OUI ☐ NON ☐

SUIVI TELEPHONIQUE DE M6

Le patient a t il présenté des événements indésirables depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui, remplir la page correspondante en annexe

ATTENTION : s'il s'agit d'un Evènement Indésirable Grave, remplir le bordereau spécifique et le faxer dans les 24h au promoteur.

Y a t il eu une modification des traitements concomitants depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

Le patient ressent-il la récidive du larmoiement à un niveau similaire à celui précédent l'injection ?

OUI ☐ NON ☐

SUIVI TELEPHONIQUE DE M7

Le patient a t il présenté des événements indésirables depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui, remplir la page correspondante en annexe

ATTENTION : s'il s'agit d'un Evènement Indésirable Grave, remplir le bordereau spécifique et le faxer dans les 24h au promoteur.

Y a t il eu une modification des traitements concomitants depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

Le patient ressent-il la récidive du larmoiement à un niveau similaire à celui précédent l'injection ?

OUI ☐ NON ☐

SUIVI TELEPHONIQUE DE M8

Le patient a t il présenté des événements indésirables depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui, remplir la page correspondante en annexe

ATTENTION : s'il s'agit d'un Evènement Indésirable Grave, remplir le bordereau spécifique et le faxer dans les 24h au promoteur.

Y a t il eu une modification des traitements concomitants depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

Le patient ressent-il la récidive du larmoiement à un niveau similaire à celui précédent l'injection ?

OUI ☐ NON ☐

SUIVI TELEPHONIQUE DE M9

Le patient a t il présenté des événements indésirables depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui, remplir la page correspondante en annexe

ATTENTION : s'il s'agit d'un Evènement Indésirable Grave, remplir le bordereau spécifique et le faxer dans les 24h au promoteur.

Y a t il eu une modification des traitements concomitants depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

Le patient ressent-il la récidive du larmoiement à un niveau similaire à celui précédent l'injection ?

OUI ☐ NON ☐

SUIVI TELEPHONIQUE DE M10

Le patient a t il présenté des événements indésirables depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui, remplir la page correspondante en annexe

ATTENTION : s'il s'agit d'un Evènement Indésirable Grave, remplir le bordereau spécifique et le faxer dans les 24h au promoteur.

Y a t il eu une modification des traitements concomitants depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

Le patient ressent-il la récidive du larmoiement à un niveau similaire à celui précédent l'injection ?

OUI ☐ NON ☐

SUIVI TELEPHONIQUE DE M11

Le patient a t il présenté des événements indésirables depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui, remplir la page correspondante en annexe

ATTENTION : s'il s'agit d'un Evènement Indésirable Grave, remplir le bordereau spécifique et le faxer dans les 24h au promoteur.

Y a t il eu une modification des traitements concomitants depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

Le patient ressent-il la récidive du larmoiement à un niveau similaire à celui précédent l'injection ?

OUI ☐ NON ☐

VISITE DE FIN D'ETUDE

Déroulement

1. Compléter la fiche de sortie de protocole
2. Faire le bilan de santé de sortie d'essai du patient
3. Signer la dernière page du cahier

VISITE DE FIN D'ÉTUDE

Date de la visite: |__|__| |__|__| |__|__|

Le patient a t il présenté des événements indésirables depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui, remplir la page correspondante en annexe

ATTENTION : s'il s'agit d'un Evènement Indésirable Grave, remplir le bordereau spécifique et le faxer dans les 24h au promoteur.

Y a t il eu une modification des traitements concomitants depuis la dernière visite ?

