



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



## INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LA READAPTATION

---

**Directeur Professeur Jacques LUAUTE**

---

LES COMPLICATIONS OCULAIRES DE LA GVH ET LEURS AMÉLIORATIONS GRÂCE AU  
TRAITEMENT PAR LA CICLOSPORINE

MEMOIRE présenté pour l'obtention du

## **CERTIFICAT DE CAPACITE D'ORTHOPTISTE**

par

Noémie Belpois et Camille Bertrand

Autorisation de reproduction

LYON, le 21 Juin 2022

**Professeur Ph. DENIS**  
Responsable de l'Enseignement  
**Mme E. LAGEDAMONT**  
Directrice des Etudes

N° (du permis d'imprimer)

Président  
**Pr Frédéric FLEURY**

Vice-président CFVU  
**M. CHEVALIER Philippe**

Vice-président CA  
**M. REVEL Didier**

Vice-président CS  
**M. VALLEE Fabrice**

Directeur Général des Services  
**M. ROLLAND Pierre**

## Secteur Santé

U.F.R. de Médecine Lyon Est  
Directeur  
**Pr. RODE Gilles**

U.F.R d'Odontologie  
Directeur  
**Pr. SEUX Dominique**

U.F.R de Médecine Lyon-Sud  
Charles Mérieux  
Directrice  
**Pr BURILLON Carole**

Institut des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques  
Directrice  
**Pr VINCIGUERRA Christine**

Département de Formation et  
Centre de Recherche en Biologie  
Humaine  
Directeur  
**Pr SCHOTT Anne-Marie**

Institut des Sciences et Techniques de  
Réadaptation  
Directeur  
**Pr Jacques LUAUTE**

Comité de Coordination des  
Etudes Médicales (CEM)  
**Pr COCHAT Pierre**

---

## Secteur Sciences et Technologies

U.F.R. Des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (S.T.A.P.S.)  
Directeur

**M. VANPOULLE Yannick**

Institut des Sciences Financières et d'Assurance (I.S.F.A.)

Directeur

**M. LEBOISNE Nicolas**

Institut National Supérieur du Professorat et de l'éducation (INSPé)

Directeur

**M. CHAREYRON Pierre**

UFR de Sciences et Technologies

Directeur

**M. ANDRIOLETTI Bruno**

POLYTECH LYON

Directeur

**Pr PERRIN Emmanuel**

IUT LYON 1

Directeur

**M. VITON Christophe**

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique de Lyon (ESCPE)

Directeur

**M. PIGNAULT Gérard**

Observatoire astronomique de Lyon

Directeur

**Mme DANIEL Isabelle**

## Remerciements

Nous souhaitons remercier toutes les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à notre formation en orthoptie et à la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons à remercier le Dr Arthus Drevon, ophtalmologiste et chef de clinique assistant à l'Hôpital Edouard Herriot de Lyon, d'avoir accepté d'être notre maître de mémoire et de nous avoir soutenu pendant toute la réalisation de celui-ci.

Merci également au Dr Marie Regnier qui suit les patients de notre étude à l'Hôpital Lyon Sud et qui nous a permis d'accéder à leurs dossiers, ainsi que pour son aide précieuse vis-à-vis de nos questionnements sur le sujet.

Nous remercions le Pr Denis, chef du service d'ophtalmologie de l'Hôpital de la Croix-Rousse et responsable de la formation à l'Ecole d'Orthoptie de Lyon, ainsi que Mme Chambard et Mme Lagedamont, nos directrices d'études qui nous ont suivi pendant ces 3 ans.

Merci à tout le corps enseignant, Mr Brice Goutagny, Mme Karen Ponton, Mme Delphine Deroque et Monsieur Nicolas Chave pour toutes les connaissances qu'ils nous ont apporté.

Merci également aux orthoptistes référents, aux ophtalmologues et aux internes présents sur nos lieux de stage.

Un immense merci à nos patients qui ont accepté de répondre à nos appels et qui ont pris le temps de répondre à notre questionnaire car sans eux nous n'aurions pas pu terminer notre projet.

Nous aimerions également remercier nos camarades de promo avec qui nous avons passé 3 années incroyables. Merci tout particulièrement à Eva et Emma, nos acolytes de classe, et Pauline qui a accepté de relire notre long mémoire.

Pour finir, nous tenons à remercier l'ensemble de notre entourage, notre famille et nos amis pour leur soutien et leurs encouragements pendant nos études.

## Liste des Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation  
CsA : Ciclosporine A  
DEQ5 : Dye Eye Questionnaire 5  
DEWS : Dry Eye WorkShop  
EGF : Epidermal Growth Factor  
FDA : Food and Drug Administration  
GVH : Graft Versus Host  
IgE : Immunoglobuline E  
IL : Interleukine  
LASIK : Laser-Assisted In-Situ Keratomileusis  
LFU : Unité Fonctionnelle Lacrymale  
MGD : Meibomian Gland Dysfunction = DGM : Dysfonction des glandes de Meibomius  
MMP : Métalloprotéinase matricielle  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OSDI : Oxford Scale Index  
PKR : PhotoKératectomie à visée Réfractive  
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise  
SSO : Syndrome Sec Oculaire  
TBUT : Tear Break Up Time = temps de rupture du film lacrymal  
TGF : Transforming Growth Factor  
TNF $\alpha$  : Facteurs de Nécrose Tumorale

## Liste des figures

*Figure 1 : Schéma de l'hématopoïèse*

*Figure 2 : Sécheresse oculaire*

*Figure 3 : Lagophtalmie*

*Figure 4 : Anatomie de la cornée*

*Figure 5 : Unité fonctionnelle lacrymale*

*Figure 6 : Schéma d'évacuation du film lacrymal*

*Figure 7 : Etiologie de la sécheresse oculaire*

*Figure 8 : Coloration à la fluorescéine (test BUT)*

*Figure 9 : Test de Schirmer*

*Figure 10 : Molécule de ciclosporine*

*Figure 11 : Mécanisme d'action de la ciclosporine*

*Figure 12 : Tableau déterminant la sévérité de la sécheresse oculaire en fonction du score OSDI*

*Figure 13 : Diagramme représentant la proportion d'hommes et de femmes au sein de l'étude*

*Figure 14 : Histogramme représentant la fréquence des gênes avant et après mise en place du traitement selon les patients (questionnaire OSDI)*

*Figure 15 : Histogramme représentant l'intensité des gênes avant et après mise en place du traitement selon les patients (questionnaire DEQ5)*

*Figure 16 : Graphique représentant le score OSDI de chaque patient avant et après mise en place du traitement*

*Figure 17 : Tableau récapitulatif des statistiques descriptives des scores OSDI avant et après le traitement*

*Figure 18 : Résultat du test T de Student pour la comparaison des scores OSDI avant et après mise en place du traitement*

*Figure 19 : Graphique représentant le score DEQ5 de chaque patient avant et après mise en place du traitement*

*Figure 20 : Tableau récapitulatif des statistiques descriptives des scores DEQ5 avant et après le traitement*

*Figure 21 : Résultat du test T de Student pour la comparaison des scores DEQ5 avant et après mise en place du traitement*

## Table des matières

<b>Remerciements</b>	1
<b>Liste des Abréviations</b>	2
<b>Liste des figures</b>	3
<b>Table des matières</b>	4
<b>Introduction</b>	7
<b>PARTIE THEORIQUE</b>	8
I. Greffe de Moelle osseuse et GVH	9
A. Cancers hématopoïétiques	9
B. Greffe de moelle osseuse	11
1. Objectifs de la greffe	11
2. Technique chirurgicale	11
C. Complications de la greffe : la GVH	12
1. Définition de la GVH	12
2. Les symptômes de la GVH	13
a) Atteintes extra-ophtalmologiques	13
b) Atteintes ophtalmologiques	13
II. Rappels anatomiques de la surface oculaire	14
A. Définition de la surface oculaire	14
B. La cornée	14
1. Généralités	14
2. Les différentes couches	15
a) L'épithélium cornéen	15
b) La couche de Bowman	16
c) Le stroma cornéen	16
d) La membrane de Descemet	16
e) L'endothélium cornéen	16
3. L'innervation de la cornée	17
4. La nutrition de la cornée	17
C. Le limbe	18
D. La conjonctive	18
E. Paupières et glandes	18
1. Muscles	19
2. Tarse	20
3. Glandes Séreuses	20

4.	Glandes et voies lacrymales	20
a.	Glandes lacrymales	20
b.	Canal lacrymal et évacuation des larmes	21
F.	Caractéristiques du film lacrymal	22
1.	Les différentes couches	22
a)	Couche lipidique	22
b)	Couche aqueuse	22
c)	Couche mucinique	23
2.	Régulation du film lacrymal	23
3.	Élimination et renouvellement des larmes	24
III.	Sécheresse oculaire	24
A.	Définition de la sécheresse oculaire	24
B.	Causes de la sécheresse oculaire	24
1.	Sécheresse par déficience aqueuse	24
a)	Syndrome de Sjögren	24
b)	Sécheresse non liée au syndrome de Sjögren	25
2.	Sécheresse par évaporation	26
a)	Causes intrinsèques	26
b)	Causes extrinsèques	27
C.	Plaintes et signes fonctionnels	28
D.	Évaluation objective de la sécheresse oculaire	29
E.	Qualité de vie	30
F.	Traitements	30
G.	Sécheresse oculaire et GVH	31
IV.	La cyclosporine	31
A.	Définition et mécanismes d'action	31
B.	Utilisation hors ophtalmologie	32
C.	Utilisation en ophtalmologie	33
1.	IKERVIS (0,1% cyclosporine)	33
2.	VERKAZIA (0,1% cyclosporine)	33
3.	RESTASIS (0,05% cyclosporine)	33
4.	CICLOGRAFT (2% cyclosporine)	34
V.	Cyclosporine et GVH	34
A.	Action de la cyclosporine sur la surface oculaire	34
B.	Les complications de la cyclosporine	35

<b>PARTIE CLINIQUE</b>	36
I. Introduction	37
II. Matériel et méthode	37
A. Recueil et analyse des données	37
B. Critères d'inclusion et d'exclusion	38
C. Évaluation de la qualité de vie	38
III. Résultats	39
A. Echantillon	39
B. Comparaison des données avant et après traitement	40
C. Comparaison des scores OSDI et DEQ5 avant et après traitement	42
IV. Discussion	43
V. Conclusion	46
<b>Annexes</b>	48
<b>Bibliographie</b>	52

## Introduction

Chaque année, en France, de nombreuses personnes sont touchées par une maladie grave du sang altérant la fonction de la moelle osseuse. Lorsqu'elle ne fonctionne plus ou mal, les personnes malades peuvent alors bénéficier d'une greffe de celle-ci. Cette moelle osseuse, contenant les cellules sanguines, leur permet de renouveler les cellules du sang pathologiques en un sang neuf et fonctionnel. Malheureusement dans 70% des cas, le greffon s'attaque au corps du receveur entraînant des lésions sur certains organes (foie, peau, œil), c'est ce qu'on appelle la maladie du greffon contre le receveur, la GVH (Graft Versus Host). Les atteintes sont multiples avec des intensités variées en fonction du patient.

Néanmoins, on retrouve sur la majorité des patients atteint de GVH, une sécheresse oculaire (plus ou moins sévère) causée par les cellules du greffon. Celle-ci peut être traitée par la ciclosporine, une molécule immunosuppressive qui améliore, entre autres, la qualité du film lacrymal et des larmes.

Cette molécule n'étant pas utilisée classiquement pour traiter d'autres sécheresses oculaires dues à la vieillesse ou à un dysfonctionnement des glandes de meibomius comme nous avons l'habitude de voir en stage, nous nous sommes demandées dans quels cas précis pouvait-elle être utilisée.

Elle est retrouvée dans des collyres comme le Restasis, l'Ikervis, le Verkazia et le Ciclograft.

Nous nous sommes donc intéressées aux effets de la ciclosporine dans le traitement d'une GVH avec complications oculaires, en supposant donc que celle-ci améliore la qualité oculaire et la qualité de vie des patients atteints de sécheresse.

# PARTIE THEORIQUE

## I. Greffe de Moelle osseuse et GVH

### A. Cancers hématopoïétiques

Chaque année plus de 33 000 personnes sont touchées par un cancer hématopoïétique en France. Ils regroupent principalement : les leucémies, les lymphomes et les myélomes. Les cancers hématopoïétiques, également appelés cancers hématologiques, sont caractérisés par l'altération de certaines cellules présentes dans le sang.

Le sang est principalement composé de trois sortes de cellules :

- Les globules rouges : dont le rôle est le transport de l'oxygène ;
- Les plaquettes : qui aident à la coagulation ;
- Les globules blancs : qui défendent notre corps contre les infections. Il en existe trois types :
  - o Les granulocytes (ou polynucléaires) : les premiers à nous défendre contre les virus et les bactéries ;
  - o Les monocytes : qui ingèrent un « ennemi » pour en isoler un fragment ;
  - o Les lymphocytes : qui jouent un rôle clef dans la réponse immunitaire en produisant nos anticorps.

Avant de pouvoir prétendre à un de ces trois types cellulaires, chaque cellule va subir plusieurs étapes de maturation dont le point de départ est la cellule souche hématopoïétique. (1)

Celles-ci vont naître, dans une substance semi-liquide grasseuse présente dans les os plats et les os longs (en particulier dans les vertèbres, les omoplates et le bassin chez l'adulte) appelée moelle osseuse. C'est à cet endroit précis que les cellules souches hématopoïétiques vont se différencier en 2 catégories puis subir un long processus de différenciation avant de rejoindre le sang :

- La lignée myéloïde, qui donnera :
  - o Les plaquettes ;
  - o Les globules rouges ;
  - o Certains globules blancs (granulocytes et monocytes).
- La lignée lymphoïde, qui permettra la création des autres globules blancs, c'est-à-dire :
  - o Les lymphocytes B ;
  - o Les lymphocytes T ;
  - o Les lymphocytes NK.

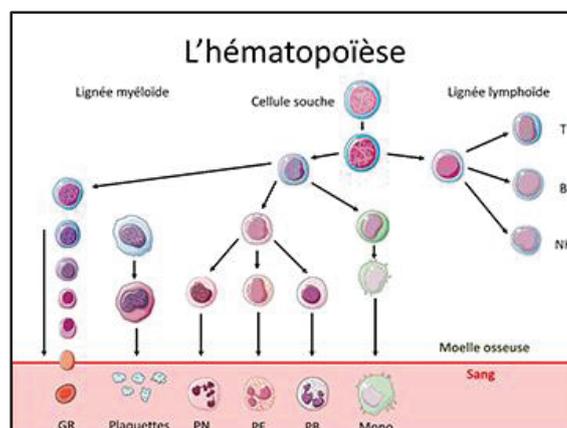


Figure 1 : Schéma de l'hématopoïèse

La moelle osseuse, présente dans les os, produit constamment et durant toute la durée de vie de l'individu ces cellules souches grâce à son processus d'auto-renouvellement, cela permet au sang d'être constamment renouvelé. Elle joue donc un rôle fondamental. Lorsqu'un dysfonctionnement se produit, comme la prolifération de cellules anormales, on parle alors de cancer. (2)

Les cancers hématopoïétiques sont regroupés principalement en 3 grandes familles :

- Le lymphome : cette tumeur s'explique par une prolifération anormale et maligne de cellules lymphoïdes (c'est-à-dire les lymphocytes B, T et NK, les cellules sanguines permettant la défense contre les virus, bactéries...). L'origine est principalement extra-médullaire (en dehors de la moelle osseuse) et se situe généralement à l'abdomen, au thorax, au niveau O.R.L ou au niveau des ganglions périphériques. Si plus de 25% de la moelle osseuse est touchée on parlera alors de leucémie. (3)
- La leucémie : l'origine de ce cancer est due à une expansion des cellules sanguines malignes encore bloquées à un stade précoce (au stade blaste) de leur différenciation dans la moelle osseuse. (4)
- Le myélome : dû à une prolifération de plasmocytes malins (une certaine population de lymphocyte B) au niveau de la moelle osseuse. (5)

Les cancers hématopoïétiques se différencient donc par le stade de développement de la cellule touchée et de la lignée dont elle est issue. Ils peuvent également toucher tous les organes qui permettent le développement des cellules sanguines, entraînant une surproduction ou un arrêt de la production du type de la cellule endommagée. (6)

Les traitements de ces cancers sont multiples. Ils varient en fonction :

- Du cancer
- De son stade d'évolution
- De l'âge
- De l'état général de la personne

Le traitement choisi mis en place peut être :

- Une chimiothérapie : qui a pour but de détruire les cellules altérées ;
- Une radiothérapie : qui utilise les radiations pour également détruire les cellules endommagées ;
- Une thérapie ciblée : un traitement sous forme de comprimé oral ou administré par perfusion intraveineuse qui agit sur les cellules cancéreuses en bloquant leur prolifération et en limitant le développement de la tumeur ;
- Une greffe de moelle osseuse (de cellules souches) : qui permet l'élimination totale des cellules anormales dans la moelle osseuse alors remplacées par des cellules saines. On parle d'autogreffe si les cellules proviennent du patient lui-même et d'allogreffe si les cellules sont issues d'un donneur. (7)

## B. Greffe de moelle osseuse

### 1. Objectifs de la greffe

En France, plus de 2 000 personnes ont chaque année besoin d'une greffe de moelle osseuse. Elle est indiquée dans 80% des pathologies graves du sang : (8)

Sans une moelle osseuse fonctionnelle, l'individu s'expose à de graves conséquences :

- Une anémie : est une absence de globules rouges ;
- Des infections : en cas d'absence de globules blancs ;
- Des hémorragies : en cas d'absence de plaquettes. (9)

L'objectif de la greffe est de remplacer les cellules souches hématopoïétiques anormales par celles d'un donneur compatible en bonne santé. Le renouvellement de ces cellules permettra au patient de retrouver un « sang neuf ». (10)

On peut l'utiliser comme premier traitement si le risque de récurrence est élevé ou bien lors d'une rechute. (11)

### 2. Technique chirurgicale

Il existe deux types de greffe :

- L'autogreffe : les cellules souches proviennent du patient;
- L'allogreffe : les cellules souches sont issues d'un donneur compatible sain.