OUI ☐ NON ☐

Si oui remplir la page correspondante en annexe

DECES

Décès : Oui ☐ Non ☐

Date de décès : |__|__| |__|__| |__|__|

Cause de décès : _____

_____

_____

_____

Autopsie: Oui ☐ Non ☐

Date d'autopsie : |__|__| |__|__| |__|__|

Conclusion du rapport d'autopsie :

_____

_____

_____

_____

_____

SORTIE D'ESSAI

Sortie d'essai : Prématurée ☐ Fin du protocole ☐

Date de sortie : |__|__| |__|__| |__|__|

Motif de sortie prématurée :

- Patient perdu de vue ..... ☐
- Patient non compliant ..... ☐
- Décès ..... ☐
- Evénement Indésirable Grave ..... ☐
- Obligation d'introduire un médicament interdit par le protocole ..... ☐
- Introduction d'un traitement anti cholinergique après l'injection..... ☐
- Apparition d'une infection ou d'une inflammation oculaire responsable d'un larmoiement secondaire ..... ☐
- Retrait du consentement..... ☐
- Inefficacité du traitement ..... ☐
- Violation ou déviation du protocole..... ☐
- Autres, détaillez : ..... ☐

ANNEXE 8

Comité de Protection des Personnes Ile de France IV

Hôpital Saint-Louis
Porte 5 du carré Historique
1 avenue Claude Vellefaux
75475 Paris Cedex 10

Responsable administrative :
Mme I. SCAGLIA
Mme L. DA SILVA
Tel : 01.42.38.92.88
Fax : 01.42.38.92.98
cpp.iledefrance4@orange.fr

Président :
Pr O. CHASSANY
Vice-présidente :
Mme C. MASCRET
Secrétaire général :
Pr L. MIRO
Secrétaire général adjoint :
Pr P. CHAUMET RIFFAUD
Trésorier :
J-P CESARINI

Membres du Comité:
Collège I
Médecins et chercheurs
O. CHASSANY
P. CHAUMET-RIFFAUD
J-P. CESARINI
M-H DIZIER
D. SMADJA
C. CAEN
B. PAPP
E. CAROSELLA
F. ADNET
Pharmacien hospitalier
B. LEHMANN
I. DEBRIX
Infirmière
C. DELETOILLE-LANDRE
M. ASTRIE-BELLICK
Collège II
Questions éthiques
L. MIRO
J.-C. KRZYWKOWSKI
Psychologue
L. LACOSTE
Travailleur social
M. BORAND
Compétence juridique
C. MASCRET
P. A. DUMAS
P. AUBRY
Assoc. de maladies et d'usagers
M. TROUGOUBOFF
M. BERNARD-HARLAUT

Paris, le 29 mars 2012

Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild
Mr Julien GOTTSMANN
25 rue manin
75019 PARIS

Réf. du CPP : **2012/10**	Réf. du Promoteur : **RBMmed_OGE_2011_1_V1_21111231**
Réf. AFSSAPS :	N°EudraCT : **2011-006248-57**
Promoteur : **FONDATION OPHTALMOLOGIQUE ADOLPHE DE ROTHSCHILD**	Investigateur : **Dr GALATOIRE**

Le Comité a été saisi en date du 29 mars 2012 (date de recevabilité) d'une demande d'avis pour un projet de recherche intitulé :
« Etude de l'efficacité d'une nouvelle stratégie de traitement du larmoiement chronique mécanique par injection de Xeomin® (toxine botulique de type A) dans la glande lacrymale. »

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 29 mars 2012.
Membres présents : Pr O. Chassany (I), Pr P. Chaumet-Riffaud (I), Dr J-P. Cesarini (I), Mme M-H Dizier (I), Mr B. Papp (I), Dr D. Smadja (I), Mme B. Lehmann (I), Mme C. Deletoille (I), Mme L. Lacoste (II), Mme C. MASCRET (II), Mme M. Bernard-Harlaut (II).