Les étapes sont nombreuses pour la réalisation d'une greffe de moelle osseuse :

#### Étape 1: le prélèvement des cellules souches :

Les cellules souches sont prélevées (10ml/kg du receveur) sur le patient (s'il s'agit d'une autogreffe) ou sur le donneur (s'il s'agit d'une allogreffe). Pour cela, il existe 2 façons différentes de procéder :

- Soit le prélèvement est réalisé grâce à une ponction au niveau du bassin. Dans ce cas-là, les cellules souches sont ensuite nettoyées à l'aide d'anticorps ;
- Soit le prélèvement est fait dans le sang. Pour cela, un médicament, dit de « facteur de croissance », est administré permettant la stimulation de production de cellules souches, ainsi que la migration de celles-ci dans le sang. Elles sont ensuite récupérées à l'aide d'une machine triant les cellules sanguines.

#### Étape 2 : la chimiothérapie et radiothérapie :

Afin d'éliminer la moelle osseuse malade et de permettre d'augmenter les chances de succès de la greffe, la chimiothérapie et la radiothérapie sont parfois préconisées. Le but étant de détruire un maximum de cellules cancéreuses.

#### Étape 3 : la greffe de cellules souches :

Ce n'est qu'à ce moment-là que la greffe est réalisée, par (ré)injection des cellules souches à l'aide d'une perfusion (autrement dit par voie sanguine). Elles vont ainsi recoloniser la moelle osseuse.

#### Étape 4 : l'aplasie médullaire :

Un certain temps après la réalisation de la greffe sera nécessaire pour que celle-ci refonctionne correctement, c'est l'aplasie médullaire. Durant cette période le système immunitaire n'est quasiment plus efficace et donc les risques d'infections sont élevés. Le patient devra donc rester isolé pendant une période de 10 à 15 jours.

#### Étape 5 : reconstitution de la moelle osseuse :

Après la durée d'aplasie, environ 15 jours après la greffe, la moelle osseuse s'est régénérée. Elle peut enfin recommencer à fabriquer les cellules souches hématopoïétiques qui formeront les futures cellules sanguines, notamment les globules blancs. Celles-ci vont pouvoir reconnaître les cellules cancéreuses pour ensuite les éliminer. Cette période va durer de 2 à 3 semaines.

#### Étape 6 : la vérification :

A la suite de la greffe et de toutes les étapes la précédant et la succédant, une vérification est nécessaire afin de confirmer le bon fonctionnement des cellules souches. C'est-à-dire, si celles-ci ont été capables d'éliminer les cellules cancéreuses. Pour cela, différents examens médicaux sont nécessaires comme la réalisation d'une ponction de moelle osseuse. (12)

Grâce aux transplantations de moelle osseuse les patients atteints de cancers hématopoïétiques voient leurs chances de guérison augmentées. Cependant, la procédure reste une cause de mortalité et de morbidité attendue. Cela s'explique par de nombreuses complications liées à la greffe comme la toxicité de la maladie du greffon contre l'hôte (la GVH) ou le rejet de greffe. (13)

### C. Complications de la greffe : la GVH

#### 1. Définition de la GVH

La maladie du greffon contre l'hôte dite « GVH » (« **G**raft **V**ersus **H**ost » en anglais) est la principale complication après la réalisation d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. (14) Elle se décrit comme l'attaque des cellules du receveur par les cellules du greffon. Elle complique la greffe dans 70% des cas dont 30% sont mortels. (15)

Une GVH se développe lorsque 3 conditions sont réunies :

- Le greffon contient des cellules immunocompétentes ;
- Le receveur exprime des antigènes dont le donneur ne possède pas ;
- Le receveur est incapable de réagir et d'éliminer les cellules immunocompétentes du donneur ;

La GVH peut être de type aiguë ou chronique avec des degrés d'intensité variables. La GVH aiguë était, à l'époque, décrite comme une maladie se manifestant dans les 100 premiers jours après la greffe, et la GVH chronique apparaissant après les 100 jours. Or, ce critère uniquement temporel est loin d'être parfait car certaines GVH aiguës peuvent se déclarer plus tardivement.

Aujourd'hui, elles diffèrent par leurs manifestations cliniques et les différents organes qu'elles atteignent (10) :

- La GVH aiguë :
  - o Touche environ 50% des patients et est la première cause de décès à court terme après la transplantation de moelle osseuse.
  - o Les organes majoritairement touchés sont : la peau, le foie et le tube digestif.
- La GVH chronique :
  - o Fait généralement suite à la GVH aiguë.
  - o Touche de nombreux tissus : la peau, les muqueuses (génitales et buccales), les poumons et les yeux. (15)

## 2. Les symptômes de la GVH

### a) Atteintes extra-ophtalmologiques

Les atteintes de la GVH sont multiples avec des degrés variables :

- Lors d'une GVH aiguë on trouvera :
  - o Au niveau de la peau : un érythème morbilliforme (petites taches rouges planes ou légèrement en relief) qui sera plus ou moins étendu sur le corps. Dans les cas les plus sévères, cela peut mener à un décollement cutané,
  - o Au niveau du foie : une hépatite et un syndrome cholestatiques,
  - o Au niveau du tube digestif : cela fluctue, peut aller d'une simple anorexie à des vomissements et des diarrhées plus ou moins profuses.
- Lors d'une GVH chronique, les manifestations sont très variables et peuvent toucher de nombreux organes :
  - o Au niveau de la peau : des sclérodermies (maladie auto-immune qui entraîne le durcissement de la peau et l'altération des organes atteints, dû à un excès de collagènes dans les tissus), des lichens plans buccal et génital (dermatose inflammatoire),
  - o Au niveau pulmonaire : une bronchiolite oblitérante (inflammation des bronchioles), des pneumopathies organisées (processus inflammatoire et fibro-prolifératif du poumon),
  - o Au niveau sanguin : Des cytopénies (diminution d'un ou de plusieurs types de cellules sanguines). (15)

### b) Atteintes ophtalmologiques

Lors d'une GVH, aiguë ou chronique, l'atteinte oculaire est fréquente et peut varier de légère à sévère. Pour 60 à 90% des patients, elle sera accompagnée d'une baisse de vision. (16) Cette atteinte s'explique par un processus inflammatoire pouvant altérer toute la surface oculaire, comme : les glandes de Meibomius, les paupières, la cornée, la conjonctive ainsi que le système lacrymal. (17)

Elle est responsable d'une sécheresse oculaire qui peut être aggravée par une fibrose conjonctivale. Cela entraîne un mauvais pronostic visuel lors d'une survenue précoce car la sécheresse oculaire est souvent sévère : kératite filamenteuse, kératopathie superficielle ponctuée, ulcère cornéen. (18)

- Lors d'une GVH chronique, les manifestations oculaires sont liées à l'inflammation ainsi qu'à la fibrose des glandes lacrymales entraînant un syndrome sec. On peut également retrouver une kératoconjonctivite, une conjonctivite cicatricielle ou bien une conjonctivite chronique. (19) Des lésions palpébrales sont aussi décrites comme des lagophtalmies et des entropions. Enfin, 50% des patients atteints d'une GVH chronique souffrent d'une sécheresse oculaire.
- Lors d'une GVH aiguë, une conjonctivite qui survient 2 semaines après le début de la maladie, si elle s'accompagne de chémosis, d'exsudation sérosanguine, de pseudo-membranes et/ou de désépithélialisation cornéenne elle serait un mauvais pronostic avec 90% de mortalité. 12% des patients développent une conjonctivite de ce type. (18)

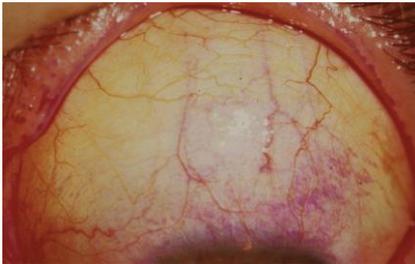


Figure 2 : Sécheresse oculaire



Figure 3 : Lagophtalmie

## II. Rappels anatomiques de la surface oculaire

### A. Définition de la surface oculaire

La surface oculaire est la partie antérieure de l'œil, au contact de l'extérieur. Elle est formée de différentes structures superficielles : la cornée, la conjonctive, le bord libre des paupières et le film lacrymal.

Le concept de « surface oculaire » s'étend bien au-delà du simple rôle réfractif de la cornée et implique toutes les structures qui participent au maintien d'une surface optiquement parfaite assurant une transmission directe de 95 % de la lumière incidente. Mais cette interface entre l'œil et le milieu extérieur a bien d'autres rôles tels que la protection contre les agressions externes, physiques et chimiques et la défense contre les micro-organismes. Elle est également impliquée dans les réactions immunitaires et dans la pénétration des molécules nutritives ou thérapeutiques dans la cornée.

Cette surface est recouverte d'un film de protection appelé le film lacrymal qui permet le nettoyage, la nutrition ainsi que l'évacuation des poussières et bactéries. (20)

### B. La cornée

#### 1. Généralités

La cornée est une structure transparente et avasculaire, de forme sphérique, entourée en périphérie par le limbe et la sclérotique. Sa face antérieure est lisse et convexe. Elle est exposée à l'environnement extérieur par l'intermédiaire du film lacrymal qui assure également sa nutrition.

Elle est protégée des agressions extérieures par les paupières qui peuvent la recouvrir partiellement ou totalement. Sa face postérieure est concave et en contact avec l'humeur aqueuse. (21)

La cornée est composée de cinq couches successives : (classement de la couche la plus antérieure à la plus postérieure) (22)

- L'épithélium (en contact avec le film lacrymal)
- La couche de Bowman
- Le Stroma
- La membrane de Descemet
- L'endothélium (en contact avec l'humeur aqueuse)

La principale caractéristique de la cornée est sa transparence. Cela est critique pour permettre une efficacité optique maximale. Un milieu transparent est un milieu dans lequel il n'y a pas de dispersion de la lumière. La transparence de la cornée dépend de la perméabilité des couches épithéliales et endothéliales, ainsi que de l'organisation cellulaire très précise de la couche stromale. (23)

## 2. Les différentes couches

### a) L'épithélium cornéen

Il s'agit de la couche la plus externe de la cornée, celle qui sera en contact direct avec le film lacrymal, et en continuité avec l'épithélium conjonctival.

Il s'agit d'un épithélium pavimenteux stratifié. Il est, au centre de la cornée, formé de 5-6 couches de cellules et s'épaissit jusqu'à 10 couches de cellules en périphérie.

L'épithélium cornéen a un rôle de protection mécanique contre les micro-organismes ainsi que de diffusion de l'oxygène et des métabolites provenant du film lacrymal. Il a également la capacité de maintenir une épaisseur constante, ce qui permet de garder une surface régulière favorisant une acuité visuelle optimale. De plus, ce tissu a une capacité de renouvellement rapide.

On peut identifier 3 couches de cellules :

- La couche superficielle : Elle est formée de 2 à 3 couches de cellules polygonales pavimenteuses (allongées et aplaties). Certaines sont pourvues de microvillosités sur leur pôle apical afin de piéger le film lacrymal et le rendre homogène. Ces cellules sont les plus différenciées de l'épithélium cornéen, elles sont donc destinées à desquamer.
- La couche intermédiaire : Elle est formée de 2 à 3 couches de cellules polygonales, convexe sur leur face apicale et concave sur leur face basale. Elles sont dans un état de transition entre les cellules basales et les cellules superficielles.
- La couche basale : On retrouve une seule couche de cellules cylindriques, plus haute que large. Elles reposent sur une membrane basale.

Toutes les cellules de l'épithélium sont renouvelées en 8 à 10 jours. En cas de processus pathologique ou lorsqu'il est endommagé, il peut intégralement se renouveler en moins de 24h afin de protéger les autres couches de la cornée. (24)

#### b) La couche de Bowman

Il s'agit d'une membrane dépourvue de cellules, composée de fibres de collagène et de kératane sulfate. Ces fibres sont disposées de manière anarchique et entourées d'une matrice extracellulaire composée de glyco-amino-glycanes. (25)

Elle est située entre la couche basale de l'épithélium et le stroma de la cornée.

Cette structure ne se régénère pas mais joue un rôle dans la protection du stroma en favorisant sa cicatrisation en cas de lésion. (26)

#### c) Le stroma cornéen

Le stroma cornéen représente environ 90% de l'épaisseur de la cornée et mesure 400 microns.

Il se situe entre la couche de Bowman et la membrane de Descemet.

Il est constitué de lamelles transparentes qui présentent une organisation très particulière. Les fibrilles de collagène composant les lamelles sont parallèles entre elles, elles ont toutes la même taille. Chaque lamelle aura une orientation perpendiculaire aux autres lamelles. Cet agencement précis et géométrique permet la transparence totale de la cornée. (27)

Les fibres de collagènes sont enrobées par la matrice, substance amorphe et gélatineuse. Cette matrice est formée principalement de glycosaminoglycanes qui ont une très forte affinité pour l'eau (78% du stroma est formé d'eau). Elle a pour principale fonction d'assurer un espacement régulier entre les fibres essentiel dans la transparence de la cornée.

La modification de la régularité de la structure des fibres de collagène entraînera une perte de la transparence. (28)

Des kératocytes sont également présentes dans le stroma et participent à la biosynthèse de la matrice extracellulaire. Elles ont la capacité de s'activer et de se transformer en fibroblastes afin d'agir lors de la phase de cicatrisation d'un traumatisme cornée. (29)

#### d) La membrane de Descemet

Il s'agit de la membrane basale acellulaire de l'endothélium de la cornée.

Elle est très fine à la naissance et a tendance à s'épaissir (jusqu'à 10 microns). Sa structure reste constante tout au long de la vie. Elle est principalement composée de collagène et n'a pas la capacité de se renouveler en cas de lésion.

Cette membrane est très résistante et joue le rôle de protection de l'endothélium en cas de perforation de la cornée. Elle est également utile dans les processus d'hydratation cornéenne, la différenciation et la prolifération de cellules endothéliales et le maintien structurel de courbure de la cornée. (30)

#### e) L'endothélium cornéen

C'est la couche la plus profonde, présente sur toute la surface de la cornée.

Elle est au contact de la membrane de Descemet en avant et de l'humeur aqueuse en arrière.

Il est constitué d'une seule couche de cellules aplaties avec une forme hexagonale. Elles sont disposées les unes à côté des autres et forment une structure de nid d'abeille. (31)

L'endothélium joue un rôle majeur dans la transparence de la cornée, la régulation osmotique et la déturgescence. (32)

Ces cellules sont responsables du degré d'hydratation de la cornée favorisant la transparence. Elles forment une barrière entre la cornée et l'humeur aqueuse et limitent ainsi la diffusion d'eau entre les deux compartiments. Elles disposent de transporteurs (pompes), protéines de transport actif, qui assurent le transport d'ions accompagnés d'expulsion d'eau par osmose, de la cornée vers l'humeur aqueuse. Cela permet d'éviter la formation d'œdèmes désorganisant les fibres du stroma et perturbant la transparence de la cornée. (33)

Les cellules ne pouvant pas se renouveler, les pertes de cellules sont compensées par un grossissement, un changement de forme et une migration des cellules restantes afin de recouvrir entièrement la surface postérieure de la cornée. (34)

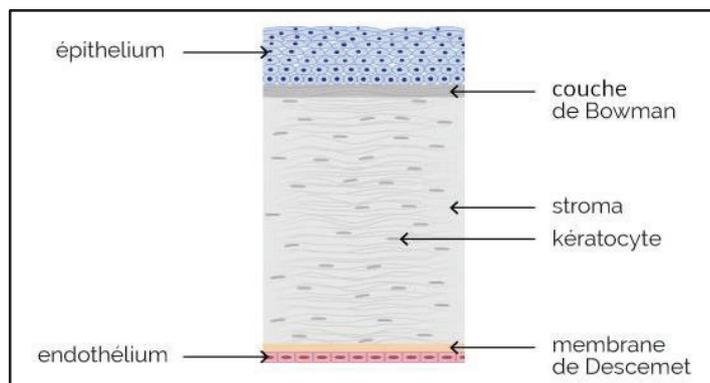


Figure 4 : Anatomie de la cornée

### 3. L'innervation de la cornée

La cornée est le tissu le plus innervé du corps humain. Il s'agit du nerf trijumeau (nerf crânien V) qui s'occupe à 95% de l'innervation de la cornée. Le reste est réalisé par le système sympathique. (35)

L'innervation se fait par un réseau de fibres nerveuses appelé plexus nerveux sous basal. En effet, environ 80 fibres du nerf V sont anastomosées entre elles par des rameaux horizontaux afin d'être chacune en rapport avec plusieurs nerfs ciliaires. Ce plexus est situé sous la couche de Bowman, traversant la membrane basale épithéliale afin de déboucher entre les cellules épithéliales. Il existe donc environ 7000 nocicepteurs (les récepteurs de la douleur) par  $\text{mm}^2$ . (36)

L'innervation de la cornée permet la stabilité de la surface oculaire ainsi que la production réflexe de larmes en cas de stimulation des nocicepteurs (douleur, ...) car ces nerfs sont également reliés aux ultrastructures oculaires notamment les glandes lacrymales. (37,38)

### 4. La nutrition de la cornée

La cornée est une structure avasculaire, c'est-à-dire que sa nutrition provient d'une autre structure avoisinante. Les nutriments nécessaires sont apportés par le film lacrymal, l'humeur aqueuse et également par la jonction cornéo-sclérale appelée le limbe.

Les nutriments sont d'abord transmis aux cellules épithéliales qui les répartissent ensuite au sein des différentes couches.

### C. Le limbe

Le limbe cornéo scléral est une zone de jonction entre la cornée transparente et la sclère (tissu opaque), au niveau de l'éperon scléral. Il mesure environ de 1,5 à 2mm de largeur. (39)

L'épithélium limbique correspond à la transition entre épithélium cornéen pluristratifié pavimenteux et un épithélium conjonctival pluristratifié cylindrique.

On retrouve de nombreuses cellules souches limbiques dans la couche la plus basale de l'épithélium limbique. Elles permettent le renouvellement de l'épithélium cornéen.

Le limbe est une région très importante assurant trois grandes fonctions :

- La sélection des cellules souches afin d'assurer la régénération de l'épithélium cornéen.
- La protection anatomique et fonctionnelle de la cornée en luttant contre l'envahissement conjonctival de la cornée.
- Le site de réaction immunitaire de la surface cornéenne, du fait de sa vascularisation terminale. (40)

### D. La conjonctive

La conjonctive est la muqueuse qui tapisse la surface interne des paupières et s'incurve sur la surface antérieure du globe oculaire jusqu'à la cornée.

Elle peut être divisée en trois zones principales en fonction de ses différents rôles :

- La conjonctive palpébrale, qui tapisse les surfaces internes des paupières ;
- La conjonctive bulbaire sur le globe ;
- Les fornix supérieurs et inférieurs, les culs-de-sac formés par les jonctions entre la conjonctive palpébrale et la conjonctive bulbaire.

Elle est composée de deux couches de tissus, l'épithélium et le stroma (ou chorion sous-jacent). (41)

Il s'agit d'un épithélium cylindrique stratifié non kératinisé divisé en deux zones.

On retrouve également des cellules à mucus conjonctival ayant la particularité de produire des mucines afin de stabiliser le film lacrymal. (42)

### E. Paupières et glandes

Les paupières sont des éléments mobiles qui recouvrent et protègent la partie antérieure du globe oculaire. Ce n'est pas seulement un rideau de peau pour les yeux, en effet elles ont 3 grandes fonctions.

Tout d'abord elles assurent un rôle de protection contre les blessures, les poussières et tout corps étranger en les empêchant d'entrer au contact de l'œil.

Le deuxième grand rôle des paupières est la régulation de la quantité de lumière qui rentre dans l'œil.

La dernière fonction des paupières, celle qui nous intéresse le plus ici, est l'étalement du film lacrymal par l'intermédiaire de leur clignement, qui permet une hydratation cornéo-conjonctivale permanente, ainsi que l'évacuation des larmes par le biais du dispositif de drainage au niveau de l'angle médial des paupières. (43)

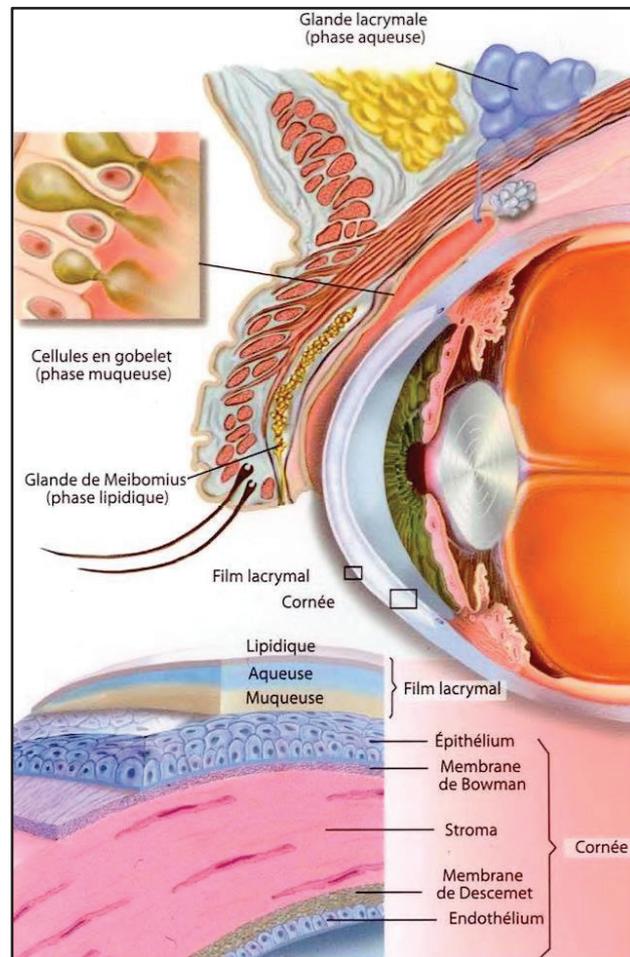


Figure 5 : Unité fonctionnelle lacrymale

## 1. Muscles

Les paupières supérieure et inférieure sont composées de plusieurs muscles permettant leurs mouvements volontaires et involontaires.

Le muscle orbiculaire de l'œil est un muscle strié, large et plat, permettant la fermeture des paupières de manière involontaire lors du clignement ou de manière volontaire.

Le muscle releveur de la paupière supérieure est un muscle strié qui permet l'élévation de la paupière supérieure de manière volontaire.

On retrouve également les muscles de Müller à contraction involontaire. L'un est situé dans la paupière supérieure et a un rôle d'élèveur et l'autre est situé dans la paupière inférieure et a un rôle d'abaisseur. (44)

## 2. Tarse

Il s'agit d'une lame de tissu conjonctif dense avec un peu de tissu élastique. C'est le tarse qui donne aux paupières leur forme et leur rigidité. Il recouvre la totalité des paupières.

## 3. Glandes Séreuses

Les glandes de Meibomius sont des glandes retrouvées à l'intérieur de l'épaisseur du tarse. Ce sont des glandes sébacées, tubulo-acineuses qui produisent du sébum. Il s'agit du film gras, appelé couche lipidique, situé à la surface du film lacrymal.

Les glandes de Meibomius sont au nombre de 30 à 40 dans la paupière supérieure et environ 20 à 30 dans la paupière inférieure. Elles mesurent 7mm dans le tarse supérieur et 4mm dans le tarse inférieur.

Elles s'alignent selon une rangée unique le long du bord de la paupière. Leur orifice s'ouvre en avant de la jonction cutanéomuqueuse. Cette zone est un lieu de dépôt des sécrétions qui y forment une réserve.

Les glandes de Meibomius apparaissent comme des amas en forme de grappe avec un sac d'environ 30 à 40 acinis reliés à un même tubule. (45)

D'autres glandes sont également responsables de la production de la couche lipidique. Il s'agit des glandes de Zeiss, de type sébacé et situées de chaque côté des cils, et les glandes de Moll, de type sudoripare endocrine.

## 4. Glandes et voies lacrymales

### a. Glandes lacrymales

Il existe tout d'abord une glande lacrymale principale, de type tubulo-acineuse, dont le rôle est de produire et sécréter les larmes réflexes, provoquées par un danger, une irritation ou une vive émotion.

Ces larmes réflexes sont utilisées dans le but de nettoyer la cornée.

Cette glande mesure en moyenne 20 mm de long, 15 mm de large et environ 5mm d'épaisseur. Elle est séparée en deux parties par le muscle releveur de la paupière supérieure : une partie orbitaire, postérieure et supérieure, et une partie palpébrale, antérieure et inférieure. Cette glande est en rapport étroit avec plusieurs muscles palpébraux et oculomoteurs, cela pourrait jouer un rôle dans l'excrétion de la phase aqueuse des larmes lors du clignement. Cette glande possède plusieurs canaux excréteurs rectilignes et parallèles entre eux, débouchant dans le cul de sac conjonctival supérieur en 10 à 14 orifices. (46)

D'autres glandes réparties au sein de la muqueuse conjonctivale constituent les glandes lacrymales accessoires. Il s'agit des glandes de Krause et de Wolfring. Les glandes de Krause sont les plus nombreuses. Elles se situent dans le cul-de-sac conjonctival. Les glandes de Wolfring sont plus proches du bord libre, en regard du bord proximal du tarse, et se retrouvent principalement en paupière supérieure. Ces deux glandes produisent une sécrétion de type basale, qui constitue la partie aqueuse du film lacrymal.

## b. Canal lacrymal et évacuation des larmes

Les larmes sont éliminées selon trois possibilités : la première, concernant principalement la phase aqueuse, est l'évaporation, une autre partie des larmes peut être réabsorbée par la conjonctive et la dernière possibilité est le passage dans les voies lacrymales.

Environ un tiers de la sécrétion des larmes est éliminé par l'évaporation. Ce procédé dépend de la température extérieure mais également de la qualité du film lipidique qui peut entraîner une augmentation ou une diminution de l'évaporation. De plus, la qualité de l'épithélium cornéo-conjonctival impacte également ce processus. En effet, une désépithélialisation augmente l'évaporation et peut ainsi entraîner une sécheresse oculaire, des allergies, ...

La réabsorption conjonctivale est très importante dans les phases de sommeil lorsque l'évaporation et la pompe lacrymale sont inactives.

Lorsqu'il y a un surplus de larmes au niveau du cul de sac lacrymal, les larmes sont évacuées par les méats lacrymaux. Ils sont situés à la partie médiale du bord libre des paupières à la jonction entre la portion ciliaire et les portions lacrymale non ciliaire des paupières supérieure et inférieure. Ces méats lacrymaux sont des orifices étroits récoltant le surplus de larmes afin de l'évacuer en direction du sac lacrymal, en passant par les canalicules lacrymaux supérieur et inférieur se rejoignant pour former le canal d'union. Ce petit canal déverse les larmes dans le sac lacrymal qui constitue un réservoir vertical.

Un orifice dans la partie inférieure de ce réservoir, appelé méat supérieur, permet l'évacuation des larmes par le conduit lacrymonasal qui s'abouche, par le méat inférieur, dans la cavité nasale. C'est pour cela que lorsqu'on larmoie beaucoup, on a une hypersécrétion nasale. (47)

Le débit de production, difficile à quantifier, est d'environ 5 à 20 ml/j à l'état basal. La sécrétion réflexe peut augmenter considérablement ce chiffre, jusqu'à 100 fois. Il existe un équilibre entre la sécrétion lacrymale basale et le système de drainage-évaporation-réabsorption.

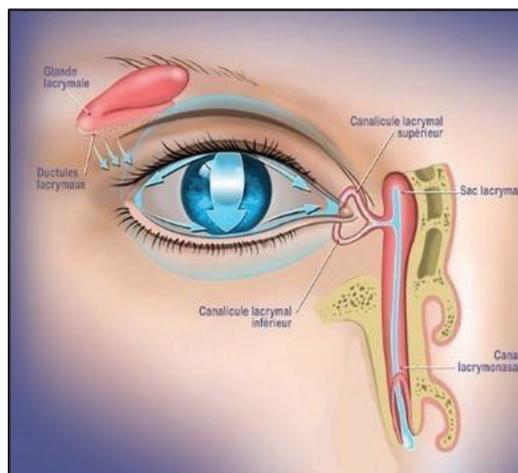


Figure 6 : Schéma d'évacuation du film lacrymal

## F. Caractéristiques du film lacrymal

Le film lacrymal est l'interface entre la surface antérieure de l'œil et l'environnement extérieur. Il a une composition très complexe contenant de l'eau, des électrolytes, des mucines et un ensemble de protéines et de lipides.

La fonction principale du film lacrymal est d'assurer une bonne qualité réfractive. Il agit comme une barrière mécanique, chimique, anti-microbienne et anti-infectieuse. Il permet également l'évacuation des radicaux libres, déchets et poussière de la surface cornéenne et permet l'hydratation et la nutrition de l'épithélium de la cornée.

Les larmes ont donc pour rôle de maintenir un confort oculaire, de guérir les blessures traumatiques et chirurgicales, de prévenir les infections et supprimer les inflammations, d'éliminer les débris et de maintenir une vision de haute qualité. (44 ; 45 ; 46)

### 1. Les différentes couches

Le film lacrymal est composé de trois différentes couches ayant des propriétés et fonctions différentes. Cependant, les dernières études considèrent le film lacrymal comme une structure en deux couches, les couches aqueuse et muqueuse formant un gel muco-aqueux sous la couche lipidique. (51)

#### a) Couche lipidique

Il s'agit de la couche la plus superficielle du film lacrymal. Elle peut mesurer entre 15 et 157 nm d'épaisseur, avec une moyenne de 42 nm. (52)

Elle est produite par les glandes de Meibomius. Sa composition varie d'une personne à l'autre et également en fonction du moment de la journée, mais elle contient des lipides tels que les triglycérides, des acides gras libres, ... La sécrétion des lipides par les glandes de Meibomius est sous l'influence de différents facteurs :

- Nerveux : ces glandes sont sous l'influence du nerf trijumeaux.
- Mécaniques : la couche est renouvelée à chaque clignement réflexe ou non. Le clignement réflexe a lieu environ toutes les 6 secondes.
- Hormonaux : la production est stimulée par les androgènes et freinée par les œstrogènes.
- Et physiques : certains facteurs comme la tension de surface peuvent modifier la production des lipides. (53)

Le rôle le plus important de la couche lipidique est d'éviter l'évaporation de la couche aqueuse du film lacrymal. En effet, cette couche formée de lipides est hydrophobe, Les particules aqueuses de la couche sous-jacente s'évaporent donc moins facilement.

La couche lipidique constitue également une zone antimicrobienne. (54)

#### b) Couche aqueuse

Il s'agit de la couche intermédiaire du film lacrymal. Elle est composée à 98% d'eau, produite par les glandes lacrymales, mais également d'électrolytes et de diverses protéines.

La couche aqueuse joue principalement un rôle anti-infectieux et anti-inflammatoire par sa concentration en immunoglobulines A et en lysozymes qui permettent de détruire la paroi des bactéries et éliminer les toxines. (55)

Elle permet l'hydratation, la lubrification et la nutrition de la cornée notamment de l'épithélium cornéen qui répartit ensuite les nutriments aux autres couches. Cette composante devient prédominante la nuit à la fermeture des paupières, lorsque l'évaporation et l'oxygénation disparaissent.

Elle contient également des facteurs de croissance qui inhibent la prolifération cellulaire épithéliale, favorisent la différenciation cellulaire afin de préserver et réparer l'épithélium cornéen. (56)

### c) Couche mucinique

Il s'agit de la couche la plus profonde du film lacrymal. Elle est au contact de l'épithélium cornéen. Elle est donc composée d'eau et de mucines produites par les cellules à mucus.

Les mucines forment un tapis très résistant à la dégradation enzymatique recouvrant les cellules de l'épithélium cornéen et assurant l'adhésion du film lacrymal en rendant la membrane épithéliale hydrophile. (55)

## 2. Régulation du film lacrymal

Le contrôle de la sécrétion des larmes est multifactoriel et n'est pas encore totalement élucidé. L'innervation parasympathique et adrénargique stimule les glandes lacrymales. Des médiateurs chimiques sont également évoqués, comme les agonistes bêta-adrénargiques, les agonistes cholinergiques, divers peptides et des hormones. L'influence des hormones sexuelles et notamment des androgènes, semble capitale. (49)

La régulation du film lacrymal dépend avant tout de la réponse neuronale entraînant une sécrétion de larmes rapide en cas d'agression de la cornée. Une stimulation au niveau des nerfs cornéens envoie un signal au système nerveux central par les nerfs sensitifs. Le système nerveux central déclenche alors une stimulation des nerfs moteurs, provoquant une augmentation de la production de larmes (eau, électrolytes et protéines).

La cornée est stimulée en permanence par des éléments environnementaux, tels qu'un courant d'air, la présence d'un corps étranger ou une atmosphère à faible taux d'humidité. La composante émotionnelle, liée ou non à la douleur, peut également stimuler le noyau lacrymal cérébral afin d'activer la sécrétion des larmes.

Le larmoiement est associé aux troubles émotionnels, aux vomissements, à la toux et aux bâillements. La sécrétion de larmes basales augmente également en réponse à une variété d'irritants appliqués sur la surface oculaire ou sur les muqueuses nasales et orales. (57)

### 3. Elimination et renouvellement des larmes

Le renouvellement et l'élimination des larmes sont réalisés en quatre étapes : la production des larmes par les glandes lacrymales, leur distribution par clignement des paupières, l'évaporation de la surface oculaire pendant l'intervalle de clignement et le drainage du reste des larmes par le canal lacrymo-nasal. (58)

L'évaporation des larmes augmente dans certaines conditions et dans certaines maladies.

### III. Sécheresse oculaire

#### A. Définition de la sécheresse oculaire

Selon le DEWS (Dry Eye WorkShop), la sécheresse oculaire est « une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire qui entraîne des symptômes d'inconfort, une perturbation visuelle et une instabilité du film lacrymal avec des lésions potentielles de la surface oculaire. Elle est accompagnée d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et d'une inflammation de la surface oculaire. » (59)

Elle est la première cause de morbidité en ophtalmologie et touche entre 5% et 30% de la population mondiale. (56 ; 57)

#### B. Causes de la sécheresse oculaire

##### 1. Sécheresse par déficience aqueuse

Elles sont caractérisées par un défaut de sécrétion de larmes, autrement dit, un déficit quantitatif du film lacrymal. (62)

La sécheresse résulte d'une réduction de la sécrétion et du volume lacrymal. Cela provoque une hyperosmolarité, car, bien que l'eau s'évapore de la surface oculaire à des vitesses normales, elle provient d'un bassin lacrymal réduit.

L'hyperosmolarité du film lacrymal provoque une hyperosmolarité des cellules épithéliales de surface oculaire et stimule une cascade d'événements inflammatoires impliquant des cytokines inflammatoires (interleukine (IL1), facteurs de nécrose tumorale (TNF $\alpha$ ), métalloprotéinases (MMP9) ...) (59)

Il en existe deux types : les déficits liés au syndrome de Gougerot Sjögren et les déficits non liés à ce syndrome.

##### a) Syndrome de Sjögren

Le syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune systémique chronique qui affecte principalement les récepteurs muscariniques présents dans les glandes exocrines telles que les glandes salivaires et lacrymales. Ces glandes présentent une infiltration importante de lymphocytes T CD4+ qui entraînent la destruction des cellules acineuses ce qui provoque une diminution de sécrétion des larmes. L'hyposécrétion est amplifiée par un bloc neurosécrétoire potentiellement réversible, en raison des effets des cytokines inflammatoires libérées. (63)

## b) Sécheresse non liée au syndrome de Sjögren

Il s'agit d'une forme de sécheresse oculaire aquo-déficiente dont les caractéristiques auto-immunes systémiques ont été exclues. La forme la plus courante est la sécheresse oculaire liée à l'âge, mais il en existe de différentes sortes.