Le comité émet une demande motivée d'informations complémentaires :
Dans le protocole :
- Préciser combien de patients répondent aux critères de l'essai clinique ?
- La population ciblée réelle de cette étude est mal identifiée
- Corriger mn en min
- Le test de Schirmer ne semble pas adapté. Le test de Shirmer est surtout employé pour diagnostiquer les sécheresses oculaires (défaut de sécrétion) ; y-a-t-il suffisamment de données pour valider son utilisation dans le cas des hypersécrétions ?
- Justifier le choix de M1 pour l'objectif principal
- Justifier l'entretien téléphonique pour l'évaluation à M9
- Préparation des produits : préciser qui est l'investigateur préparateur (un interne ne peut pas être dénommé investigateur, seul un médecin inscrit à l'ordre peut avoir les responsabilités d'un investigateur : responsable de la recherche sur un centre, signature des consentements).
- Où est réalisée l'étude ?
- Spécifier le devenir du produit non utilisé, l'étiquetage des seringues
- p8 : remplacer insolution par solution
- Eviter « produit actif » et mettre « produit expérimental »
- p9 : clarifier l'expérience professionnelle du Dr Galatoire
- Evaluation : précisez pourquoi on évalue uniquement l'œil droit en cas d'injection bilatérale
- Tolérance : fournir la fréquence des effets indésirables.
- Circuit randomisation : Préciser pourquoi c'est l'investigateur injecteur qui réalise les visites de J7, M1 et M4.
- Un comité de surveillance indépendant doit être mis en place.
- p26 : rappeler que le propriétaire des données n'est pas l'investigateur coordonnateur, mais le patient.
- Précisez le rôle exact du Laboratoire Merz : est-il limité à la fourniture du produit ?
- Précisez le rôle de Mme Le Corre (elle travaille à Metz : Nov.2011 – Avril 2012)
- Un pharmacien devrait intervenir dans la procédure de reconstitution.

.../...

Comité de Protection des Personnes Ile de France IV

Hôpital Saint-Louis
Porte 5 du carré Historique
1 avenue Claude Vellefaux
75475 Paris Cedex 10

Responsable administrative :
Mme I. SCAGLIA
Mme L. DA SILVA
Tel : 01.42.38.92.88
Fax : 01.42.38.92.98
cpp.iledefrance4@orange.fr

Président :
Pr O. CHASSANY
Vice-présidente :
Mme C. MASCRET
Secrétaire général :
Pr L. MIRO
Secrétaire général adjoint :
Pr P. CHAUMET RIFFAUD
Trésorier :
J-P CESARINI

Membres du Comité:
Collège I
Médecins et chercheurs
O. CHASSANY
P. CHAUMET-RIFFAUD
J-P. CESARINI
M-H DIZIER
D. SMADJA
C. CAEN
B. PAPP
E. CAROSELLA
F. ADNET
Pharmacien hospitalier
B. LEHMANN
I. DEBRIX
Infirmière
C. DELETOILLE-LANDRE
M. ASTRIE-BELLICK
Collège II
Questions éthiques
L. MIRO
J.-C. KRZYWKOWSKI
Psychologue
L. LACOSTE
Travailleur social
M. BORAND
Compétence juridique
C. MASCRET
P. A. DUMAS
P. AUBRY
Assoc. de maladies et d'usagers
M. TROUGOUBOFF
M. BERNARD-HARLAUT

- Au vu du dossier déposé, le comité ne peut évaluer le rapport bénéfices/risques qui ne paraît pas favorable et pas clair.
- L'expérience et la capacité de l'investigateur et du promoteur pour l'encadrement de l'étude et le respect de l'application des Bonnes Pratiques Cliniques paraissent insuffisantes au Comité.

Dans la note d'information au patient :
- p1 - § étude : les médications du produit ne correspondent pas au RCP fourni (hypersudation, pour l'hypersalivation).
- p2 : Faire un § «Traitement » à partir de « Les injections.... ».
- p3 : Expliquer les EI (paresthésie, ptosis, kératite, diplopie, rash cutané)

A revoir en Comité plénier en présence du promoteur.

Votre réponse et/ou les documents de l'étude modifiés selon les demandes du CPP sont à fournir dès que possible : en 23 exemplaires, les modifications effectuées mises en relief.