### → Insuffisance des glandes lacrymales

La sécheresse peut être créée par une insuffisance de production des larmes par les glandes lacrymales. Cette anomalie peut provenir de différentes pathologies, la plus répandue étant la sécheresse liée à l'âge.

#### Sécheresse liée à l'âge

Le vieillissement normal s'accompagne d'une fibrose péri-canaulaire et inter-acineuse ainsi que l'atrophie des cellules acineuses et donc d'une diminution des sécrétions lacrymales basale et réflexe. Cette fibrose s'explique par l'obstruction canalaire des glandes lacrymales, probablement à cause d'un déficit calorique et une augmentation de radicaux libres. Notons également le rôle des hormones sexuelles, androgènes et œstrogènes, dont les quantités varient notamment au moment de la ménopause chez les femmes.

Ces phénomènes peuvent être augmentés par des affections systémiques ou des conjonctivites.

Il est également possible de retrouver d'autres pathologies comme l'alacrymie congénitale, une maladie génétique autosomique récessive retrouvée chez l'enfant, et la dysautonomie familiale, une maladie autosomique récessive se caractérisant par l'absence de sensibilité générale à la douleur induisant un manque constant de larmes.

Dans le cadre de certaines maladies, les larmes peuvent être diminuées par une infiltration inflammatoire de la glande par différentes cellules telles que des lymphocytes T CD4+ et CD8+ associés à des fibroblastes présentateurs d'antigènes dans le cas de la GVH et du Sida, ou des cellules lymphomateuses dans le cas des lymphomes.

### → Obstruction des canaux de la glande lacrymale

L'obstruction de ces canaux peut entraîner une sécheresse oculaire notamment causée par toutes sortes de conjonctivites.

Ces dernières peuvent également provoquer une obstruction des canaux des glandes de Meibomius et une déformation des paupières qui empêche la bonne répartition du film lacrymal.

Ces obstructions sont retrouvées dans diverses maladies telles que le trachome, la pemphigoïde cicatricielle et pemphigoïde des muqueuses, l'érythème multiforme et les brûlures chimiques et thermiques.

→ Hyposécrétion réflexe

### Blocage sensoriel réflexe

Le nerf V trijumeau innerve la surface oculaire au niveau de la cornée. Un défaut d'innervation entraîne une diminution de la perception sensorielle diminuant alors la sécrétion lacrymale réflexe et la fréquence des clignements.

Ce blocage est généralement retrouvé chez les porteurs de lentilles de contact, mais également lors du traitement par laser (Lasik ou PKR) par dénervation sensitive transitoire, dans la neuropathie diabétique périphérique et les kératites neurotrophiques.

### Blocage moteur réflexe

Le blocage moteur est relatif à la perte de la fonction motrice de sécrétion lacrymale lors de lésions centrales du nerf VII.

Certains médicaments peuvent être à l'origine de ce blocage comme les antihistaminiques, les bêta-bloquants et les diurétiques.

## 2. Sécheresse par évaporation

Elle est caractérisée par l'évaporation excessive d'eau de la surface oculaire en raison d'une anomalie de la couche lipidique du film lacrymal.

La forme la plus courante est liée au dysfonctionnement de la glande de Meibomius (MGD).

### a) Causes intrinsèques

→ Dysfonctionnement de la glande de Meibomius

Plus de 30% des étiologies de sécheresse par évaporation proviennent d'un MGD appelé aussi blépharite postérieure ou meibomite.

Selon le workshop international sur les dysfonctionnements meibomiens, c'est « une anomalie chronique et diffuse des glandes de Meibomius, caractérisée communément par une obstruction des canaux terminaux et/ou des changements en termes de qualité et quantité des sécrétions glandulaires. Cet état peut altérer le film lacrymal, provoquer une irritation de la surface oculaire, réaliser une inflammation clinique et une pathologie de la surface oculaire » (64)

En effet, ces changements dans la composition lipidique des larmes provoquent une instabilité du film lacrymal qui augmente l'évaporation et donc l'osmolarité des larmes induisant un cercle vicieux de sécheresse oculaire.

Une inflammation ou une obstruction prolongée des glandes de Meibomius peut entraîner leur atrophie ou la perte des glandes fonctionnelles. (65)

Le MGD peut être classé selon quatre types : le MGD asymptomatique, le MGD avec lésion de la surface oculaire, la sécheresse oculaire par évaporation liée au MGD et le MGD associé à d'autres troubles oculaires ou maladies telles que des maladies systémiques, certaines maladies de la peau ou la prise de certains médicaments. (66)

Il est également possible de classer les MGD selon deux types :

- *Par insuffisance de sécrétion* : Il s'agit de la cause la plus fréquente, l'hyperkératinisation du canal de la glande de Meibomius entraîne son obstruction qui évolue vers l'atrophie de la glande obstruée.

Le port de lentilles de contact ainsi que la chirurgie réfractive et la prise de médicament peuvent être des facteurs déclenchant de ce trouble.

- *Par hypersécrétion* : Certaines pathologies dermatologiques ou hormono-dépendantes peuvent modifier les lipides produits par les glandes ce qui altère la qualité du film lacrymal et induit un excès d'évaporation. (67)

→ Anomalie palpébrale

Une mauvaise apposition ou une déformation de la paupière peuvent entraîner l'exposition prolongée du film lacrymal à l'environnement extérieur ou un défaut d'étalement du film lacrymal empêchant le renouvellement de ce dernier.

Ce trouble est notamment retrouvé dans le cas d'exophtalmie pour lesquelles la largeur de la fissure palpébrale est supérieure à la moyenne.

De plus, le faible taux de clignement retrouvé lors d'un effort intense de concentration, de travail sur écran, au microscope ou lors de la lecture augmente le temps d'exposition de la surface oculaire. Les troubles extrapyramidaux tels que la maladie de Parkinson peuvent également être à l'origine d'un faible taux de clignement.

b) Causes extrinsèques

→ Déficit en vitamine A

Ce trouble est retrouvé dans les cas de carence en vitamine A et d'utilisation de certains médicaments de collyres topiques.

En effet, la vitamine A est essentielle au développement des acinis. Un déficit induit alors des lésions de ces cellules acineuses.

Certains collyres contiennent des conservateurs pouvant être toxiques pour la surface oculaire. Ces substances causent des dommages sur les cellules épithéliales de la cornée provoquant des kératites qui interfèrent avec l'étalement du film lacrymal.

→ Port de lentilles de contact

Des questionnaires mis en place ont démontré qu'environ 50 % des porteurs de lentilles de contact signalent des symptômes de sécheresse oculaire.

Les lentilles augmentent le taux d'évaporation et diminuent le temps d'amincissement du film lacrymal ce qui crée des sécheresses oculaires.

→ Maladie de la surface oculaire

Les maladies oculaires telles que les allergies chroniques peuvent modifier la stabilité du film lacrymal et ainsi favoriser l'apparition de sécheresse oculaire.

→ Conjonctivite allergique

Le mécanisme général de la conjonctivite allergique est la libération d'IgE et de cytokines inflammatoires au contact des antigènes.

La production de ces molécules entraîne la stimulation des cellules caliciformes, la perte de mucines et la dégradation des cellules épithéliales. Les dommages de surface et la libération de médiateurs inflammatoires entraînent des symptômes allergiques et une stimulation réflexe des glandes lacrymales.

La présence d'un œdème palpébral peut également altérer l'étalement du film lacrymal par déformation de la paupière. (68)

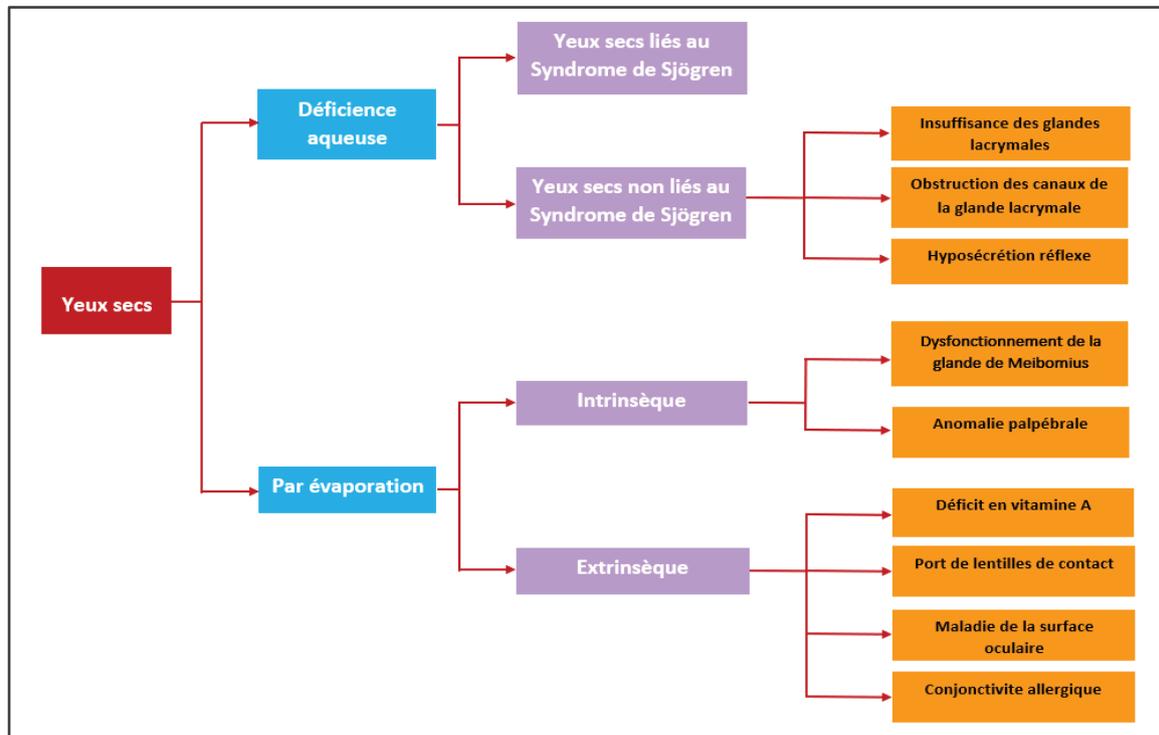


Figure 7 : Etiologies de la sécheresse oculaire

### C. Plaintes et signes fonctionnels

Les symptômes principaux ressentis par les patients sont la sensation de sécheresse au niveau de l'œil, des brûlures, des picotements et les yeux qui grattent. Les patients décrivent une sensation de grain de sable ou de corps étrangers sous la paupière et sur la surface de l'œil. De plus, ils se plaignent d'un larmoiement intense, de dépôts et de sécrétions anormales et de photophobie.

Les sécheresses oculaires entraînent également une baisse de vision, une vision floue. Ces symptômes peuvent être majorés dans certaines conditions climatiques : venteuses, climatisation, air sec, ... et lors d'effort visuel : lecture, travail sur écran, télévision,...

(69)

#### D. Evaluation objective de la sécheresse oculaire

Plusieurs tests sont utilisés pour diagnostiquer et quantifier de manière objective la sécheresse oculaire. Cependant, ces examens sont difficilement reproductibles. Les plus couramment utilisés sont les tests de Schirmer et le TBUT.

- L'interrogatoire est nécessaire afin de déterminer les antécédents généraux, ophtalmologiques et familiaux du patient et de connaître ces différents symptômes.
- L'examen à la lampe à fente permet d'avoir une vue d'ensemble de l'état cornéen et de la conjonctive.
- Le test BUT, autrement dit le temps de rupture du film lacrymal. Il est réalisé grâce à la fluorescéine qui colore le film lacrymal. On mesure ensuite le temps qui sépare le dernier clignement de la première « rupture » du film lacrymal. Un TBUT est considéré comme anormal en dessous de 10 secondes.

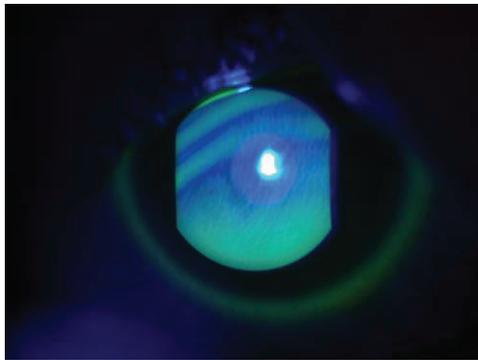


Figure 8 : Coloration à la fluorescéine (Test BUT)

- Le test de Schirmer mesure la sécrétion lacrymale totale, basale et réflexe. Il permet de déceler un changement de volume du réservoir de larmes. (70)



Figure 9 : Test de Schirmer

## E. Qualité de vie

Selon l'OMS, "la qualité de vie est définie comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est donc un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement". (71)

Cette pathologie dégrade fortement la qualité de vie engendrant une véritable limitation de certaines activités comme la lecture ou la conduite, voire des syndromes dépressifs. Des questionnaires sur la qualité de vie des patients ayant une sécheresse oculaire existent afin d'évaluer l'intensité de ce trouble. Le test le plus fréquemment utilisé est l'OSDI (Ocular Surface Disease Index©). Il évalue de façon subjective la fréquence des symptômes oculaires (douleur, vision floue), la difficulté à utiliser les fonctions liées à la vision (télévision, unité d'affichage visuel, conduite, lecture) et l'inconfort dû aux déclencheurs environnementaux (faible humidité, vent fort). L'OSDI peut être utile pour surveiller la progression de la maladie. (72)

Un autre test appelé le DEQ5 concerne les sécheresses oculaires des patients porteurs de lentilles de contact.

## F. Traitements

Il est avant tout très important de traiter la cause en première intention.

Le traitement des formes minimales à modérées est basé sur l'utilisation de larmes artificielles. Il est en général simple et efficace. Le traitement des formes sévères est plus compliqué, le traitement par larmes artificielles peut s'avérer peu efficace avec persistance de symptômes d'inconforts et des répercussions locales potentiellement délétères. Les corticostéroïdes sont alors utilisés pour leur efficacité contre les pathologies inflammatoires de la surface oculaire. Lorsque ceux-ci restent inefficaces, des collyres immunosuppresseurs tels que la ciclosporine sont prescrits.

Cependant, ces traitements peuvent être inefficaces dans le cas de syndromes secs oculaires sévères. D'autres techniques sont donc utilisées telles que les collyres de sérum autologues contenant des facteurs de croissance ou des vitamines ainsi qu'un pH neutre et une osmolarité proche de celle des larmes (73), les bouchons lacrymaux insérés dans le conduit lacrymal pour bloquer le drainage des larmes (74) et les lentilles sclérales perméables à l'oxygène.

Ces lentilles ont un effet bénéfique dans ce cas car elles maintiennent un film liquidien au contact de la cornée, limitent son évaporation et permettent la cicatrisation de l'épithélium cornéen. Les lentilles sclérales protègent la cornée des agressions extérieures. Elles permettent également de réduire l'astigmatisme induit par les déformations de la surface cornéenne et donc une amélioration visuelle. (75)

Depuis peu, des études ont montré que le traitement par la lumière pulsée est un moyen thérapeutique prometteur contre la sécheresse oculaire liée à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius. En effet, elle permettrait une diminution des médiateurs inflammatoires et une amélioration de la qualité des larmes. (76)

## G. Sécheresse oculaire et GVH

Comme évoqué précédemment, lors de la GVH, les cellules du greffon vont produire des lymphocytes T CD4+ et CD8+ ainsi que des fibroblastes présentateurs d'antigènes qui vont attaquer les tissus du receveur.

Certaines de ces cellules sont alors retrouvées au niveau de la glande lacrymale principale altérant ainsi la production de la phase aqueuse des larmes.

La sécheresse oculaire due à la GVH est donc atténuée grâce à un traitement immunosuppresseur, les collyres de ciclosporine.

## IV. La ciclosporine

### A. Définition et mécanismes d'action

La ciclosporine est un métabolite undécapéptidique neutre, hydrophobe et cyclique du champignon *Tolypocladium inflatum* ayant des pouvoirs immunosuppresseurs. Cette molécule a été découverte en 1970 par un chercheur Belge, Jean-François BOREL, dans les montagnes Norvégiennes.

Avant les années 1970 étaient utilisés les corticostéroïdes pour empêcher les infections suite aux différentes greffes. Mais ces traitements auparavant essentiels dans la prévention du rejet de greffes ont beaucoup trop d'effets indésirables graves pour le patient. Il était donc urgent de trouver un nouveau traitement moins dangereux afin de remplacer les corticoïdes.

Des chercheurs ont pu prouver en 1970 que la ciclosporine n'est pas toxique pour la moelle osseuse, elle a donc été rapidement utilisée dans le cas des chirurgies de greffes d'organes, permettant un meilleur pronostic au patient.

La ciclosporine a été, pour la première fois en 1980, appliquée localement dans divers solvant afin d'inhiber les réactions suite à une allogreffe cornéenne.

Suite à de nombreuses études, la ciclosporine par voie topique s'est avérée utile dans les troubles inflammatoires de la surface oculaire. Les premiers collyres à base de ciclosporine pour l'Homme ont été introduits en pharmacie en 2003.

De nombreuses études ont été réalisées afin de prouver l'efficacité de la ciclosporine topique dans le traitement des troubles de sécheresse oculaire, notamment afin de déterminer la concentration idéale de ciclosporine. Il a donc été prouvé que la ciclosporine en quantité 0,05% et 0,1% sont les plus efficaces et les mieux tolérées. (77,78)

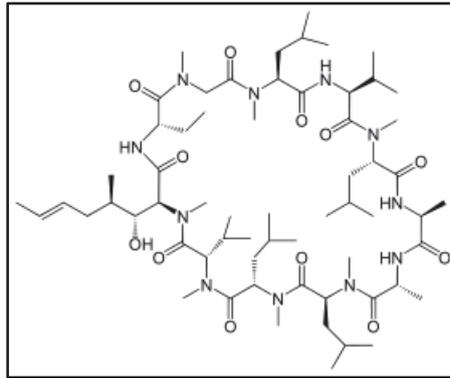


Figure 10 : Molécule de ciclosporine

La ciclosporine permet la prolongation de survie des greffes allogéniques chez l'animal ainsi que l'amélioration significative de survie du greffon lors d'une transplantation d'organes chez l'Homme.