Pr Olivier CHASSANY
Président

Comité de Protection des Personnes Ile de France IV

Hôpital Saint-Louis
Porte 5 du carré Historique
1 avenue Claude Vellefaux
75475 Paris Cedex 10

Responsable administrative :
Mme I. SCAGLIA
Mme L. DA SILVA
Tel : 01.42.38.92.88
Fax : 01.42.38.92.98
cpp.iledefrance4@orange.fr

Président :
Pr O. CHASSANY
Vice-présidente :
Mme C. MASCRET
Secrétaire général :
Pr L. MIRO
Secrétaire général adjoint :
Pr P. CHAUMET RIFFAUD
Trésorier :
J-P CESARINI

Membres du Comité:
Collège I
Médecins et chercheurs
O. CHASSANY
P. CHAUMET-RIFFAUD
J-P. CESARINI
M-H DIZIER
D. SMADJA
C. CAEN
B. PAPP
E. CAROSELLA
F. ADNET
Pharmacien hospitalier
B. LEHMANN
I. DEBRIX
Infirmière
C. DELETOILLE-LANDRE
M. ASTRIE-BELLICK
Collège II
Questions éthiques
L. MIRO
J.-C. KRZYWKOWSKI
Psychologue
L. LACOSTE
Travailleur social
M. BORAND
Compétence juridique
C. MASCRET
P. A. DUMAS
P. AUBRY
Assoc. de maladies et d'usagers
M. TROUGOUBOFF
M. BERNARD-HARLAUT

Paris, le 11 juin 2012

Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild
Mr Julien GOTTSMANN
25 rue Manin
75019 PARIS

Réf. du CPP : **2012/10**	Réf. du Promoteur : **RBMmed_OGE_2011_1_V1_21111231**
Réf. AFSSAPS :	N°EudraCT : **2011-006248-57**
Promoteur : **FONDATION OPHTALMOLOGIQUE ADOLPHE DE ROTHSCHILD**	Investigateur : **Dr GALATOIRE**

Le Comité a été saisi en date du 29 mars 2012 (date de recevabilité) d'une demande d'avis pour un projet de recherche intitulé :
« ***Etude de l'efficacité d'une nouvelle stratégie de traitement du larmoiement chronique mécanique par injection de Xeomin® (toxine botulique de type A) dans la glande lacrymale.*** »

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 29 mars 2012.
Membres présents : Pr O. Chassany (I), Pr P. Chaumet-Riffaud (I), Dr J-P. Cesarini (I), Mme M-H. Dizier (I), Mr B. Papp (I), Dr D. Smadja (I), Mme B. Lehmann (I), Mme C. Deletoille (I), Mme L. Lacoste (II), Mme C. MASCRET (II), Mme M. Bernard-Harlaut (II).

Le Comité a reexaminé les informations relatives à ce projet lors de la séance du 31 mai 2012.
Membres présents : Pr O. Chassany (I), Pr P. Chaumet-Riffaud (I), Dr J-P. Cesarini (I), Mme M.-H. Dizier (I), Mr B. Papp (I), Dr E. Carosella (I), Dr D. Smadja (I), Mme B. Lehmann (I), Mme C. Deletoille (I), Mme M. Astrié-Bellick (I), Mme L. Lacoste (II), M. M. Borand (II), Mme C. Mascret (II), Mr P. A. Dumas(II), Mme M. Bernard-Harlaut (II) Mme M. Trougouboff (II).

Le Comité a émis une demande motivée d'informations complémentaires lors de la réunion du 29 mars 2012.

L'investigateur a apporté quelques éléments de réponses sur les questions méthodologiques et scientifiques.

Cependant, le Comité n'a toujours aucune garantie du promoteur sur l'encadrement de cette recherche (monitoring, gestion des effets indésirables graves), en adéquation avec le respect des bonnes pratiques cliniques.

En effet, c'est l'investigateur qui a envoyé directement au CPP les éléments de réponse.

Le CPP regrette que le promoteur ne se soit pas déplacé pour défendre son projet devant le CPP alors que le rapport initial l'avait demandé et considérait déjà que le rapport bénéfice/risques ne paraissait pas favorable, ni clair et laissait envisager une possible décision défavorable du CPP.

Le CPP a voté à la majorité des membres présents
un avis défavorable à la réalisation de cette recherche.

.../...

Comité de Protection des Personnes Ile de France IV

Hôpital Saint-Louis
Porte 5 du carré Historique
1 avenue Claude Vellefaux
75475 Paris Cedex 10

Responsable administrative :
Mme I. SCAGLIA
Mme L. DA SILVA
Tel : 01.42.38.92.88
Fax : 01.42.38.92.98
cpp.iledefrance4@orange.fr

Président :
Pr O. CHASSANY
Vice-présidents :
Mme C. MASCRET
Secrétaire général :
Pr L. MIRO
Secrétaire général adjoint :
Pr P. CHAUMET RIFFAUD
Trésorier :
J-P CESARINI

Membres du Comité:
Collège I
Médecins et chercheurs
O. CHASSANY
P. CHAUMET-RIFFAUD
J-P. CESARINI
M-H DIZIER
D. SMADJA
C. CAEN
B. PAPP
E. CAROSELLA
F. ADNET
Pharmacien hospitalier
B. LEHMANN
I. DEBRIX
Infirmière
C. DELETOILLE-LANDRE
M. ASTRIE-BELLICK
Collège II
Questions éthiques
L. MIRO
J.-C. KRZYWKOWSKI
Psychologue
L. LACOSTE
Travailleur social
M. BORAND
Compétence juridique
C. MASCRET
P. A. DUMAS
P. AUBRY
Assoc. de maladies et d'usagers
M. TROUGOUBOFF
M. BERNARD-HARLAUT

N.B.1 : Art L 1123-6 et art. R. 1123-27. – Dans le délai de quinze jours suivant la notification de l'avis défavorable du comité, le promoteur peut saisir le ministre chargé de la santé d'une demande de réexamen de son projet par un autre comité. Il en informe l'autorité compétente. Cette demande dont la forme et le contenu sont déterminés par l'article R. 1123-20 est accompagnée de l'avis défavorable du comité. Une telle demande ne peut être faite qu'une seule fois. Le nouveau comité, désigné par le ministre chargé de la santé, instruit la demande dans les conditions prévues par l'article R. 1123-24.
N.B.2 : Art. R. 1123-24. (...) Les avis défavorables rendus par le comité de protection des personnes saisi sont diffusés pour information aux autres comités.

Pr Olivier CHASSANY
Président

- ☐ Courrier de demande d'évaluation du 05/03/2012
- ☐ Formulaire de demande d'autorisation du 01/03/2012
- ☐ Document additionnel du 01/03/2012
- ☐ Récu EudraCT
- ☐ Protocole version 1 du 01/03/2012
- ☐ Résumé du protocole
- ☐ Résumé des caractéristiques du produit
- ☐ Notice d'information version 1 du 02/03/2012
- ☐ Attestation d'assurance du 29/11/2011
- ☐ Justification de l'adéquation des moyens du 01/03/2012
- ☐ Courrier pour le patient à l'intention de ses médecins et pharmacien
- ☐ Questionnaire de santé SF36
- ☐ Questionnaire lamolement
- ☐ Liste des investigateurs + CV
- ☐ Réponse aux remarques du CPP, non daté, non signé
- ☐ Courrier du Pr Brigitte GIRARD du 24/05/2012
- ☐ CD Rom

ANNEXE 9

Fax émis par : +33155873642 AFSSAPS/UEC 18-04-12 17:21 Pg: 1/2

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

TELECOPIE URGENTE

Nombre de pages : 2
(incluant la page de garde)

Date : 18 AVR. 2012

Identifiants de l'essai clinique					
Titre	Etude de l'efficacité d'une nouvelle stratégie de traitement du larmoiement chronique mécanique par injection de XeominR (toxine botulique de type A) dans la glande lacrymale.				
Promoteur	Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild			Réf. CPP	Non disponible
Réf. Promoteur	RBMmed_OGE_2011_1_V1_ 21111231 (BOLA1)	N° EudraCT	2011-006248-57	Réf. Afssaps	**A120350-28**