De plus, on observe une action sur la quantité de larmes, en effet elle agit en diminuant l'inflammation de la glande lacrymale et l'apoptose des cellules acineuses lacrymales. Elle joue également un rôle anti-inflammatoire sur la cornée et la conjonctive. D'après les études chez l'animal, la ciclosporine inhiberait le développement des réactions immunitaires. Aussi, elle inhiberait la production et/ou la libération de cytokines pro-inflammatoires et de l'IL2, empêchant ainsi la prolifération des lymphocytes T. (79)

Il existe cependant des contre indications lors d'une prise par voie orale de ciclosporine. La principale est l'hypersensibilité à la ciclosporine ou à l'un de ses composants. L'insuffisance rénale et hépatique font également partie de ces contre indications. L'hypertension artérielle non contrôlée et une infection active peuvent aussi en faire partie lorsque le traitement est systémique.

Lors d'une instillation sous forme topique, les contre indications seront : l'allergie, l'infection active et la grossesse.

## B. Utilisation hors ophtalmologie

La ciclosporine est prescrite principalement en prévention de rejet de greffe.

Mais on peut également l'indiquer en cas de :

- Rejet de greffe,
- Forme sévère de psoriasis
- Dermate
- Polyarthrite rhumatoïde
- Autres maladies auto-immunes
- Aplasie médullaire acquise

Elle est principalement administrée par voie orale et sa résorption se fait au niveau de la partie supérieure de l'intestin grêle. Son action est lente et incomplète, c'est un phénomène passif par diffusion.

Sa concentration est de 40 à 60% dans les globules rouges, 10 à 20% dans les globules blancs et de 30 à 40% dans le plasma. Son élimination est principalement hépatique, 90% est excrétée dans la bile et seulement 6% dans les urines.

### C. Utilisation en ophtalmologie

En ophtalmologie, la ciclosporine est utilisée pour traiter :

- La kératoconjonctivite vernale
- La kératoconjonctivite atopique
- La rosacée oculaire :
- La kératite à adénovirus et la kératite de Thygeson corticodépendante
- Les ulcères immunologiques
- La prévention de greffe de cornée : l'action de la ciclosporine sera moins importante que celle des corticoïdes mais sera intéressante dans le cas de corticodépendance ou de rejet
- Tout processus inflammatoire corticodépendant

Les préparations varient de 0,05% à 2%. (80)

#### 1. IKERVIS (0,1% ciclosporine)

IKERVIS est un collyre, commercialisé en France en 2013 sous ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) puis obtient en 2015 l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). IKERVIS est indiqué chez les patients lorsque l'instillation de substituts lacrymaux n'améliore pas la kératoconjonctivite sèche lors d'une kératite sévère ou d'une lésion de la cornée. (81)

#### 2. VERKAZIA (0,1% ciclosporine)

VERKAZIA est un médicament administré par voie ophtalmique, principalement chez les enfants à partir de l'âge de 4 ans. Il peut également être utilisé chez les patients ayant une kératoconjonctivite vernale, entraînant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux. (82)

#### 3. RESTASIS (0,05% ciclosporine)

C'est en 2003, au États-Unis que pour la première fois la ciclosporine topique par voie ophtalmique est présentée par collyre (RESTASIS) et obtient l'autorisation de la FDA (Food and Drug Administration, autrement dit « l'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux »), dans l'indication du syndrome sec oculaire. En France, RESTASIS était disponible dans les limites d'une ATU nominative mais en l'absence d'accord de l'AMM, l'ATU a été arrêté lorsqu'IKERVIS a été mise sur le marché. (81)

#### 4. CICLOGRAFT (2% ciclosporine)

CICLOGRAFT est un collyre prescrit dans le cadre d'une ATU. Il est administré lors d'une pathologie oculaire, en prévention ou lors d'un rejet de greffe, lors d'une situation susceptible de causer une inflammation oculaire, etc. (83)

#### V. Ciclosporine et GVH

##### A. Action de la ciclosporine sur la surface oculaire

La sécheresse oculaire liée à la GVH est une maladie dont le mécanisme est immuno-inflammatoire. Pour traiter celle-ci des anti-inflammatoires topiques sont alors administrés, il s'agit soit de corticoïdes soit de ciclosporine. Le traitement par corticoïdes à l'inconvénient de se faire de manière ponctuelle sur de courtes périodes, en raison du risque d'élévation de la pression intraoculaire pouvant provoquer une cataracte ou un glaucome.

La ciclosporine, qui a pour rôle d'inhiber l'activation des lymphocytes T, peut quant à elle, être prescrite sur une longue durée. Son mécanisme d'action permet d'agir à la source de la maladie et n'a aucun effet sur la pression oculaire ainsi que sur le risque de cataracte. Cependant, la ciclosporine peut n'agir totalement seulement 4 mois après le début du traitement. Il est donc recommandé de commencer tôt le début du traitement. (84)

Après administration par voie topique de la ciclosporine, celle-ci est passivement absorbée par les infiltrats lymphocytaires T (amas de lymphocytes T) dans la cornée, la sclère et la conjonctive. Elle va alors inactiver la phosphatase calcineurine (protéine qui permet l'activation des lymphocytes T et donc une réaction immunitaire, à la suite d'une chaîne de stimulation).

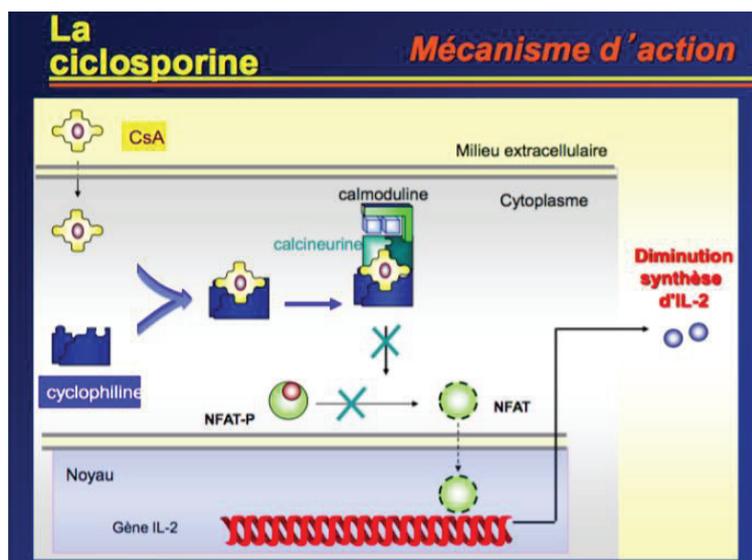


Figure 11 : Mécanisme d'action de la ciclosporine

La ciclosporine est liposoluble et hydrophobe, elle peut donc facilement traverser l'épithélium cornéen qui est lipophile. Cependant, le stroma est très hydrophile et entraîne la diminution de la pénétration transcornéenne.

L'endothélium cornéen, lui, est plus lipophile que l'épithélium et donc plus perméable. 65% de la ciclosporine est retrouvée dans l'épithélium, 25% dans le stroma et 10% dans l'endothélium. La concentration cornéenne dépend de la dose administrée, de la concentration et a également un effet cumulatif.

Elle dépasse toujours les taux thérapeutiques au niveau local mais cela est compensé par un faible passage intraoculaire.

La ciclosporine a pour effet :

- Une augmentation de la sécrétion lacrymale
- Un anti-inflammatoire de la cornée et de la conjonctive
- Une diminution de la néovascularisation cornéenne (85)

## B. Les complications de la ciclosporine

La ciclosporine a bouleversé les greffes d'organes grâce à son effet immunosuppresseur. Elle permet la transplantation de nombreux organes (rein, cœur, foie, poumon...). (86) Cependant son utilisation est délicate, de nombreux effets indésirables ont été observés, on retrouve principalement :

- Une néphrotoxicité : mauvais fonctionnement des reins
- Une hypertension artérielle
- Une neurotoxicité : substance toxique pour le cerveau, se manifestant ici par une paresthésie (sensation de fourmillements et engourdissements) ainsi que des mouvements involontaires
- Des troubles hépatiques (2)

Des effets secondaires sont également retrouvés au niveau des yeux lors d'une prise médicamenteuse par voie topique :

- Réaction d'hypersensibilité : comprenant irritations et douleurs oculaires ainsi qu'une inflammation oculaire
- Des céphalées. (80)
- Tumeurs de la surface oculaire (carcinomes conjonctivaux, même si aucune étude ne l'a prouvée pour le moment)

# **PARTIE CLINIQUE**

## I. Introduction

Comme nous l'avons décrit précédemment, la GVH oculaire provoque une sécheresse oculaire pouvant entraîner une gêne voire même un handicap chez ces patients.

Cet inconfort oculaire se révèle par différents symptômes tels que l'éblouissement, des douleurs ou une irritation (impression de grain de sable dans l'œil), une plus ou moins importante baisse de vision. L'intensité de ces symptômes conduit à un réel handicap, l'incapacité de conduire, une fatigabilité à la lecture et au travail sur écran, une gêne à l'extérieur en cas de fort soleil ou de conditions venteuses.

Certaines personnes doivent également monter un dossier MDPH afin de faire reconnaître leur atteinte comme un handicap.

L'origine de cette sécheresse étant particulière, elle est très compliquée à traiter afin de soulager les gênes des patients.

Nous voulions donc savoir si, parmi les différents traitements proposés aux patients, la ciclosporine topique pouvait améliorer la sécheresse oculaire des personnes atteintes de GVH.

## II. Matériel et méthode

### A. Recueil et analyse des données

Nous avons réalisé une étude comparative sur la qualité de vie des patients atteints de GVH oculaire et suivis à l'Hôpital Lyon Sud. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à leur sécheresse oculaire avant et après la mise en place d'un traitement par ciclosporine topique, afin de prouver l'efficacité de celle-ci.

Afin de mener à bien cette étude, nous nous sommes aidées de plusieurs logiciels :

Le logiciel EASLY : celui-ci nous a permis de trouver les patients suivis à Lyon Sud souffrant d'une GVH et d'accéder à leurs coordonnées afin de leur faire parvenir un questionnaire.

Le logiciel SOFTALMO : ce logiciel nous a permis de vérifier que les patients GVH ayant une sécheresse oculaire étaient bien traités avec de la ciclosporine en collyre (comme IKERVIS ou CICLOGRAFT).

Le GFORM : grâce à lui nous avons pu créer notre questionnaire, en nous inspirant des questionnaires OSDI et DEQ5, afin de les faire remplir aux patients concernés pour pouvoir ensuite réaliser nos statistiques. Il nous a également permis de recueillir les informations des patients sur la date de leur greffe de moelle osseuse, la date d'apparition des symptômes oculaires et la date de mise en place du traitement.

Le questionnaire a été réalisé en 5 parties :

- Données du patient
- Questionnaire OSDI avant mise en place du traitement
- Questionnaire DEQ5 avant mise en place du traitement
- Questionnaire OSDI après mise en place du traitement
- Questionnaire DEQ5 après mise en place du traitement

Le logiciel EXCEL : après avoir rassemblé toutes les données des patients nous avons pu élaborer nos statistiques pour pouvoir ensuite conclure sur l'efficacité de la ciclosporine.

## B. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons défini des critères d'inclusion et d'exclusion, tel que :

Critères d'inclusion :

- Patient de tout âge
- Patient de tout sexe
- Patient ayant une GVH et une sécheresse oculaire
- Patient étant traité, ou ayant été traité avec de la ciclosporine
- Patient suivi à l'hôpital de Lyon Sud

Critères d'exclusion :

- Patient possédant une GVH mais n'ayant pas de symptômes oculaires
- Patient possédant une GVH et une sécheresse oculaire mais n'étant pas traité avec de la ciclosporine en collyre
- Patient n'ayant pas répondu à notre questionnaire
- Patient ne supportant pas la ciclosporine et ayant arrêté le traitement au bout de quelques jours

## C. Évaluation de la qualité de vie

Dans le but de prouver, ou non, l'efficacité de la ciclosporine sur la sécheresse oculaire des patients atteints de GVH nous nous sommes inspirées de deux questionnaires permettant de statuer sur l'influence, l'importance et la fréquence de la sécheresse oculaire. Nous les avons légèrement modifiés afin qu'ils correspondent à notre étude. (cf annexes)

Le test d'OSDI (Ocular Surface Disease Index©) est un questionnaire évaluant de façon subjective la fréquence des symptômes oculaires, la difficulté à utiliser les fonctions liées à la vision et l'inconfort dû aux déclencheurs environnementaux. Il nous a permis de classer et d'établir la gravité du syndrome d'œil sec grâce au tableau ci-après. Plus le score est élevé, plus la sécheresse est sévère.

Le test DEQ5 concerne les sécheresses oculaires des patients porteurs de lentilles de contact. Il nous a permis d'évaluer l'intensité de l'inconfort, de la sécheresse et du larmoiement selon le patient.

Ces informations n'étant pas présentes dans le questionnaire OSDI, nous avons trouvé intéressant et important de les rajouter dans notre étude.

Lorsque le score final du DEQ5 est supérieur à 6, il indique alors un œil sec, lorsqu'il est supérieur à 12, il indique un syndrome sec sévère (de type Gougerot Sjogren ou GVH oculaire).

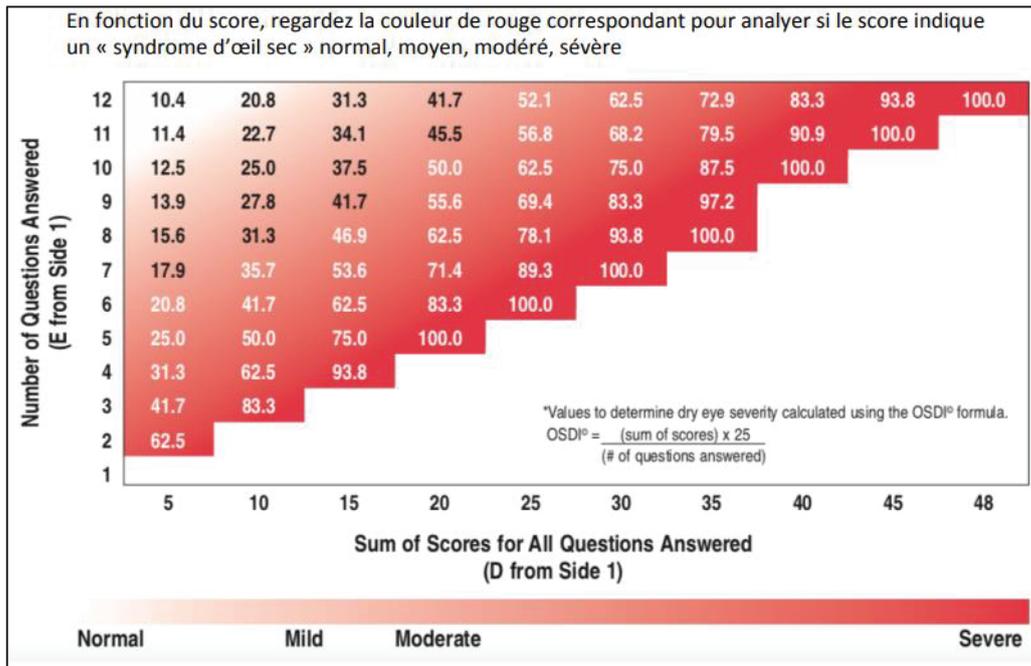


Figure 12 : Tableau déterminant la sévérité de la sécheresse oculaire en fonction du score OSDI

### III. Résultats

#### A. Echantillon

Pour notre étude, nous avons contacté par téléphone 15 patients : 10 patients correspondaient à notre étude et ont accepté de répondre à notre questionnaire, 2 patients correspondaient mais n'ont pas voulu répondre au questionnaire à cause des difficultés de leur basse vision, 2 patients n'ont pas supporté leur traitement et l'ont arrêté au bout de quelques jours et 1 patient ne nous a jamais répondu au téléphone.

Nous avons donc inclus 7 hommes et 3 femmes, d'une moyenne d'âge de 34,3 ans, le plus jeune patient ayant 14 ans et le plus âgé ayant 49 ans.

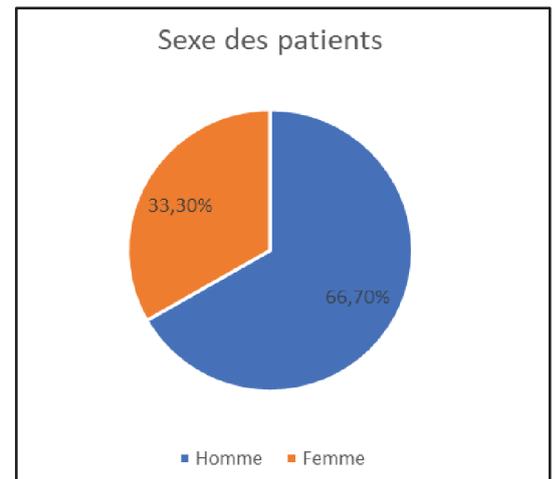


Figure 13 : Diagramme représentant la proportion d'hommes et de femmes au sein de l'étude

Les greffes de moelle osseuse de nos patients ont été réalisées entre février 2011 et mars 2019.

La GVH oculaire, c'est-à-dire l'apparition des symptômes de sécheresse, s'est déclenchée entre 1 mois à 2 ans après la greffe.

Nos patients ont reçu le traitement de la ciclosporine topique immédiatement après le début des symptômes.

6 patients utilisaient le collyre IKERVIS et 4 patients utilisaient le collyre CICLOGRAFT.

## B. Comparaison des données avant et après traitement

Nous avons rassemblé les réponses de nos 10 patients sous forme de graphiques (en annexe) pour ainsi mettre en évidence l'évolution de leurs signes fonctionnels avant et après le début de traitement par ciclosporine topique.

Nous avons regroupé les différentes gênes sur un même tableau indiquant leur fréquence avant et après mise en place du traitement. Ces gênes constituaient l'éblouissement, l'impression de grains de sable dans l'œil, des douleurs ou des irritations, une vision floue et une baisse de vision.

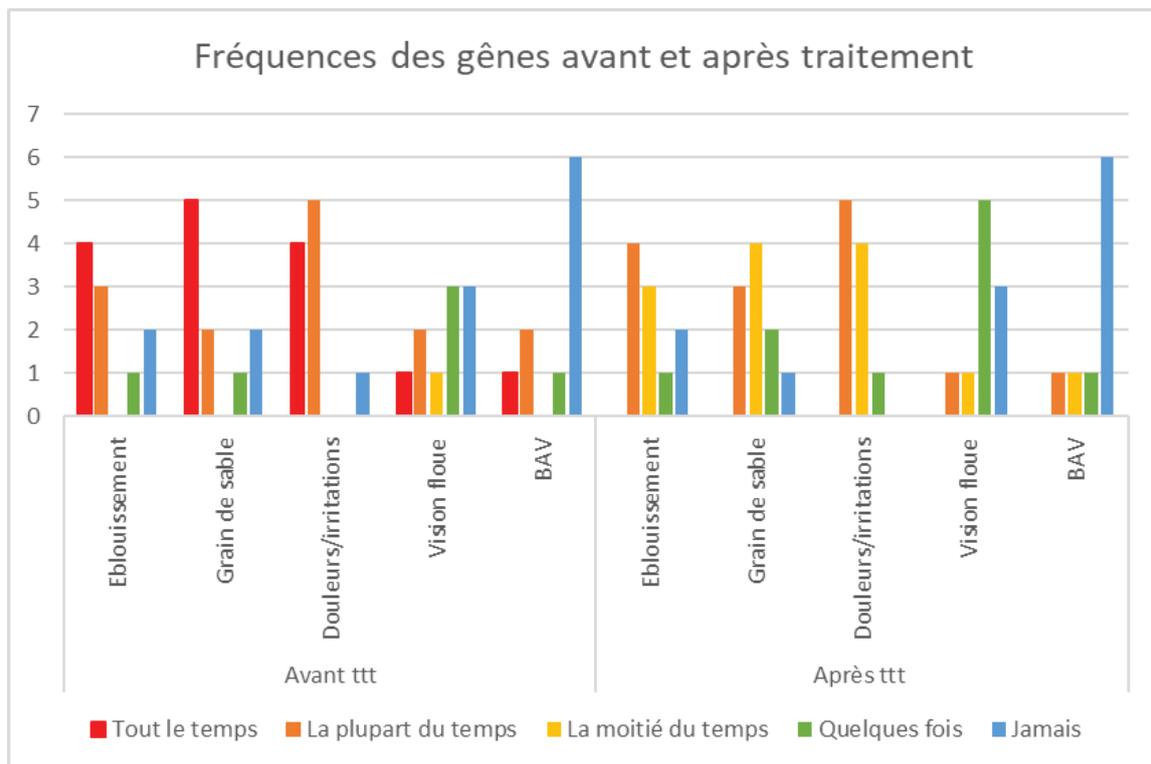


Figure 14 : Histogramme représentant la fréquence des gênes avant et après mise en place du traitement selon les patients (questionnaire OSDI)

Selon les résultats traduits dans nos graphiques (questionnaire OSDI), nous avons noté une diminution des signes fonctionnels après le début du traitement par ciclosporine. En effet, certains patients étaient gênés « tout le temps ». Après la mise en place du traitement, plus aucun des patients ne signale ces gênes « tout le temps ». Nous avons donc observé une diminution générale de la fréquence des différentes gênes de nos patients. Après la mise en place du traitement, ces gênes étaient généralement retrouvées « la moitié du temps » ou « quelques fois » par rapport à « tout le temps » ou « la plupart du temps » avant la mise en place du traitement.

Nous pouvons également remarquer, une amélioration de la qualité de vie, après la mise en place du traitement par ciclosporine, au niveau des gênes oculaires telles que la sensation de grains de sable.

Effectivement la majorité des patients se plaignaient d'une sensation de grain de sable dans l'œil « tout le temps » avant traitement ; après traitement 40% des patients ne se plaignaient plus que « la plupart du temps ».

De même pour les patients se plaignant de vision floue : en effet, avant la ciclosporine les patients ressentaient très régulièrement cette vision floue. En revanche, après la mise en place du traitement, la majorité des patients déplorent une vision floue seulement « quelques fois ».

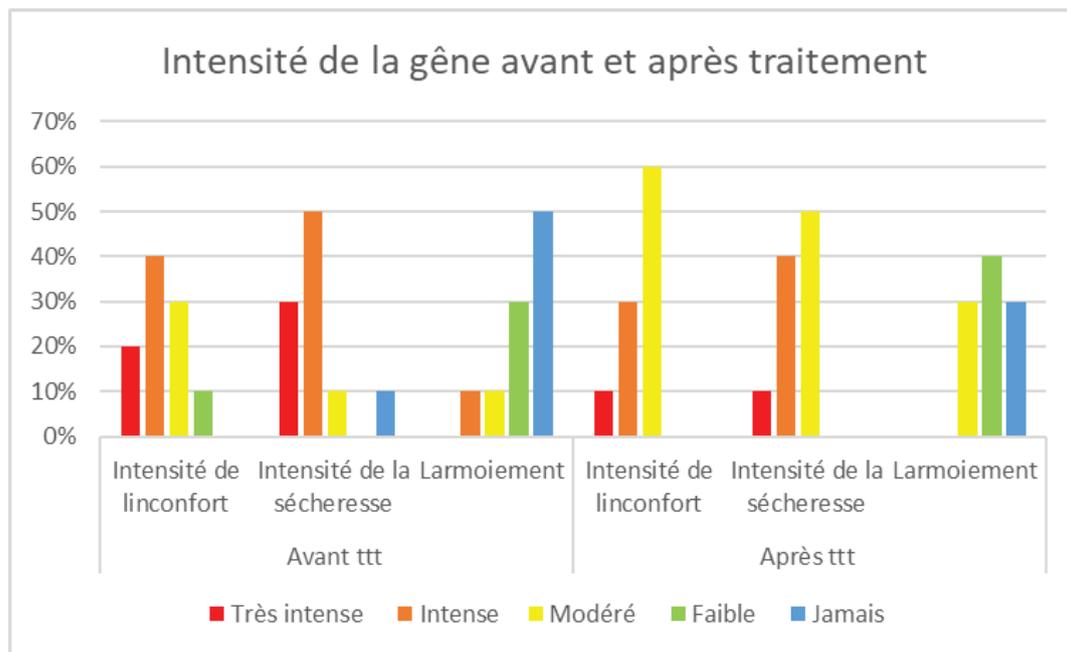


Figure 15 : Histogramme représentant l'intensité des gênes avant et après mise en place du traitement selon les patients (questionnaire DEQ5)

Selon les résultats ci-dessus inspirés du questionnaire DEQ5, nous avons constaté qu'après le début de la mise en place du traitement par ciclosporine les patients ont eu une diminution de l'intensité de leurs signes fonctionnels.

Effectivement, l'intensité de l'inconfort oculaire ainsi que l'intensité de la sécheresse oculaire étaient plus faibles après le début du traitement. Par exemple, 40% des patients retrouvaient une sécheresse très intense en fin de journée avant traitement, contre seulement 10% après traitement. A l'inverse, 10% des patients considéraient leur sécheresse oculaire comme modérée en fin de journée avant le traitement contre 50% après la mise en place du traitement.

Concernant le larmoiement, sa fréquence avait tendance à diminuer après la mise en place du traitement selon nos graphiques mais elle restait toujours présente pour 70% de nos patients.

### C. Comparaison des scores OSDI et DEQ5 avant et après traitement

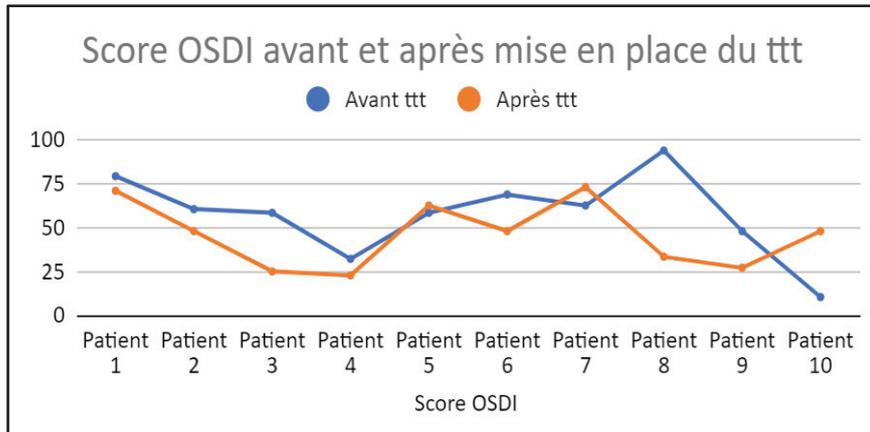


Figure 16 : Graphique représentant le score OSDI de chaque patient avant et après mise en place du traitement

	Avant ttt	Apr.s ttt
Valid	10	10
Missing	0	0
Mean	57.173	45.814
Std. Deviation	23.323	18.634
Minimum	10.417	22.727
Maximum	93.750	72.917

Figure 17 : Tableau récapitulatif des statistiques descriptives des scores OSDI avant et après le traitement

Measure 1	Measure 2	t	df	p
Avant ttt	- Apr.s ttt	1.370	9	0.102

Note. For all tests, the alternative hypothesis specifies that Avant ttt is greater than Apr.s ttt.  
Note. Student's t-test.

Figure 18 : Résultat du test T de Student pour la comparaison des scores OSDI avant et après mise en place du traitement

Après avoir calculé le score OSDI de chaque patient nous avons obtenus les graphiques précédents.

Avant la mise en place du traitement, nous avons retrouvé une moyenne de 57,17 du score OSDI alors qu'après le début du traitement la moyenne de ce score ne s'élevait plus qu'à 45,81.

D'après le test T de Student pour séries appariées, il n'existait pas d'amélioration significative des symptômes après la mise en place du traitement ( $p > \alpha$  avec  $\alpha = 0,05$ ).

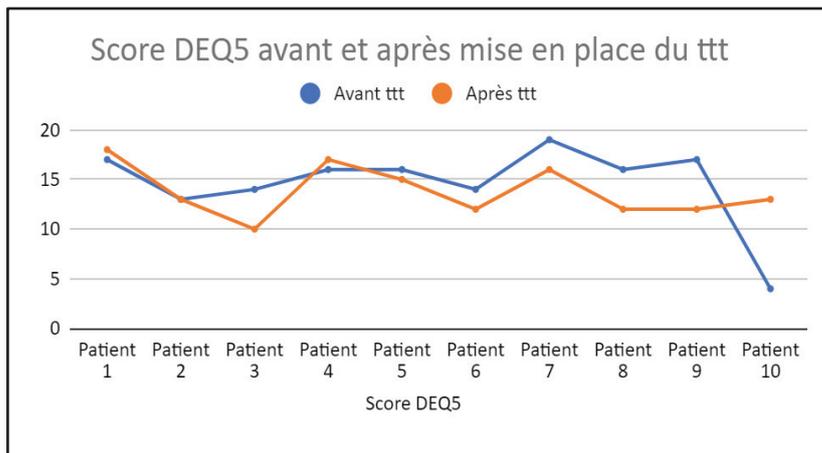


Figure 19 : Graphique représentant le score DEQ5 de chaque patient avant et après mise en place du traitement

	Avant ttt	Apr.s ttt
Valid	10	10
Missing	0	0
Mean	14.600	13.800
Std. Deviation	4.115	2.573
Minimum	4.000	10.000
Maximum	19.000	18.000

Figure 20 : Tableau récapitulatif des statistiques descriptives des scores DEQ5 avant et après le traitement

Measure 1	Measure 2	t	df	p
Avant ttt	- Apr.s ttt	0.625	9	0.274

Note. For all tests, the alternative hypothesis specifies that Avant ttt is greater than Apr.s ttt.  
Note. Student's t-test.

Figure 21 : Résultat du test T de Student pour la comparaison des scores DEQ5 avant et après mise en place du traitement

Même analyse pour le score DEQ5, nous avons retrouvé une moyenne de 14,60 avant le traitement et de 13,80 après le début du traitement par ciclosporine.

Nous avons également constaté, que pour les 10 patients ayant pris de la ciclosporine, seulement 3 d'entre eux avaient obtenu un score légèrement plus élevé après le début du traitement qu'avant.

D'après le test T de Student pour séries appariées, nous n'avons pas retrouvé d'amélioration significative de l'intensité des gênes après la mise en place du traitement ( $p > \alpha$  avec  $\alpha=0,05\%$ ).

#### IV. Discussion

Le but de notre étude est de prouver l'efficacité de la ciclosporine sur les patients ayant une GVH oculaire. En effet, la ciclosporine est prescrite lors d'une sécheresse oculaire chez certains patients afin de diminuer celle-ci.

Afin de démontrer l'efficacité du traitement, nous avons fait remplir un questionnaire aux patients correspondant à notre étude. Ce questionnaire avait pour but de comparer les signes fonctionnels de la sécheresse oculaire avant et après la mise en place du traitement par ciclosporine topique.

Au vu des résultats de notre étude, nous remarquons qu'il n'existe pas d'amélioration significative des gênes des patients grâce à la molécule de ciclosporine administrée par voie topique (car  $p > \alpha$ ) d'après nos deux questionnaires OSDI et DEQ5.

Il existe une diminution du score des tests (c'est-à-dire une diminution de la sécheresse oculaire) après la mise en place du traitement, cependant elle n'est pas suffisamment importante pour être significative.

L'évaluation subjective des symptômes dans notre étude a montré que le traitement est favorable chez 7 patients (70%). En effet, nous retrouvons une diminution de la fréquence et de l'intensité de la sécheresse, notamment au niveau de l'éblouissement qu'elle entraîne, de la sensation de grain de sable et des douleurs ou des irritations.

La vision semble également améliorée d'après les patients.

Relativement peu d'études ont été réalisées à propos de l'efficacité de la ciclosporine topique sur les sécheresses oculaires associées à une GVH.

Cependant, nous pouvons comparer nos résultats à deux études. L'une réalisée en 2005 sur l'utilisation ophtalmique de la ciclosporine dans la GVHD oculaire notamment à propos de son innocuité et de son efficacité. Cette étude réalisée sur 16 patients pendant 90 jours a prouvé que la ciclosporine améliorerait la sécheresse oculaire de manière significative. L'évaluation subjective des symptômes montrait une amélioration grâce au traitement chez 10 patients (62,5%). (87)

La seconde réalisée en 2004 étudiait l'efficacité de la ciclosporine topique à 0,05% dans le traitement de la sécheresse oculaire associée à la maladie du greffon contre l'hôte sur 8 patients. Cette étude montre de manière significative que la ciclosporine topique à 0,05% est efficace pour traiter la sécheresse oculaire dans le cadre d'une GVH oculaire. L'évaluation subjective des symptômes a montré une amélioration de ces derniers chez 7 patients (87.5%). (88)

De plus, nous n'avons pas pu obtenir de données objectives, notamment les différences d'acuité visuelle, des tests BUT et Schirmer avant et après mise en place du traitement. En effet, nous n'avons pas pu récolter ces données avant la mise en place du traitement car le début de la GVH de nos patients remonte à plusieurs années.

L'étude de 2004 a pu comparer les scores des tests BUT et Schirmer toutes les 2 semaines dans un intervalle de 3 mois et a retrouvé une amélioration des scores au bout des 3 mois de traitement. En effet, pour le test de Schirmer, le score était de  $7,2 \pm 4,0$  mm initialement et de  $11,3 \pm 2,2$  mm au bout de 3 mois, soit une augmentation de 4,1 mm ( $p=0,003$ ). Pour le test BUT, le temps moyen de rupture du film lacrymal était de 3,4 secondes contre 6,6 secondes après 3 mois de traitement, soit une augmentation de 3,2 secondes ( $p=0,002$ ). De même, lors de l'étude de 2005 l'impression globale du médecin, envers la sécheresse oculaire, a été favorable chez 12 patients (75%).

Ainsi, ces deux études nous montrent une amélioration des données objectives lors de l'instillation de ciclosporine topique chez les patients possédant une GVH avec sécheresse oculaire.

Malheureusement, tout comme notre étude, elles ont pour limite le nombre insuffisant de patients. Il n'est donc pas possible d'évaluer l'innocuité de ce traitement. Cette pathologie étant rare, il n'existe pas, à ce jour, d'étude à grande échelle et représentative capable de confirmer les résultats de nos études.

Contrairement à ces deux études, nos patients étaient traités par plusieurs traitements simultanés comprenant la ciclosporine topique, les larmes artificielles, les bouchons lacrymaux et les lentilles sclérales. Nous n'avons donc pas pu déterminer l'efficacité de la ciclosporine seule.

Plusieurs de nos patients nous ont cependant signalé que pour eux, la ciclosporine seule ne semblait pas efficace. En effet, nous avons recueilli le témoignage de 2 patientes qui parlent des lentilles sclérales comme d'un "traitement miracle" qui a réellement pu les aider à retrouver une "vie normale".

Malgré cela, ces traitements ne sont pas à 100% efficaces, il persistera toujours des symptômes de sécheresse oculaire. En effet, nous pouvons observer sur les diagrammes de notre étude que ces symptômes perdurent pour la majorité des patients, malgré une diminution des gênes.

D'après les différentes études réalisées sur la GVH oculaire, il n'existe pas de protocole précis concernant le traitement de cette pathologie. La mise en place des différents traitements et la posologie dépend de la gravité de l'atteinte et du ressenti du patient. Par exemple, certains patients supporteront plutôt un faible dosage de la ciclosporine (0,05%) alors que pour d'autres, la ciclosporine à 2% sera plus efficace et bien supportée.

Par ailleurs, il a été prouvé que la ciclosporine peut avoir un effet majoré lorsqu'elle est utilisée en traitement préventif plutôt que curatif. Effectivement, une étude comparative a été réalisée entre juin 2004 et novembre 2007 sur 105 patients formés en 2 groupes, l'un composé de 81 patients a reçu de la ciclosporine à 0,05% en traitement préventif 1 mois avant la greffe de moelle osseuse et l'autre composé de 24 patients ayant reçu de la ciclosporine 0,05% en traitement curatif 6 mois après la greffe (groupe témoin). Les symptômes de sécheresse oculaire étaient significativement plus sévères dans le groupe témoin à 3 mois, 1 an et 2 ans ( $p < 0,05$ ). La ciclosporine est donc susceptible d'avoir une meilleure efficacité en prévention, pour éviter la destruction précoce des tissus après la greffe et ainsi limiter et retarder au maximum la sécheresse et les gênes induites. (89)

Concernant notre étude, sur les 15 patients contactés, 2 personnes n'ont pu répondre au questionnaire à cause d'une trop grande douleur lors de l'installation du collyre. Ils ont donc arrêté le traitement au bout de quelques jours à cause de cette contrainte. En effet, plusieurs de nos patients nous ont parlé de la sensation de brûlure que le traitement induit lorsqu'il est administré.

Cette intolérance est également retrouvée dans une étude réalisée en 2016 sur 26 patients GVH et 46 patients ayant un syndrome de sécheresse oculaire sévère, comparant différentes formules de ciclosporine à différents dosages (ciclosporine à 0,1%, ciclosporine à 0,05% dans l'huile de ricin et ciclosporine à 0,05% liposomale. (90) Cette étude a montré que chez les patients GVH, la ciclosporine à 0,1% n'était pas tolérée par 62% des patients, la ciclosporine à 0,05% dans l'huile de ricin n'était pas tolérée par 33% des patients et la ciclosporine liposomale à 0,05% n'était pas tolérée par 39% des patients. L'effet secondaire le plus retrouvé lors de l'instillation de la ciclosporine est la brûlure oculaire chez 59% des patients, suivi ensuite de rougeurs, un gonflement des paupières et des démangeaisons.

Une autre limite de notre étude qui nous a légèrement fait douter des réponses de nos patients est le fait que la ciclosporine topique a, pour la plupart des patients, été prescrite le jour même du début des symptômes de sécheresse.

Ce qui peut apporter une légère confusion lors du remplissage du questionnaire. En effet, nous pensons que l'un de nos patients a fait une comparaison de ses symptômes avant le début de la sécheresse et après la mise en place du traitement, ce qui peut expliquer l'augmentation des symptômes après mise en place du traitement retrouvée dans nos résultats (patient 10).

## V. Conclusion

A travers cette étude, nous cherchions à savoir si la ciclosporine topique pouvait améliorer la sécheresse oculaire des personnes atteintes de GVH.

Pour rappel, la sécheresse oculaire présente dans le cadre d'une GVH est due à la destruction des tissus des glandes lacrymales et de meibomius par les lymphocytes T cytotoxiques du greffon.

Cette sécheresse particulièrement importante entraîne de nombreuses gênes chez les patients telles qu'un larmolement intense, une grande photophobie, des douleurs ou irritations et une baisse de vision majorée par la détérioration de la cornée.

La ciclosporine topique est alors prescrite dans ce cas pour son action d'immunosuppresseur, limitant l'activation des lymphocytes T.

Même si les résultats de l'évaluation subjective des symptômes grâce aux tests OSDI et DEQ5 obtenus ne sont pas significatifs, nous retrouvons une amélioration des symptômes après la mise en place du traitement. Cette amélioration concorde avec les différentes études réalisées sur le sujet. En effet, les patients sont moins gênés par l'éblouissement et les douleurs ou irritations de leur sécheresse. De plus, leur vision semble être améliorée même s'ils ne ressentent pas de grosse baisse de vision.

Cependant, malgré son efficacité prouvée, la ciclosporine n'améliore pas dans leur totalité les symptômes de la sécheresse oculaire. En effet, il persiste toujours des symptômes qui peuvent être diminués grâce à la mise en place d'autres traitements de manière simultanée tels que les larmes artificielles, les bouchons lacrymaux et les lentilles sclérales.

Les autres études apportent également l'amélioration des données objectives sur la sécheresse grâce à la ciclosporine topique. Notamment avec le test de sécrétion basale de Schirmer et le test de rupture du film lacrymal BUT. Nous aurions également voulu recueillir ces données, malheureusement, n'ayant accès qu'au dossier du patient après la mise en place du traitement nous étions bloquées.

Malheureusement, toutes les études réalisées sur le sujet ne regroupent pas assez de patients afin de généraliser les résultats.

Il serait donc intéressant de réaliser une étude randomisée à plus grande échelle (ex : échelle mondiale) et contrôlée par placebo afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité de la ciclosporine topique pour traiter les sécheresses dans le cas de GVH oculaire.

Ce projet nous a beaucoup apporté au niveau de nos connaissances théoriques mais également au niveau de la relation avec les patients. En effet, il nous a permis de découvrir une pathologie très peu connue que nous avons rencontrée durant nos stages et qui nous a intriguée.

Nous avons pu développer nos connaissances sur la sécheresse oculaire et les différents tests utilisés pour l'évaluer. De plus, nous avons recueilli le témoignage de plusieurs patients qui ont tenu à nous parler de leur maladie, afin de nous donner le maximum d'informations utiles à notre mémoire. Il était très intéressant de pouvoir parler avec eux, de leur ressenti.

La GVH oculaire est une maladie dont l'efficacité des traitements est encore très relative du fait de l'absence d'études de grande ampleur et de la difficulté à trouver le bon traitement et la bonne posologie pour chaque patient. Bien que de nombreuses options thérapeutiques aient été utilisées dans la prise en charge de la GVHD oculaire, un traitement adéquat reste un défi.

## Annexes

Date de naissance Date jj/mm/aaaa <input type="text"/>
Date de la greffe de moelle osseuse : Votre réponse <input style="width: 80%;" type="text"/>
Date de début de la GVH : Votre réponse <input style="width: 80%;" type="text"/>

Date d'apparition des symptômes de sécheresse oculaire : Votre réponse <input style="width: 80%;" type="text"/>
Date de mise en place du traitement Votre réponse <input style="width: 80%;" type="text"/>
Nom du traitement Votre réponse <input style="width: 80%;" type="text"/>

*Document 1 - Questionnaire sur la pathologie du patient, transmis sous forme de google form*

Questionnaire OSDI avant la mise en place du traitement par ciclosporine						
Avez-vous vécu les situations suivantes avant le traitement par la ciclosporine :						
	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	
Yeux qui sont sensibles à la lumière ?	<input type="checkbox"/>					
Impression de sable dans les yeux ?	<input type="checkbox"/>					
Yeux douloureux ou irrités ?	<input type="checkbox"/>					
Vision floue ?	<input type="checkbox"/>					
Baisse de vision ?	<input type="checkbox"/>					
Avez-vous eu des problèmes oculaires qui vous ont gêné lors des tâches suivantes avant le traitement par la ciclosporine : *						
	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	Non concerné
Lecture	<input type="checkbox"/>					
Conduite de nuit	<input type="checkbox"/>					
Travail sur ordinateur	<input type="checkbox"/>					
Regarder la télévision	<input type="checkbox"/>					
Avez-vous subi un inconfort oculaire dans les situations suivantes avant le traitement par la ciclosporine : *						
	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	Non concerné
Conditions venteuses	<input type="checkbox"/>					
Lieu avec faible humidité (air très sec)	<input type="checkbox"/>					
Lieu avec air conditionné	<input type="checkbox"/>					

Questionnaire OSDI après la mise en place du traitement par ciclosporine						
Avez-vous vécu les situations suivantes depuis le traitement par la ciclosporine : *						
	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	
Yeux qui sont sensibles à la lumière ?	<input type="checkbox"/>					
Impression de sable dans les yeux ?	<input type="checkbox"/>					
Yeux douloureux ou irrités ?	<input type="checkbox"/>					
Vision floue ?	<input type="checkbox"/>					
Baisse de vision ?	<input type="checkbox"/>					
Avez-vous eu des problèmes oculaires qui vous ont gêné lors des tâches suivantes depuis le traitement par la ciclosporine : *						
	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	Non concerné
Lecture	<input type="checkbox"/>					
Conduite de nuit	<input type="checkbox"/>					
Travail sur ordinateur	<input type="checkbox"/>					
Regarder la télévision	<input type="checkbox"/>					
Avez-vous subi un inconfort oculaire dans les situations suivantes depuis le traitement par la ciclosporine : *						
	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	Non concerné
Conditions venteuses	<input type="checkbox"/>					
Lieu avec faible humidité (air très sec)	<input type="checkbox"/>					
Lieu avec air conditionné	<input type="checkbox"/>					

*Document 2 - Questionnaire OSDI avant et après mise en place du traitement, transmis au patient sous forme de google form*

Questionnaire DEQ5 avant la mise en place du traitement par ciclosporine

Au cours d'une journée typique, avant le traitement par la ciclosporine, à quelle \* fréquence aviez-vous senti un inconfort oculaire ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Fréquemment
- Constamment

Quand vous ressentiez un inconfort oculaire, quelle était l'intensité de cet inconfort à la fin de la journée ? \*

- Jamais eu
- Faible
- Modéré
- Intense
- Très intense

Au cours d'une journée typique, avant le traitement par la ciclosporine, à quelle \* fréquence aviez-vous senti vos yeux secs ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Fréquemment
- Constamment

Quand vous ressentiez vos yeux secs, quelle était l'intensité de cette sensation de sécheresse à la fin de la journée ? \*

- Jamais eu
- Faible
- Modéré
- Intense
- Très intense

Au cours d'une journée typique, avant le traitement par la ciclosporine, à quelle \* fréquence perceviez-vous que vos yeux étaient très humides ou larmoyant ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Fréquemment
- Constamment

Questionnaire DEQ5 après la mise en place du traitement par ciclosporine

Au cours d'une journée typique, depuis le traitement par la ciclosporine, à quelle \* fréquence avez-vous senti un inconfort oculaire ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Fréquemment
- Constamment

Quand vous ressentez un inconfort oculaire, quelle est l'intensité de cet inconfort à la fin de la journée ? \*

- Jamais eu
- Faible
- Modéré
- Intense
- Très intense

Au cours d'une journée typique, depuis le traitement par la ciclosporine, à quelle \* fréquence avez-vous senti vos yeux secs ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Fréquemment
- Constamment

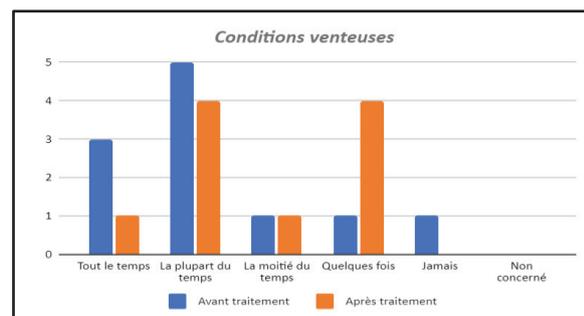
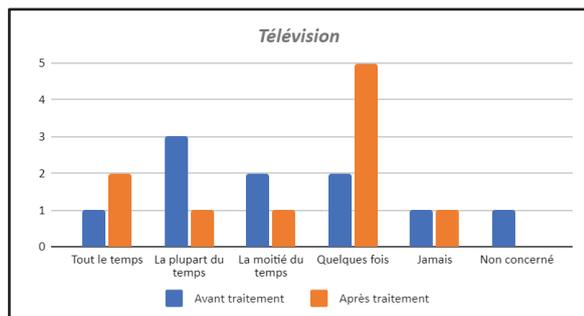
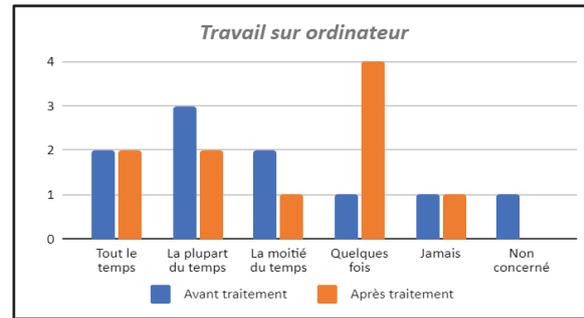
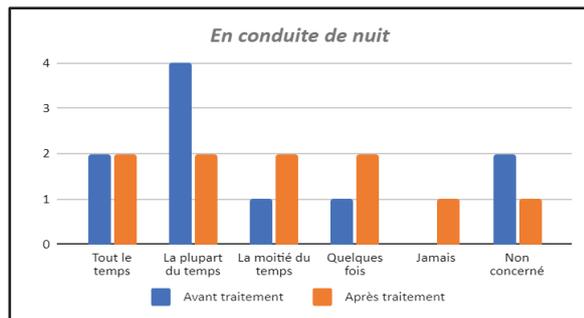
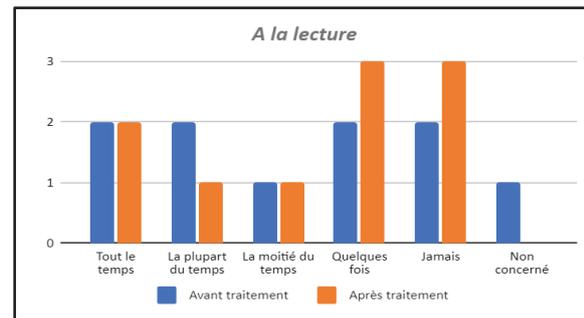
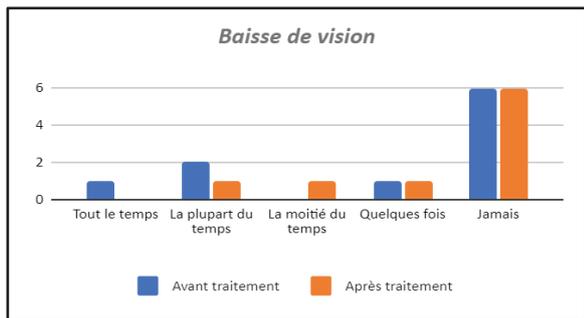
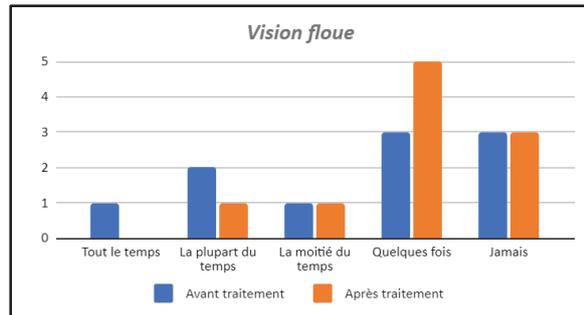
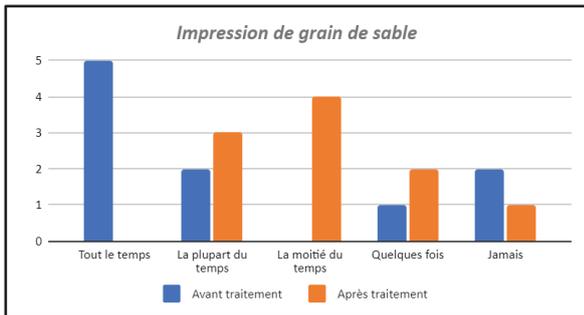
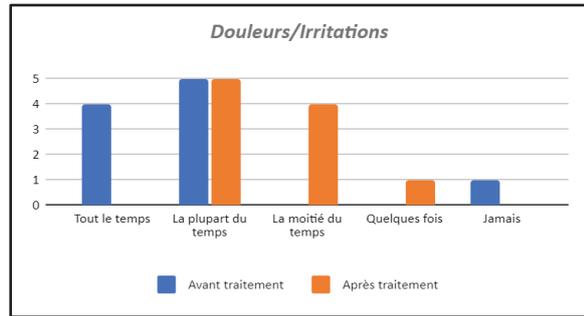
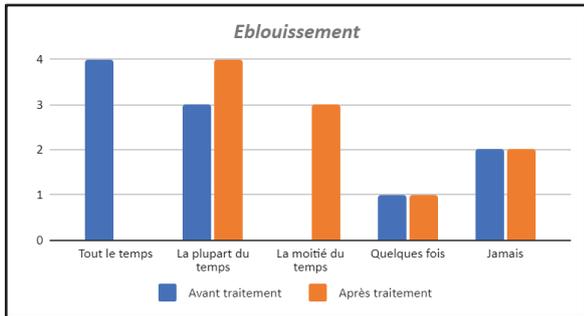
Quand vous ressentez vos yeux secs, quelle est l'intensité de cette sensation de \* sécheresse à la fin de la journée ?

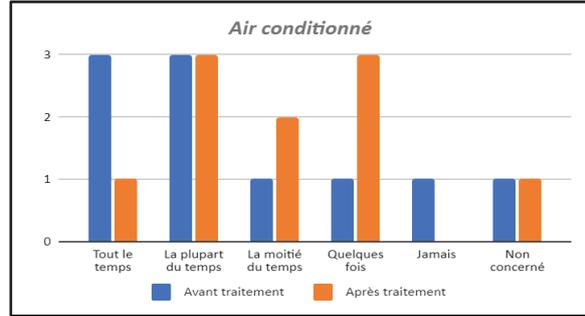
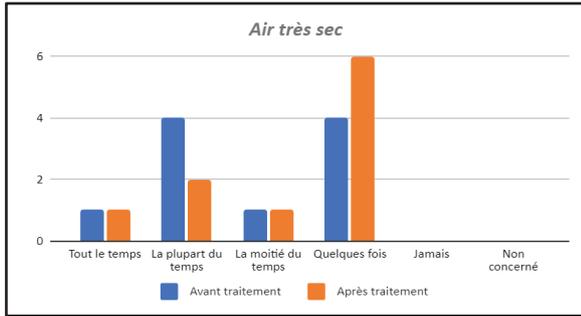
- Jamais eu
- Faible
- Modéré
- Intense
- Très intense

Au cours d'une journée typique, depuis le traitement par la ciclosporine, à quelle \* fréquence percevez-vous que vos yeux sont très humides ou larmoyant ?

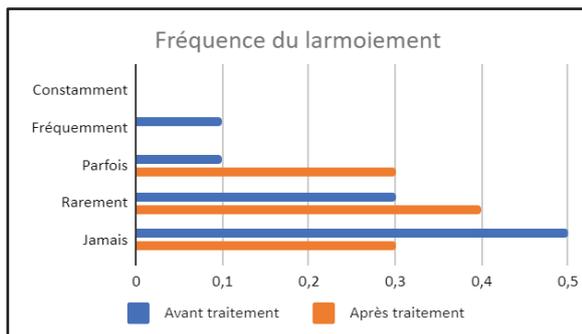
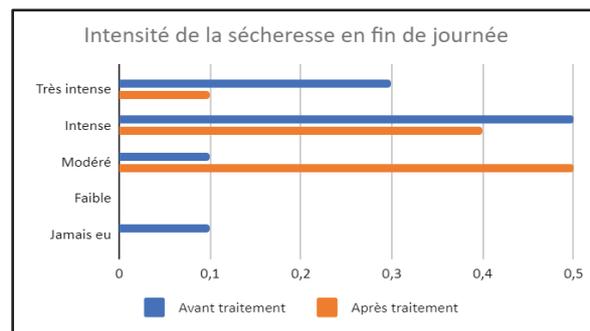
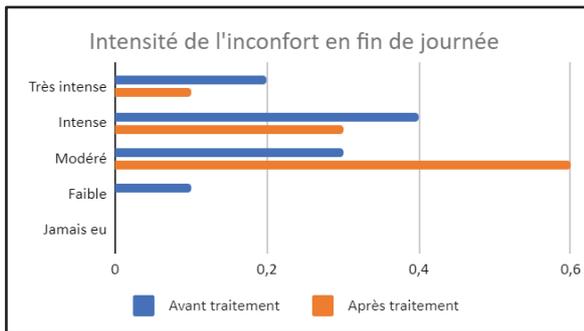
- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Fréquemment
- Constamment

Document 3 - Questionnaire DEQ5 avant et après mise en place du traitement, transmis au patient sous forme de google form





Document 4 - Graphiques récapitulatifs des réponses du questionnaire OSDI pour chaque item



Document 5 - Graphiques récapitulatifs des réponses du questionnaire OSDI pour chaque item

Score OSDI	Avant ttt	Après ttt
Patient 1	79,16	70,83
Patient 2	60,41	47,91
Patient 3	58,33	25,00
Patient 4	32,14	22,72
Patient 5	58,33	62,50
Patient 6	68,75	47,91
Patient 7	62,50	72,91
Patient 8	93,75	33,33
Patient 9	47,91	27,08
Patient 10	10,41	47,91

Score DEQ5	Avant ttt	Après ttt
Patient 1	17	18
Patient 2	13	13
Patient 3	14	10
Patient 4	16	17
Patient 5	16	15
Patient 6	14	12
Patient 7	19	16
Patient 8	16	12
Patient 9	17	12
Patient 10	4	13

Document 6 - Tableaux récapitulatifs des scores OSDI et DEQ5

## Bibliographie

1. Cancers du sang ou cancers hématologiques : symptômes des leucémies, myélomes, ... [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/les-cancers-du-sang-ou-cancers-hematologiques>
2. Beyron C, Philippe M. Impact médico-économique de l'adaptation bayésienne des posologies de la ciclosporine dans l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en pédiatrie [Internet]. 2021 [cité 20 déc 2021].
3. Andon A, Vassal G, Hartmann O, Couanet D, Patte C. Les lymphomes malins non hodgkiniens. Inst Gustave-Roussy [Internet]. janv 2004; Disponible sur: <http://www.donationlousalome.org/fichiers/LNHGP.pdf>
4. Leucémies aiguës. In: Support de cours - Item 162 - Université Médicale Virtuelle Francophone [Internet]. 2009. p. 22. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie\\_162/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_162/site/html/cours.pdf)
5. Myélome multiple. In: Support de cours - Item 166 - Université Médicale Virtuelle Francophone [Internet]. 2008. p. 19. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/media/disquemiroir/2015-06-09/UNF3Smiroir/campus-numeriques/rhumatologie/enseignement/rhumato21/site/html/cours.pdf>
6. Types de cancer de sang [Internet]. News-Medical.net. 2017 [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/health/Types-of-Blood-Cancer-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Types-of-Blood-Cancer-(French).aspx)
7. Cancers du sang, myélomes, hémopathies, lymphomes [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/cancers-du-sang-myelomes-hemopathies-lymphomes>
8. Don de Moelle Osseuse : les derniers chiffres - Pour le Don d'Organes et de Tissus Humains [Internet]. France Adot. 2016 [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.france-adot.org/chiffres-cles/don-de-moelle-osseuse-les-derniers-chiffres/>
9. Informations concernant les maladies de la moelle osseuse [Internet]. Aplastic Anemia & MDS International Foundation. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.aamds.org/informations-concernant-les-maladies-de-la-moelle-osseuse>
10. La greffe de cellules souches | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-traitements/la-greffe-de-cellules-souches>

11. Greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de moelle osseuse - Traitements [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Greffe-de-moelle-osseuse>
12. Masson E. Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/677760/allogreffe-et-autogreffe-de-cellules-souches-hemat>
13. Saloua L. Greffe de moelle osseuse allogénique complications. 2<sup>ème</sup> partie. 2000;152-7.
14. Souaid K, Stephan F, Abdo I, Matar S, Chelala D, Tomb R. GVH chronique cutanée et lymphome du greffon après transplantation rénale. 15 janv 2019 [cité 12 déc 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.univ-lyon1.fr/article/1269342/resultatrecherche/2>
15. Guépin GR. Impact de la composition du greffon sur la reconstitution hématopoïétique et la survenue de complications en allogreffe de moëlle osseuse [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2013 [cité 14 déc 2021]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733725>
16. Espana EM, Shah S, Santhiago MR, Singh AD. Graft versus host disease: clinical evaluation, diagnosis and management. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. mai 2013;251(5):1257-66.
17. Nair S, Vanathi M, Mukhija R, Tandon R, Jain S, Ogawa Y. Update on ocular graft-versus-host disease. Indian J Ophthalmol. mai 2021;69(5):1038-50.
18. Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire: rapport 2015 [présenté à la] Société française d'ophtalmologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
19. Beylot-Barry M, Milpied N. Symptômes cliniques et biologiques associés à la GVHD chronique – Clinical and biological manifestations of chronic graft versus host disease. 2010;9.
20. Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Rapport SFO [Internet]. 2015; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/9782294745638.pdf>
21. Prigent C, Gineys M. Etude de la qualité de vie des patients adaptés en lentilles SPOT depuis 1 an ou plus. Université Claude Bernard Lyon I; 2020.
22. Souédan V, Bouayed E. Anatomie de la cornée. EMC Ophtalmol [Internet]. 2021; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.univ-lyon1.fr/article/1463292>

23. Denniston AKO, Murray PI. Chapter 7 : Cornea. In: Oxford Handbook of Ophthalmology [Internet]. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=soJZDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=fr#v=onepage&q&f=false>
24. Porada C, Renault A. Comparaison des données topographiques de l'Oculus Pentacam et du Schwind Sirius pour différents profils cornéens [Internet] [Mémoire]. Université Claude Bernard Lyon I; 2020.
25. Membrane de Descemet [Internet]. Dictionnaires et Encyclopédies sur « Academic ». [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://fr-academic.com/dic.nsf/frwiki/1147414>
26. Drevon A, Mouchel R, Burillon C. Cicatrisation cornéenne. EMC - Ophtalmol. 2020;37(3):9 [Article 21-020-C-20].
27. Kantelip B, Frouin E. Histologie et anatomie de la surface oculaire. Rapp SFO [Internet]. 2015 [cité 7 déc 2021]; Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file\\_100012.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100012.html)
28. Avillac M. Anatomie de la tunique externe de l'oeil - Partie 1 : la cornée. In: [Cours] Enseignement dispensé à l'ISTR - Lyon 1. 2019.
29. Semaha S. Les kératites infectieuses : Manifestations cliniques et prise en charge [Internet]. Faculté de Pharmacie de Marseille; 2020. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03096612/document>
30. Singhal D, Sahay P, Goel S, Asif MI, Maharana PK, Sharma N. Descemet membrane detachment. Surv Ophthalmol. mai 2020;65(3):279-93.
31. Boro A. Aspect épidémiologiques des kératites au centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako [Internet] [Thèse]. [République du Mali]: Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako; 2014. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2014/med/pdf/14M148.pdf>
32. Hirsh H. Structure fine et fonctions de l'endothélium de la cornée. J Fr Ophtalmol. 1978;
33. Hogan MJ , Alvarado, Jorge A., Weddell, Joan Esperson,,. Histology of the human eye; an atlas and textbook. Philadelphia: Saunders; 1971.
34. Thivol P, Mathieux A. Prévalence de la cornée guttata au centre hospitalo-universitaire Edouard Herriot de Lyon [Mémoire]. [Lyon]: Institut des sciences et techniques de la réadaptation; 2019.
35. Rigal D. L'épithélium cornéen. [Internet]. Masson; 1993. <https://docelec.univ-lyon1.fr/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat06264a&AN=bul.12815&lang=fr&site=eds-live>

36. Müller L, Marfurt C, Kruse F, Tervo T. Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental Eye Research*. 2003;74 : 521-542.
37. Audelan T, Legrand M, M'Garrech M, Best AL, Barreau E, Labetoulle M, et al. Vieillessement de la surface oculaire : physiopathologie et conséquences pratiques pour la prise en charge. *J Fr Ophtalmol*. mars 2018;41(3):262-70.
38. Rolando M, Zierhut M. The Ocular Surface and Tear Film and Their Dysfunction in Dry Eye Disease. *Surv Ophthalmol*. mars 2001;45:S203-10.
39. Hoang-Xuan T, Prisant O. Restauration de l'épithélium cornéen à partir des cellules souches limbiques. *Medecine/sciences*. 1998;14:1375-7.
40. Poli M. Techniques modernes de diagnostic paraclinique non invasif du déficit en cellules souches limbiques: comparaison, développement, recommandations [Internet] [Thèse]. [Lyon]: Université Claude Bernard Lyon I; 2014.
41. Nichols BA. Conjunctiva. *Microsc Res Tech*. 1 mars 1996;33(4):296-319.
42. Fenolland JR, Renard JP. Conjonctive. *EMC - Ophtalmol*. 2017;14(3):1-6 [Article 21-003, A-30].
44. George JL, Cloché V, Maalouf T. Physiologie des mouvements palpébraux. *EMC - Ophtalmol*. 2015;12(2):1-8 [Article 21-020-A-10].
45. Lozato PA, Pisella PJ, Baudouin C. Phase lipidique du film lacrymal : physiologie et pathologie. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. juill 2001;24(6). Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.univ-lyon1.fr/article/111624/resultatrecherche/10>
46. Adenis JP, Robert PY, Boncoeur-Martel MP. Anatomie des glandes et des voies lacrymales. *EMC Ophtalmol*. 1996;1-0 [Article 21-006-A-25].
47. Delmas J, Barreau G, Adenis JP, Robert PY. Anatomie et physiologie des voies lacrymales. *EMC - Chir Orale Maxillo-Faciale*. mai 2020;33(2):[Article 22-002-H-50].
48. Pflugfelder SC, Stern ME. Biological Functions of Tear Film. *Exp Eye Res*. août 2020;197:108115.
49. Oprea L, Tiberghien A, Creuzot-Garcher C, Baudouin C. Influence des hormones sur le film lacrymal. *J Fr Ophtalmol*. 2004;27(8):933-41.
50. Bai Y, Nichols JJ. Advances in thickness measurements and dynamic visualization of the tear film using non-invasive optical approaches. *Prog Retin Eye Res*. mai 2017;58:28-44.

51. Herbaut A, Liang H, Denoyer A, Baudouin C, Labbé A. Analyse du film lacrymal et évaluation de sa qualité optique : une revue de la littérature. *J Fr Ophtalmol.* 2019;42:226-43.
52. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf.* juill 2017;15(3):366-403.
53. Creuzot-Garcher C. Influence des anomalies du film lacrymal sur la surface oculaire. *J Fr Ophtalmol.* nov 2006;29(9):1053-9.
54. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res.* 1 mars 2004;78(3):347-60.
55. Renier G. Immunologie de l'œil. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 1 juin 2008;48(4):303-13.
56. Wizert A, Iskander DR, Cwiklik L. Organization of Lipids in the Tear Film: A Molecular-Level View. *PLoS ONE.* 20 mars 2014;9(3):e92461.
57. Acosta MC, Peral A, Luna C, Pintor J, Belmonte C, Gallar J. Tear Secretion Induced by Selective Stimulation of Corneal and Conjunctival Sensory Nerve Fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 juill 2004;45(7):2333-6.
58. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res.* 1 oct 1998;17(4):565-96.
59. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* avr 2007;5(2):75-92.
60. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: The Shihpai Eye Study. *Ophthalmology.* 1 juin 2003;110(6):1096-101.
61. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, Geerling G, Akova YA, Benítez-del-Castillo J, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol.* mars 2016;100(3):300-6.
62. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of Aqueous-Deficient and Evaporative Dry Eye in a Clinic-Based Patient Cohort: A Retrospective Study. 2012;31(5):7.
63. Coursey TG, de Paiva CS. Managing Sjögren's Syndrome and non-Sjögren Syndrome dry eye with anti-inflammatory therapy. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 4 août 2014;8:1447-58.

64. Ngo W, Gann D, Nichols JJ. Impact of the 2011 International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction on clinical trial attributes for meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf.* 1 janv 2020;18(1):27-30.
65. Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of Meibomian Gland Dysfunction. *Am J Ophthalmol.* 1 sept 1982;94(3):383-7.
66. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 30 mars 2011;52(4):2006-49.
67. Boujnah Y, Mouchel R, El-Chehab H, Dot C, Burillon C, Kocaba V. Étude prospective, monocentrique, non contrôlée de l'efficacité, de la tolérance et de l'adhésion au traitement par ciclosporine 0,1 % au cours des sécheresses oculaires sévères. *J Fr Ophtalmol.* févr 2018;41(2):129-35.
68. Doan S. Diagnostic différentiel de l'allergie oculaire. *Rev Fr Allergol.* 1 avr 2012;52(3):230-3.
69. Nichols KK, Begley CG, Caffery B, Jones LA. Symptoms of ocular irritation in patients diagnosed with dry eye. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* déc 1999;76(12):838-44.
70. McGinnigle S, Naroo SA, Eperjesi F. Evaluation of Dry Eye. *Surv Ophthalmol.* 1 juill 2012;57(4):293-316.
71. Évaluation des technologies de santé à la HAS : place de la qualité de vie [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2883073/fr/evaluation-des-technologies-de-sante-a-la-has-place-de-la-qualite-de-vie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2883073/fr/evaluation-des-technologies-de-sante-a-la-has-place-de-la-qualite-de-vie)
72. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. mai 2000;118(5):615-21.
73. Beylerian M, Lazaro M, Magalon J, Veran J, Darque A, Grimaud F, et al. Collyres de sérum autologue : traitement à long-terme dans le syndrome sec oculaire. *J Fr Ophtalmol.* 1 mars 2018;41(3):246-54.
74. Jackson WB. Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. *Can J Ophthalmol.* 1 août 2009;44(4):385-94.
77. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III Safety Evaluation of Cyclosporine 0.1% Ophthalmic Emulsion Administered Twice Daily to Dry Eye Disease Patients for Up to 3 Years. *Ophthalmology.* 1 oct 2005;112(10):1790-4.
78. Tatlipinar S, Akpek EK. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* oct 2005;89(10):1363-7.

79. Ciclosporine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur:  
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ciclosporine-4024.html>
80. Boujnah Y. Etude prospective de l'efficacité et de la tolérance de la ciclosporine 0,1% en topique dans le traitement de la sécheresse oculaire sévère. [Lyon]: Université Claude Bernard Lyon I; 2015.
81. Levy O, Labbé A, Borderie V, Laroche L, Bouheraoua N. La ciclosporine topique en ophtalmologie : pharmacologie et indications thérapeutiques. 31 mars 2016 [cité 20 déc 2021];
82. VERKAZIA 1 mg/ml collyre émuls [Internet]. VIDAL. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/verkazia-1-mg-ml-collyre-emuls-193243.html>
83. CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur:  
<https://archiveansm.integra.fr/afssaps/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/CICLOGRAFT-20-mg-mL-collyre-en-solution-en-recipient-unidose>
84. Racine L. Le syndrome de l'œil sec 3. Médecin Qué. 2013;48(12):8.
85. Boujnah Y, Burillon C. Etude prospective de l'efficacité et de la tolérance de la ciclosporine 0,1% en topique dans le traitement de la sécheresse oculaire sévère [Internet]. 2015 [cité 20 déc 2021].
86. Saint-Marcoux F, Marquet P, Billaud EM. Suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine. 26 mars 2021 [cité 20 déc 2021]; Disponible sur:  
<https://www-em-premium-com.docelec.univ-lyon1.fr/article/1436375/resultatrecherche/3>
87. Lelli GJJ, Musch DC, Gupta A, Farjo QA, Nairus TM, Mian SI. Ophthalmic Cyclosporine Use in Ocular GVHD. Cornea. juill 2006;25(6):635-8.
88. Rao SN, Rao RD. Efficacy of Topical Cyclosporine 0.05% in the Treatment of Dry Eye Associated With Graft Versus Host Disease. Cornea. juill 2006;25(6):674-8.
89. Malta JB, Soong HK, Shtein RM, Musch DC, Rhoades W, Sugar A, et al. Treatment of Ocular Graft-Versus-Host Disease With Topical Cyclosporine 0.05%. Cornea. déc 2010;29(12):1392-6.
90. Gehlsen U, Siebelmann S, Steven P. Tolerance and adherence of cationic 0.1 % cyclosporine in ocular Graft-versus-Host Disease. Ophthalmic Res [Internet]. 29 mai 2020 [cité 19 mai 2022];