Expéditeur	Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)
AFSSAPS / DEMEB / Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier **Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé**	Julien GOTTSMANN Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild 3301 48036812
Dossier suivi par : Stéphanie VALLET Tél : 33 (0) 1 55 87 36 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 36 42	Fax **01 48 03 69 23**

CPP destinataire en copie	Ile-de-France IV (Paris - Saint-Louis)	Fax	01.42.38.92.98	Code 28

Madame, Monsieur,

Suite à l'évaluation de votre demande d'autorisation relative à l'essai clinique ci-dessus référencé, je vous demande de répondre aux demandes formulées ci-après, conformément aux dispositions des articles L. 1123-8 et R.1123-32 du code de la santé publique, au plus tard le : **30 avril 2012**.

Ce délai court à compter de la date de réception de cette télécopie et ne suspend pas le délai dont dispose l'Afssaps pour se prononcer sur votre demande d'autorisation. Il vous est possible de fournir un argumentaire, dans le délai fixé ci-dessus, afin de justifier la non prise en compte ou la non transmission des éléments demandés. Les éventuelles publications citées comme justification devront être transmises dans leur intégralité. Dans le cas où vous ne produiriez pas les éléments demandés dans les délais impartis, je vous informe que vous seriez réputé(e) avoir renoncé à votre demande.

Afin d'optimiser la gestion des délais d'évaluation de ce dossier, je vous recommande de transmettre vos réponses par courriel adressé uniquement sur la boîte **aec@afssaps.sante.fr**. A cet égard, je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : **Réponse au CI/A120350-28.**

Pour toute demande d'informations complémentaires concernant les questions posées ici par l'Afssaps, je vous recommande de solliciter un rendez-vous téléphonique en adressant à cet effet un courriel uniquement sur la boîte **contact.suivi-ec@afssaps.sante.fr**. Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : **AEC/A120350-28.**

CADRE RESERVE AU DEMANDEUR (Destinataire) (ne doit pas être utilisé par le CPP)			
Je vous invite à accuser réception de cette télécopie au plus tard le jour ouvré suivant sa réception, en en adressant la première page, par fax au **33 (0) 1 55 87 36 42**, après avoir complété ce cadre.			
Nom de la personne accusant réception de ce document :			
Société :		Date :	
Signature :			

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de l'Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé au : 33 (0) 1 55 87 36 41.

Confidentialité
Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality
This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential and/or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

1. Concernant l'évaluation des données pharmaceutiques :

1.1. Je vous demande de me transmettre une fiche spécifique pour l'essai clinique mentionnant :
- les modalités, le volume exact de reconstitution et le volume à injecter afin de minimiser les risques d'erreur de reconstitution et de surdosage ;
- clairement que toute solution qui a été conservée pendant plus de 24 heures et toute fraction de solution injectable restante non utilisée doit être jetée.

1.2. Je vous demande de préciser si une préparation à l'avance de seringues unidose est prévue. Si tel est le cas, cette préparation doit se faire en condition aseptique et les seringues doivent être utilisées dans les 24 heures.

2. Concernant l'évaluation des données non cliniques : absence de question

3. Concernant l'évaluation des données cliniques : absence de question

4. Concernant l'évaluation des données réglementaires :

Je vous demande de faire figurer la mention de la forme pharmaceutique au niveau de l'étiquetage du conditionnement extérieur du Xeomin® / placebo ou de justifier son absence.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Pour le Directeur Général et par délégation
Dr C. BELORGEY-BISMUT
Chef du Dpt de l'Evaluation des Essais Cliniques
et des Médicaments à Statut Particulier

18 AVR. 2012

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN

Nombre de pages : 1
(incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 07 MAI 2012

Identifiants de l'essai clinique					
Titre	Etude de l'efficacité d'une nouvelle stratégie de traitement du larmoiement chronique mécanique par injection de XeominR (toxine botulique de type A) dans la glande lacrymale.				
Promoteur	Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild			Réf. CPP	Non disponible
Réf. Promoteur	RBMmed_OGE_2011_1_V1_ 21111231 (BOLA1)	N° EudraCT	2011-006248-57	Réf. ANSM	**A120350-28**

Expéditeur	**Destinataire** (demandeur : nom / société / tél.)
ANSM / DEMEB / Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier **Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé**	Julien GOTTSMANN Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild 3301 48036812
Dossier suivi par : Stéphanie VALLET Tél : 33 (0) 1 55 87 36 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 36 42	Fax **01 48 03 69 23**

CPP destinataire en copie	**Ile-de-France IV (Paris - Saint-Louis)**	Fax	01.42.38.92.98	Code 28

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, L. 1123-12 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique ;

Vu les compléments versés par le promoteur en date du 25 avril 2012 ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Le Directeur Général

Pr Dominique MARANINCHI

Pour toute demande d'informations complémentaires concernant cette autorisation, je vous recommande de solliciter un rendez-vous téléphonique en adressant à cet effet un courriel uniquement sur la boîte **contact.suivi-ec@ansm.sante.fr**.
Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : **AEC/AXXXXX-YY.**

Par ailleurs, afin d'optimiser la gestion des dossiers de modifications substantielles (MS) que vous pourriez être amené(e) à déposer pour l'essai sus-cité, je vous recommande de les transmettre par courriel adressé uniquement sur la boîte **ams@ansm.sante.fr** . Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :
- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : **MSI/AXXXXX-YY**
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA/AXXXXX-YY**

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé au : 33 (0) 1 55 87 36 41.

Confidentialité
Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataires ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality
This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

VIII - Conclusion

La toxine botulique nous semble être une possibilité thérapeutique prometteuse dans le traitement du larmoiement chronique mécanique et nous espérons par notre étude le prouver scientifiquement. Nous ne sous estimons pas les difficultés qui se poseront encore à nous lorsque nous aurons obtenu toutes les autorisations pour atteindre notre objectif. Notre technique d'injection sera-t-elle optimale ? Notre dosage sera-t-il adapté ? N'aurons nous pas trop d effets secondaires ? Le test de Schirmer sera-t-il assez puissant pour nous montrer une différence significative entre les 2 groupes ? Les patients répondront ils présents tout au long de l'étude… mais après cette année de travail jalonnée d'obstacles, nous gardons confiance sur la valeur de notre projet et nous espérons obtenir très prochainement les autorisations pour le concrétiser.

VU

NANCY, le **25 septembre 2012**

Le Président de Thèse

Professeur J-L. GEORGE

NANCY, le **28 septembre 2012**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 5040

NANCY, le 5 octobre 2012

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Le larmoiement chronique est un symptôme invalidant pour un certain nombre de nos patients dans le domaine de l'ophtalmologie. Il n'existe à ce jour de tra pleinement satisfaisant du larmoiement chronique mécanique. De ce constat connaissance de l'effet anti cholinergique de la toxine botulique est née l'idée de l'utilisation hors AMM de la toxine dans cette indication. La littérature retrouve de nombreux cas rapportés sur le sujet avec des conclusions favorables tant sur l'efficacité que sur la bonne tolérance de la toxine botulique injectée dans le lobe palpébral de la glande lacrymale. Si de nombreux cas rapportés existent, aucune étude randomisée en double aveugle n'a encore confirmé de manière scientifique l'hypothèse d'efficacité de la toxine botulique dans le larmoiement mécanique. La volonté de mener cette étude nous a amenés à rechercher un financement, un promoteur et à rédiger un protocole. Après de nombreux efforts, nous avons obtenu l'accord de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé mais pas du comité de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, devant lequel nous avions présenté notre projet. Face à ce contre temps majeur, nous ne pouvons vous présenter avec grand regret nos résultats et nous vous exposons notre protocole finalisé et les difficultés que nous avons rencontrées pour mener à bien cette étude de recherche clinique médicamenteuse de phase 2.

TITRE EN ANGLAIS:

Study of new treatment efficiency in mechanical chronic epiphora: Xeomin® injection in lacrimal gland or The difficulty of realize a clinical research for phase 2.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2012

MOTS CLEFS : Epiphora, Toxine botulique

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex