

# Définition et classification - DEWS

## Définition et classification de la sécheresse oculaire : Rapport du sous-comité de Définition et classification du DEWS (Dry Eye WorkShop) international (2007)

**RÉSUMÉ** L'objectif du sous-comité de Définition et classification du DEWS était de fournir une définition actualisée du syndrome sec oculaire ou sécheresse oculaire dans le cadre d'une classification exhaustive. Une nouvelle définition a été établie afin de refléter la compréhension actuelle de la maladie, et le comité a préconisé la création d'un système de classification en trois parties. La première partie concerne l'étiopathogénie et donne les différentes causes de la sécheresse oculaire. La deuxième partie porte sur les mécanismes ou et illustre la manière dont chaque cause de la sécheresse oculaire est susceptible d'agir selon un schéma identique. Elle souligne le potentiel interactif des différentes formes de sécheresse oculaire et l'aggravation de la maladie qui s'en suit, selon un mode de fonctionnement en engrenage. Enfin, elle présente un système graduel de la sévérité de l'œil sec qui devrait fournir une base rationnelle dans le traitement de ce syndrome. Ces lignes directrices ne prétendent pas se substituer à l'évaluation ni au jugement d'un clinicien spécialiste pour les cas particuliers, mais elles devraient trouver leur utilité dans le domaine de la pratique clinique et de la recherche.

**MOTS-CLÉS** définition, DEWS, sécheresse oculaire/ syndrome sec oculaire/ œil sec/ yeux secs, Dry Eye WorkShop, étiopathogénie, mécanisme, système graduel de la sévérité

### I. INTRODUCTION

**L**e sous-comité de Définition et classification a passé en revue les définitions et les systèmes de classification de la sécheresse oculaire existants,

Publication acceptée en janvier 2007.

Définition et classification des membres du sous-comité : **Michael A. Lemp, MD (Chair)**; Christophe Baudouin, MD, PhD; Jules Baum, MD; Murat Dogru, MD; Gary N. Foulks, MD; Shigeru Kinoshita, MD; Peter Laibson, MD; James McCulley, MD; Juan Murube, MD, PhD; Stephen C. Pflugfelder, MD; Maurizio Rolando, MD; Ikuko Toda, MD.

Le sous-comité est redevable aux Professeurs A.J. Bron et G.N. Foulks pour leur contribution à la rédaction de ce rapport.

Les intérêts personnels des membres du sous-comité sont renseignés en page 202 et 204.

Aucune reproduction n'est disponible. Les articles peuvent être consultés à l'adresse : [www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)

Toute correspondance concernant ce chapitre doit être adressée à Michael A. Lemp, MD, 4000 Cathedral Avenue NW, Apt 828B, Washington, DC 20016 (E-mail : [malemp@lempdc.com](mailto:malemp@lempdc.com). Tél. : 202-338-6424)

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (Aucun auteur mentionné). Définition et classification de la sécheresse oculaire : rapport de la sous-commission Définition et classification du International Dry Eye WorkShop (2007). 2007;5(2):75-92.

ainsi que la littérature scientifique clinique et fondamentale actuelle. Ceci a permis d'enrichir et de recentrer les connaissances sur les facteurs qui caractérisent et contribuent au syndrome sec oculaire. A partir de ces données, le sous-comité propose ici une définition actualisée de la sécheresse oculaire, ainsi qu'une classification par catégorie en fonction de l'étiologie, des mécanismes et de la sévérité de la maladie.

### II. OBJECTIFS DU SOUS-COMITÉ DE DÉFINITION ET CLASSIFICATION

Le sous-comité de Définition et classification du DEWS avait comme objectif d'établir une définition actuelle du syndrome sec oculaire et de le classer en trois catégories selon l'étiologie, les mécanismes et le stade de la maladie.

La méthode de travail du comité est décrite dans l'introduction du numéro de cette revue appelée *The Ocular Surface*. Des informations plus détaillées sont parues sur le site Internet de la TFOS-DEWS ([www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)).

### III. DÉFINITION DE LA SÉCHERESSE OCULAIRE

Le comité a repris la définition qui avait été élaborée lors du NEI (National Eye Institute)/ Industry Dry Eye Workshop de 1995. Elle tenait en ces termes : *La sécheresse oculaire est un terme désignant une anomalie du film lacrymal due à une insuffisance lacrymale ou à une évaporation lacrymale excessive responsable de lésions de la surface oculaire interpalpebrale, avec des symptômes d'inconfort oculaire.*<sup>1</sup>

Le comité s'est accordé à dire qu'une amélioration pouvait être apportée à cette définition, au vu des connaissances nouvelles sur le rôle de l'hyperosmolarité lacrymale et l'inflammation de la surface oculaire dans la sécheresse oculaire, et les conséquences de la sécheresse oculaire sur la fonction visuelle. A l'origine, deux définitions ont été élaborées puis présentées aux membres de l'atelier. Ces définitions qualifiées de « générale » et « opérationnelle » présentaient quelques recoupements. Pour cette raison, ces versions ont été mises en commun pour aboutir à la définition suivante :

*La sécheresse oculaire est une maladie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire qui entraîne des symptômes d'inconfort,<sup>2-4</sup> une perturbation visuelle,<sup>5-7</sup> et une instabilité du film lacrymal<sup>8-10</sup> avec des lésions potentielles de la surface oculaire. Elle est accompagnée d'une augmentation de l'osmolarité du film lacrymal<sup>11-14</sup> et d'une inflammation de la surface oculaire.<sup>15,16</sup>*

**PLAN**

- I. Introduction
- II. Objectifs du sous-comité de Définition et classification
- III. Définition de la sécheresse oculaire
- IV. Classification de la sécheresse oculaire
  - A. Historique
  - B. Classification étiopathogénique de la sécheresse oculaire
    - 1. Yeux secs aquo-déficients
      - a. Yeux secs liés au syndrome de Sjögren
      - b. Yeux secs non-liés au syndrome de Sjögren
        - 1) Insuffisances primaires des glandes lacrymales
        - 2) Insuffisances secondaires des glandes lacrymales
        - 3) Obstruction des canaux des glandes lacrymales
        - 4) Hyposécrétion réflexe
          - a) Blocage sensoriel réflexe
          - b) Blocage moteur réflexe
    - 2. Yeux secs par évaporation
      - a. Causes intrinsèques
        - 1) Dysfonction des glandes de Meibomius
        - 2) Troubles de la fente des paupières et de la congruence ou dynamique des paupières/du globe
        - 3) Faible fréquence des clignements
      - b. Causes extrinsèques
        - 1) Troubles de la surface oculaire
        - 2) Port de lentilles de contact
        - 3) Maladie de la surface oculaire
        - 4) Conjonctivite allergique
  - C. Les mécanismes causaux de la sécheresse oculaire
    - 1. Hyperosmolarité lacrymale
    - 2. Instabilité du film lacrymal
  - D. Éléments de base concernant les symptômes de la sécheresse oculaire
  - E. Classification de la sécheresse oculaire en fonction de la sévérité

La sécheresse oculaire est reconnue comme la perturbation de l'unité fonctionnelle lacrymale (LFU), système intégré comprenant les glandes lacrymales, la surface oculaire (cornée, conjonctive et glandes de Meibomius) et les paupières, ainsi que les nerfs moteurs et sensoriels qui les connectent.<sup>17</sup> Les fibres sensorielles trigéminales partent de la surface oculaire pour atteindre le noyau salivaire supérieur situé dans la zone pontique, où les fibres efférentes transitent, puis passent dans le *nerf intermédiaire*, jusqu'au ganglion ptérygopalatin. De là, les fibres post-ganglionnaires émergent et aboutissent dans la glande lacrymale, le nasopharynx et les vaisseaux orbitaires. Une autre voie neurale contrôle le réflexe de clignement, par le biais des afférents trigéminaux et des fibres efférentes somatiques du septième nerf crânien. Des centres supérieurs desservent les noyaux du tronc cérébral, et il existe un vaste réseau sympathique qui alimente et vascularise les glandes épithéliales et la surface oculaire.

Cette unité fonctionnelle contrôle les composants principaux du film lacrymal sur le plan de la régulation et de la réponse aux modifications environnementales, endocrinologiques et corticales. Sa fonction principale est de préserver l'intégrité du film lacrymal, la transparence de la cornée, et la qualité des images projetées sur la rétine.<sup>17-20</sup> Au cours du DEWS (Dry Eye WorkShop) 2007, il a été observé que les épithéliums cornéen et conjonctival étaient situés dans le prolongement, à travers l'épithélium canalaire, de l'épithélium acineux des glandes lacrymales principales et accessoires et des glandes de Meibomius, provenant elles aussi de la surface oculaire par des invaginations particulières. En outre, ces épithéliums possèdent tous une origine embryologique identique. Ce plus large concept, auquel d'autres caractéristiques s'appliquent, a été défini en tant que *Système de la surface oculaire* et il fait l'objet d'une discussion dans le chapitre « Recherche » de ce numéro.<sup>21</sup>

Les influx nerveux provenant de la surface oculaire sont une caractéristique importante de cette unité dans l'entretien du flux lacrymal de repos. On considère actuellement que le réveil du flux lacrymal correspond à une réaction réflexe aux influx afférents qui émanent, mais pas uniquement, de la surface oculaire.<sup>22</sup> L'influx sensoriel provenant de la muqueuse nasale y contribue également.<sup>23</sup> Une maladie ou une lésion d'un des composants du LFU (nerfs sensoriels afférents, nerfs autonomes et moteurs efférents, glandes de sécrétion lacrymale) peut fragiliser le film lacrymal et conduire à une maladie de la surface oculaire dont l'expression est la sécheresse oculaire. La stabilité du film lacrymal, un indicateur révélateur de l'état normal de l'œil, est menacée lorsque les interactions entre les éléments stabilisateurs du film lacrymal sont compromises par une diminution de la sécrétion lacrymale, une clairance tardive et une altération de la composition lacrymale. L'inflammation de la surface oculaire est une conséquence secondaire. Le réflexe de sécrétion lacrymale en réaction à l'irritation oculaire s'observe lorsque le premier mécanisme compensatoire se met en place, mais, avec le temps, l'inflammation qui accompagne le dysfonctionnement chronique de la sécrétion, ainsi que la perte de sensation au niveau de la cornée compromettent la réaction réflexe, entraînant finalement une dégradation de la stabilité du film lacrymal. L'impact d'un trouble du LFU est considéré comme majeur dans l'évolution des différentes formes de sécheresse oculaire.

La distinction entre les yeux *secs aquo-déficients* et les yeux *secs par évaporation* a été supprimée de la définition mais demeure dans la classification de l'étiopathogénie.

#### IV. CLASSIFICATION DE LA SÉCHERESSE OCULAIRE

##### A. Historique

Lorsque Vitali écrit sur les critères harmonisés de classification du syndrome de Sjögren (SS) il observe que le recours aux critères de classification ne permet pas nécessairement d'établir le diagnostic et peut parfois entraîner une erreur de classification de la maladie, en particulier au stade précoce de celle-ci.<sup>24</sup> Pour chaque patient, un système de classification peut servir de repère, mais l'intervention d'un clinicien spécialiste, appliquant les critères diagnostiques adaptés, est nécessaire pour établir un diagnostic.

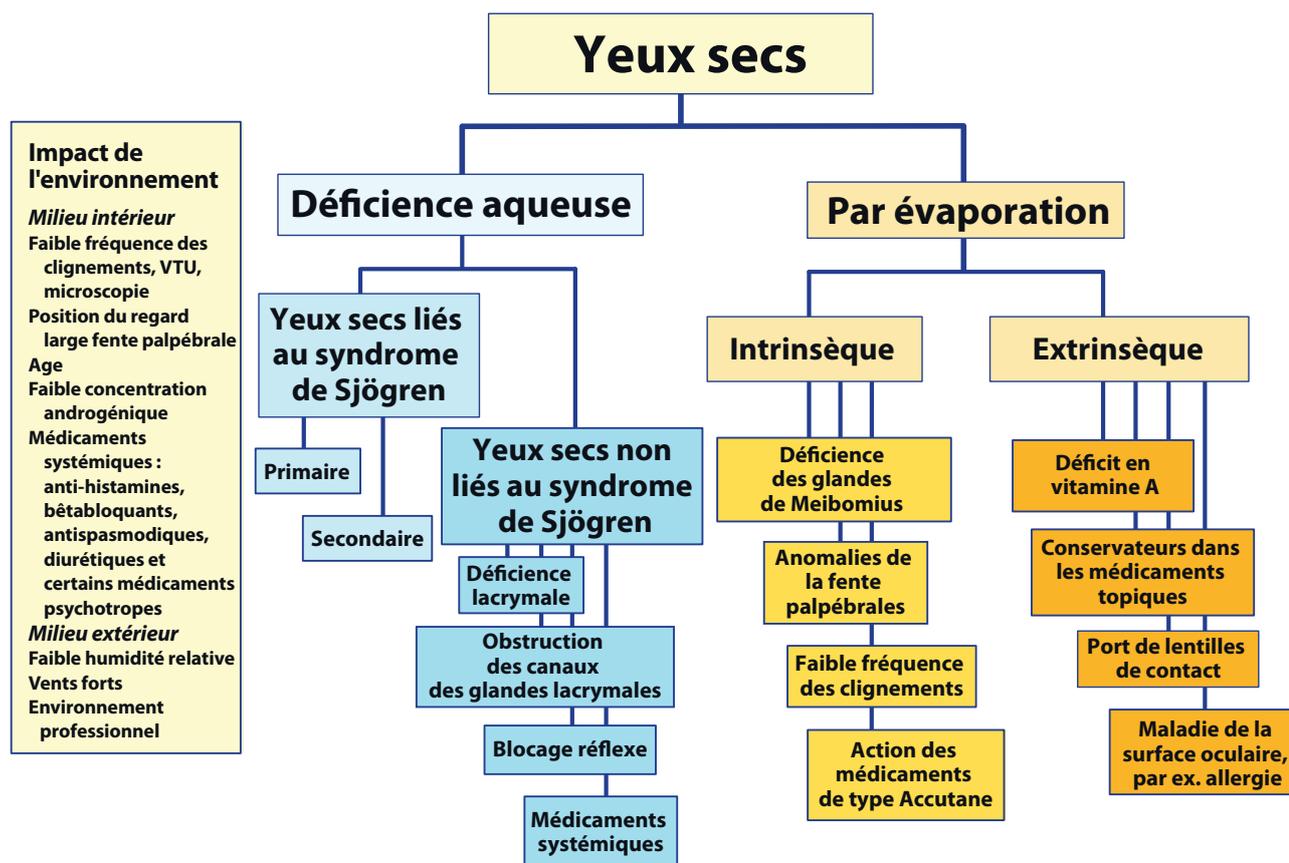


Figure 1. Principales causes étiologiques de la sécheresse oculaire.

L'encadré situé sur la gauche illustre l'influence de l'environnement sur le risque, pour un individu, de développer une sécheresse oculaire. Le terme « environnement » est volontairement employé au sens large, afin d'inclure les différents états du corps qu'éprouvent les individus. Il fait aussi bien référence à leur « milieu intérieur » qu'aux conditions ambiantes auxquelles ils sont exposés et qui représentent le « milieu extérieur ». Les antécédents de l'individu peuvent influencer l'apparition et le type de sécheresse oculaire. Ces yeux secs peuvent être de nature aquo-déficients ou par évaporation.

Les yeux aquo-déficients se répartissent en deux groupes principaux : les yeux secs liés au syndrome de Sjögren et les yeux secs non-liés au syndrome de Sjögren.

Les yeux secs par évaporation peuvent être intrinsèques - lorsque la régulation de la perte par évaporation au niveau du film lacrymal est directement concernée - et causés par une insuffisance lipidique des glandes de Meibomius, mauvaise congruence et dynamique de la paupière, faible fréquence des clignements, effets de l'action des médicaments tels que les rétinoïdes systémiques. Les yeux secs par évaporation englobent les étiologies responsables d'une augmentation de l'évaporation par leurs effets pathologiques sur la surface oculaire. Le déficit en vitamine A, l'action des agents toxiques topiques tels que les conservateurs, le port de lentilles de contact et un ensemble de maladies de la surface oculaire, dont les allergies oculaires, font parties des causes. Le texte apporte davantage de précisions.

Bien que la classification du NEI/ Industry Workshop<sup>1</sup> se soit imposée comme un système utile et pérenne pendant une dizaine d'années, elle ne prend pas en compte les connaissances nouvelles concernant les mécanismes pathophysiologiques, les effets sur la vue, et l'intérêt de l'évaluation de la sévérité de la maladie. Récemment, ont été publiés deux nouveaux systèmes de classification, dont le comité s'est servi en tant que documents source. Ils comprennent la triple classification<sup>25,26</sup> et le rapport du panel Delphi.<sup>27</sup>

L'évolution de la triple classification s'est faite à partir des rapports qui ont été présentés au 14<sup>ème</sup> Congrès de la société européenne d'ophtalmologie.<sup>25</sup> Après de nouvelles expériences cliniques, une version actualisée est parue en 2005. Elle reposait sur trois systèmes distincts : l'un basé sur l'étiopathogénie, l'autre sur les glandes et les tissus impliqués dans la sécheresse oculaire, et le dernier sur la sévérité de la maladie.<sup>26</sup>

Le comité a vu de l'intérêt dans le concept de séparation

en trois systèmes distincts, chacun étant dédié à un domaine particulier. En revanche, il considéra également que le manque de références établies à partir de preuves objectives était non négligeable. C'est pour cette raison que le concept d'un système unique n'a pas été retenu. Cependant, plusieurs aspects conceptuels ont été intégrés aux systèmes établis au final par le comité.

Le panel Delphi était un groupe consensuel réuni dans le but de réviser la classification de la sécheresse oculaire.<sup>27</sup> Le panel a suggéré de remplacer le nom de la *sécheresse oculaire* par *syndrome de dysfonctionnement lacrymal*, en invoquant que cette appellation reflétait davantage les événements pathophysiologiques associés à la sécheresse oculaire. Cependant, bien qu'il semblait au comité que le terme englobait les caractéristiques principales de la maladie, il conclut finalement que la conservation du nom *sécheresse oculaire* était fortement préconisée et que ce terme était largement présent dans la littérature. Le comité s'opposa également

à la création d'une sous-catégorie basée sur la présence ou l'absence d'une affection de la paupière, pour la raison qu'il est souvent difficile de déterminer l'impact de la maladie de la paupière sur un cas particulier de sécheresse oculaire.

Le sous-comité de Définition et classification était majoritairement favorable à l'adoption d'un système graduel de la sévérité, comme mentionné dans le rapport du panel Delphi, en le considérant comme une approche globale susceptible de former la base du traitement en fonction de la sévérité de la maladie. Comme mentionné ci-dessus, la triple classification comprenait également un système graduel de la sévérité.

## B. Classification étiopathogénique de la sécheresse oculaire

La classification étiopathogénique élaborée par le sous-comité est une version actualisée de celle présentée dans le rapport du NEI/ Industry Workshop et reflète davantage les connaissances actuelles sur la sécheresse oculaire (Figure 1). Comme dans le rapport de 1995, le terme *sécheresse oculaire* est considéré comme synonyme du terme kératoconjonctivite sèche (**KCS**).

La classification possède les caractéristiques suivantes :

L'encadré situé sur la gauche de la Figure 1 illustre l'influence de l'environnement sur le risque, pour un individu, de développer une sécheresse oculaire. Le terme environnement est volontairement employé au sens large afin d'inclure les différences physiologiques qui existent entre les individus (leur *milieu intérieur*), ainsi que les conditions ambiantes auxquelles ils sont exposés (leur *milieu extérieur*).

Le *milieu intérieur* implique des conditions physiologiques propres à chaque individu et susceptibles d'influencer le risque de sécheresse oculaire. Un sujet normal peut, par exemple, présenter une fréquence des clignements naturellement basse ; la diminution de la fréquence peut également être liée à des raisons comportementales ou psychologiques.<sup>28</sup> La diminution de la fréquence des clignements augmente l'intervalle entre les clignements ainsi que le temps de perte par évaporation entre chaque clignement.<sup>29</sup>

De même, la hauteur naturelle de la fente palpébrale en position normale varie d'un individu et d'un groupe ethnique à l'autre.<sup>30</sup> La fente est également plus large lorsque le regard est tourné vers le haut plutôt que vers le bas.<sup>31</sup> L'augmentation de la perte par évaporation pour chaque œil est liée à celle de la largeur palpébrale. Elle est par conséquent plus importante lorsque le regard est tourné vers le haut.<sup>32</sup>

De nouvelles preuves démontrent le rôle des hormones sexuelles dans l'étiologie de la sécheresse oculaire<sup>33</sup> et permettent d'affirmer que, de manière générale, un taux d'androgènes bas et un taux d'œstrogènes élevé représentent des facteurs de risque de la sécheresse oculaire. Actifs sur le plan biologique, les androgènes favorisent le fonctionnement des glandes lacrymales et de Meibomius.<sup>33</sup> Le déficit en androgènes est associé à une sécheresse oculaire<sup>34</sup> et le recours à un traitement androgénique local ou systémique permet de palier à ce manque.<sup>35-38</sup> La sécheresse oculaire touche les patients qui sont exposés aux anti-androgènes dans le cadre du traitement du cancer de la prostate.<sup>39,40</sup> Les femmes atteintes d'un syndrome d'insensibilité complète aux androgènes présentent également des signes et des symptômes

de sécheresse oculaire, avec un dysfonctionnement manifeste des glandes de Meibomius et des cellules caliciformes.<sup>41-43</sup> Une diminution significative de la quantité d'androgènes dans un syndrome sec oculaire « non auto-immun » associée à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius (**MGD**) a été observée.<sup>44</sup> D'autre part, comme mentionné dans une autre rubrique de ce numéro,<sup>45</sup> les femmes sous traitement oestrogénique post-ménopause présentent un risque important de sécheresse oculaire,<sup>46,47</sup> et les femmes atteintes d'insuffisance ovarienne précoce souffrent des symptômes et des signes de sécheresse oculaire, sans que la production de larmes ne soit affectée.<sup>48</sup>

La diminution de la sécrétion lacrymale est liée à un certain nombre de médicaments systémiques, et leurs effets peuvent être considérés comme des perturbations du *milieu intérieur*. Les détails les concernant sont décrits plus loin dans ce rapport. L'âge est associé à des modifications susceptibles d'entraîner une prédisposition à la sécheresse oculaire, dont la diminution du volume et du débit lacrymal, l'augmentation de l'osmolarité,<sup>49</sup> la diminution de la stabilité du film lacrymal,<sup>50</sup> et les altérations de la composition des glandes de Meibomius.<sup>51</sup>

Le *milieu extérieur* fait référence à l'environnement professionnel et à l'environnement extérieur, qui peuvent représenter des facteurs de risque concernant l'apparition de la sécheresse oculaire. La perte d'eau par évaporation au niveau de l'œil augmente lorsque le taux d'humidité relative est bas. Ce phénomène intervient en tant que modification naturelle dans plusieurs lieux géographiques, ou dans des conditions particulières provoquées par l'air conditionné, le transport aérien, et d'autres environnements artificiels.<sup>52</sup> De même, l'évaporation lacrymale augmente avec l'exposition à des vents de vitesse élevée, et ce mécanisme a été intégré à certains des nouveaux modèles expérimentaux de la sécheresse oculaire.

Les facteurs professionnels peuvent entraîner une diminution de la fréquence des clignements, représentant un risque de sécheresse oculaire chez les personnes qui travaillent devant des écrans.<sup>53</sup> D'autres activités liées à une diminution des clignements et à une augmentation de la largeur palpébrale, notamment lorsque le regard est tourné vers le haut, ont elles aussi été rapportées comme représentant un risque du développement des symptômes de la sécheresse oculaire

Les catégories principales de la sécheresse oculaire, selon l'atelier de 1995,<sup>1</sup> sont toujours considérées comme les yeux secs aquo-déficients (**ADDE**) et les yeux secs par évaporation (**EDE**). La catégorie ADDE fait principalement référence à une insuffisance de la sécrétion lacrymale, et cette approche a été retenue. Cependant, il est important de noter qu'une insuffisance de la sécrétion d'eau par la conjonctive peut aussi contribuer à une déficience de la couche aqueuse. La catégorie EDE a été divisée en sous parties afin d'isoler les causes qui dépendent de conditions intrinsèques à la paupière et à la surface oculaire, de celles dont les origines sont extrinsèques.

La sécheresse oculaire peut débuter dans chacune de ces catégories, mais elles ne sont pas réciproquement exclusives. Il est reconnu qu'une maladie qui débute dans un sous-groupe principal peut exister conjointement avec ou entraîner des phénomènes qui provoquent la sécheresse oculaire par le

**Tableau 1.** Révision de la classification internationale des critères de manifestations oculaires du syndrome de Sjögren

<b>I. Symptômes oculaires :</b> réponse positive à au moins une des questions suivantes :
1. Ressentez-vous une sécheresse oculaire quotidienne et gênante depuis plus de 3 mois ?
2. Éprouvez-vous la sensation récurrente de sable ou de graviers dans les yeux ?
3. Utilisez-vous des larmes artificielles plus de 3 fois par jour ?
<b>II. Symptômes buccaux :</b> réponse positive à au moins une des questions suivantes :
1. Éprouvez-vous une sensation quotidienne de sécheresse buccale depuis plus de 3 mois ?
2. Ressentez-vous un gonflement persistant ou récurrent des glandes salivaires en tant qu'adulte ?
3. Buvez-vous fréquemment des liquides pour permettre la déglutition des aliments ?
<b>III. Signes oculaires :</b> ce qui signifie, preuve objective d'atteinte oculaire définie par un résultat positif à l'un des deux tests suivants :
1. Test de Schirmer I, réalisé sans anesthésie ( $\leq 5$ mm en 5 minutes)
2. Score de coloration par le rose de Bengal ou par un autre colorant oculaire ( $\geq 4$ selon le système de mesure de van Bijsterveld)
<b>IV. Histopathologie :</b> Sialadénite lymphocytaire focale (obtenue dans une muqueuse d'apparence normale) dans les glandes salivaires mineures, évaluée par un spécialiste en histopathologie, avec un score focal $\geq 1$ , score défini par le nombre de foyers lymphocytaires (adjacents aux acini muqueux en apparence normaux et contenant plus de 50 lymphocytes) par 4 mm <sup>2</sup> de tissu glandulaire <sup>18</sup>
<b>V. Atteinte des glandes salivaires :</b> preuve objective d'atteinte des glandes salivaires définie par un résultat positif à l'un des deux tests diagnostiques suivants :
1. Flux salivaire total non stimulé ( $\leq 1,5$ ml en 15 minutes)
2. Sialographie parotidienne montrant la présence de sialectasies diffuses (ponctuée, cavitaires ou destructives), sans preuve d'obstruction des canaux principaux <sup>19</sup>
3. Scintigraphie salivaire montrant un retard de la captation, une diminution de la concentration et/ ou une excrétion tardive du marqueur <sup>20</sup>
<b>VI. Auto-anticorps :</b> présence dans le plasma des auto-anticorps suivants :
1. Auto-anticorps anti-SSA(Ro) ou anti-SSB(La), ou les deux

Réimprimé avec l'autorisation de : Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;1:554-8.

biais d'un autre mécanisme important. Ce fonctionnement fait partie d'un engrenage qui implique des interactions susceptibles d'amplifier la sévérité de la sécheresse oculaire. Voici un exemple de ce fonctionnement : toutes les formes de sécheresse oculaire entraînent une perte des cellules caliciformes, qui, à son tour, va entraîner une instabilité du film lacrymal, des lésions de la surface et une perte d'eau par évaporation, et provoquer des symptômes résultant du manque de lubrification et de phénomènes inflammatoires de la surface.

Les catégories et sous-catégories principales de la sécheresse oculaire sont décrites ci-dessous.

### 1. Les yeux secs aquo-déficients (yeux secs lacrymo-déficients, insuffisance lacrymale)

Les yeux secs aquo-déficients signifient que la sécheresse oculaire est le résultat d'une insuffisance de la sécrétion lacrymale.

Dans chacune des formes de sécheresse oculaire dues à une destruction lacrymale acineuse ou à un dysfonctionnement, la sécheresse résulte d'une diminution de la sécrétion et du volume des larmes.<sup>54,55</sup> Cela entraîne une hyperosmolarité lacrymale, car bien que l'eau s'évapore de la surface oculaire à une vitesse normale, la quantité lacrymale aqueuse

initiale est moins importante. L'hyperosmolarité du film lacrymal entraîne une hyperosmolarité des cellules épithéliales de la surface oculaire et stimule des phénomènes inflammatoires en cascade avec la présence de MAP kinases et de voies de signalisation NF $\kappa$ B<sup>56,57</sup>, et la production de cytokines inflammatoires (interleukines (IL)-1 $\alpha$  et -1 $\beta$ , du facteur de nécrose des tumeurs (TNF)- $\alpha$ ) et de métalloprotéinases de matrice (MMP-9).<sup>58</sup> Lorsque le dysfonctionnement lacrymal est dû à une infiltration ou inflammation de la glande lacrymale, les médiateurs de l'inflammation produits à l'intérieur de la glande doivent normalement se retrouver dans les larmes et atteindre la surface oculaire. Cependant, lorsque la présence de ces médiateurs est détectée dans les larmes, il est en général impossible de déterminer s'ils proviennent de la glande lacrymale ou de la surface oculaire (conjonctive ou cornée).

La réduction<sup>59</sup> ou l'augmentation<sup>59-64</sup> de

l'évaporation dans Syndromes secs ADDE n'a pas encore été définie. Il se peut qu'elle dépende du stade de la maladie. Des études suggèrent que la taille du réservoir qui contient le liquide servant à lubrifier les paupières est plus important en cas d'yeux secs non liés au syndrome de Sjögren (NSSDE)<sup>65</sup> et que l'épaisseur de la couche lipidique du film lacrymal est aussi plus importante.<sup>66</sup> Mais des études dynamiques de la couche lipidique du film lacrymal dans les cas de ADDE ont montré un retardement de la répartition de la couche lipide entre les clignements.<sup>67,68</sup> De plus, dans les cas sévères de ADDE, la répartition est parfois indétectable par interférométrie, suggérant une altération importante de la couche lipidique du film lacrymal. La répartition tardive ou la non-répartition du film lacrymal pourrait entraîner une augmentation de la perte d'eau au niveau de l'œil.

Les syndromes secs ADDE comportent deux sous-catégories principales, les yeux secs liés au syndrome de Sjögren (SSDE) et les yeux secs non liés au syndrome de Sjögren.

#### a. Les yeux secs liés au syndrome de Sjögren

Le syndrome de Sjögren est une exocrinopathie auto-immune qui touche les glandes lacrymales et salivaires, ainsi que d'autres organes. Il est caractérisé par une infiltration de

cellules T activées dans les glandes salivaires et lacrymales, entraînant la mort des cellules acineuses et canalaire et une hyposécrétion lacrymale et salivaire. La réaction inflammatoire à l'intérieur des glandes entraîne l'expression d'autoantigènes à la surface des cellules épithéliales (par ex., fodrin, Ro et La)<sup>69</sup> et la rétention de lymphocytes T CD4 et CD8 portant une spécificité tissulaire.<sup>70</sup> Le phénomène d'hyposécrétion est accentué par un blocage neurosécrétoire potentiellement réversible, consécutif à la libération locale de cytokines inflammatoires ou à la présence d'anticorps circulants (par ex., l'anticorps anti-M3) dirigés contre les récepteurs muscariniques situés à l'intérieur de la glande.<sup>71-73</sup>

Il existe deux formes de syndrome de Sjögren (SS). Les critères de classification ont récemment fait l'objet d'une harmonisation dans le cadre d'une collaboration euro-américaine.<sup>74</sup> Le *SS primaire* consiste en un cas de syndrome sec ADDE associé à la présence de symptômes de sécheresse buccale, d'auto-anticorps, et de manifestations liées à une baisse de la sécrétion salivaire, et dont le score focal est positif à la biopsie des glandes salivaires accessoires.<sup>75,76</sup> Les critères sont détaillés dans le Tableau 1. Le *SS secondaire* comporte des caractéristiques identiques au SS primaire, accompagnés des signes d'une maladie auto-immune, tels que l'arthrite rhumatoïde, le plus souvent, ou le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde, la granulomatose de Wegener, la sclérose systémique, la sclérose biliaire primitive, ou la maladie mixte du tissu conjonctif. Les critères diagnostiques de chacun de ces troubles du tissu conjonctif ont été publiés.<sup>77</sup>

Les facteurs qui provoquent des lésions acineuses auto-immunes ne sont pas tous identifiés. En revanche, le profil génétique fait partie des facteurs de risque,<sup>78</sup> ainsi que l'activité androgénique<sup>79</sup> (une faible concentration androgénique favorisant l'inflammation de l'environnement dans les tissus-cible), l'exposition aux agents environnementaux, tels qu'une infection virale qui se porte sur les glandes lacrymales, la pollution environnante et bien d'autres. Un déficit nutritionnel en oméga-3, ou autre acide gras insaturé, et en vitamine C non corrigé par un apport complémentaire, a été observé chez les patients atteints d'un SS.<sup>80</sup> La responsabilité des facteurs environnementaux est largement reconnue sur l'augmentation de la perte d'eau par évaporation au niveau de l'œil (par ex., faible taux d'humidité, vitesse du vent élevée, et augmentation de l'exposition de la surface oculaire), et sur le déclenchement potentiel d'une réaction inflammatoire à la surface de l'œil par un mécanisme d'hyperosmolarité (voir rubrique V).

La sécheresse oculaire dans les cas de SSDE est due à une hyposécrétion lacrymale, associée à des modifications inflammatoires caractéristiques, au niveau de la glande lacrymale, et à la présence de médiateurs inflammatoires dans les larmes et la conjonctive.<sup>81</sup> Il reste à établir si les modifications conjonctivales résultent d'un processus auto-immun de ce tissu ou à l'action des médiateurs inflammatoires libérés dans les larmes par les glandes lacrymales.

La fréquence du MGD est plus élevée chez les patients atteints d'un SS que dans la population normale. Ainsi, une faible épaisseur de la couche lipidique du film lacrymal peut favoriser la sécheresse oculaire à cause d'une évaporation excessive.<sup>82</sup>

**Tableau 2.** Affections associées aux yeux secs non-liés au syndrome de Sjögren

#### Insuffisances primaires des glandes lacrymales

Yeux secs liés à l'âge  
Alacrymie congénitale  
Dysautonomie familiale

#### Insuffisances secondaires des glandes lacrymales

Infiltration des glandes lacrymales  
Sarcoïdose  
Lymphome  
SIDA  
Maladie du greffon contre l'hôte  
Ablation des glandes lacrymales  
Dénervation des glandes lacrymales

#### Obstruction des canaux des glandes lacrymales

Trachome  
Pempfigoïde cicatricielle et pempfigoïde des muqueuses  
Érythème polymorphe  
Brûlures chimiques et thermiques

#### Hyposécrétion réflexe

Blocage sensoriel réflexe  
Port de lentilles de contact  
Diabète  
Kératite neurotrophique  
Blocage moteur réflexe  
Lésions du septième nerf crânien  
Neurofibromatose multiple  
Exposition à des médicaments systémiques

#### b. Les yeux secs non-liés au syndrome de Sjögren

Les yeux secs non-liés au syndrome de Sjögren représentent un cas de ADDE dû à un dysfonctionnement lacrymal, mais les caractéristiques auto-immunes systémiques qui définissent le SSDE ont été exclues. La forme la plus courante est celle de sécheresse oculaire liée à l'âge, à laquelle le terme KCS a parfois été appliqué dans le passé. En outre, comme mentionné précédemment, le terme KCS sert maintenant à désigner toutes les formes de sécheresse oculaire. Dans le rapport du Dry Eye Workshop de 1995, il était défini en tant que *maladie lacrymale primitive*,<sup>1</sup> mais ce terme n'a pas été massivement adopté. Les différentes formes du NSSDE sont brièvement exposées ci-dessous (tableau 2).

#### 1) Insuffisances primaires des glandes lacrymales

*Les yeux secs liés à l'âge (ARDE)* : L'influence de l'âge sur la dynamique des larmes n'a pas encore été déterminée au sein de la population normale.<sup>83</sup> Mathers et al. ont mis en évidence des corrélations entre l'âge et l'évaporation, le volume, l'écoulement et l'osmolarité des larmes.<sup>49</sup> Ces corrélations n'ont cependant pas été relevées par Craig et Tomlinson,<sup>84</sup> ni mentionnées dans d'autres rapports sur le débit lacrymal, l'évaporation lacrymale<sup>86,87</sup> ou la couche lipidique.<sup>88</sup> ARDE

est une maladie primaire.

Le vieillissement de la population humaine normale est associé à une augmentation des pathologies canalaire pouvant favoriser un dysfonctionnement des glandes lacrymales par obstruction.<sup>89,89a</sup> Ces altérations comprennent la fibrose péricanalaire, la fibrose inter-acineuse, la perte de vaisseaux sanguins péricanalaire et l'atrophie des cellules acineuses.<sup>89,89a</sup> Damato et al. ont découvert des infiltrations lymphocytaires glandulaires dans 70 % des glandes lacrymales étudiées, et ont considéré cela comme l'élément de base de la fibrose. Les signes apparents ont été rapprochés de ceux de degrés les moins sévères du syndrome Sjögren. Ils posèrent comme postulat l'existence de la succession d'une fibrose péricanalaire, d'une fibrose inter-acineuse, et enfin d'une atrophie acineuse. Il a été suggéré qu'une infection systémique ou une conjonctivite pourrait être responsable d'une dacryoadénite de bas grade<sup>89</sup> ou alternativement qu'une conjonctivite infraclinique pourrait entraîner la sténose des canaux excrétoires.<sup>89a</sup>

**Alacrymie congénitale** : l'alacrymie congénitale est une cause rare de l'œil sec chez l'enfant.<sup>90</sup> Elle fait également partie de certains syndromes,<sup>91</sup> dont celui du syndrome triple A, autosomique récessif (syndrome d'Allgrove), dans lequel l'alacrymie congénitale est associée à une achalasia du cardia (maladie d'Addison), une neuroénérescence centrale, et un dysfonctionnement autonome. Elle est causée par des mutations du gène encodant la protéine ALADIN (alacrima-achalasia-adrenal insufficiency neurologic disorder), qui joue un rôle dans l'acheminement de l'ARN et/ ou des protéines entre le noyau et le cytoplasme.<sup>92,93</sup>

**Dysautonomie familiale** : le dysfonctionnement lacrymal est une des caractéristiques principales de ce trouble autosomique récessif, la dysautonomie familiale (syndrome de Riley Day), dans laquelle une insensibilité générale à la douleur est associée à un manque important de larmes émotionnelles et réflexes, au sein d'atteintes multi-organes. Il existe une anomalie neuronale, de nature évolutive et progressive, des innervations cervicales sympathiques et parasympathiques de la glande lacrymale, et des innervations sensorielles de la surface oculaire. Cette anomalie affecte les petits neurones trigéminaux myélinisés (Aδ) et les neurones non-myélinisés (C).<sup>94,95</sup> La principale mutation concerne le gène encodant une protéine kinase de type IκB.

## 2) Insuffisances secondaires des glandes lacrymales

**Infiltration des glandes lacrymales** : la sécrétion lacrymale peut être affectée par une infiltration inflammatoire de la glande, comme dans les cas suivants :

**Sarcoïdose** : l'infiltration de la glande lacrymale par des granulomes sarcoïdosiens peut entraîner la sécheresse oculaire.<sup>96</sup>

**Lymphome** : l'infiltration de la glande lacrymale par des cellules lymphomateuses entraîne la sécheresse oculaire.<sup>97</sup>

**SIDA** : la sécheresse oculaire peut résulter d'une infiltration de lymphocytes T dans la glande lacrymale. Cependant, dans le cas de sécheresse oculaire liée au SIDA, contrairement au SSDE, le nombre des cellules suppressives CD8 prédomine sur celui des lymphocytes T CD4.<sup>98</sup>

**Maladie du greffon contre l'hôte, (GVHD : graft-versus-host disease)** : La sécheresse oculaire est une complication

**Tableau 3.** Causes de la perte sensorielle oculaire

Infectieuse
Kératite herpétique (herpès simplex)
Zona ophtalmique
Chirurgie de la cornée
Incision au limbe (extraction extra-capsulaire de la cataracte)
Kératoplastie
Chirurgie réfractive
PRK
LASIK
RK
Kératite neurotrophique
Section/ injection/ compression du cinquième nerf/ ganglion
Agents topiques
Anesthésie locale
Médicaments systémiques
Bêtabloquants
Médicaments avec des effets similaires à ceux de l'atropine
Autres causes
Port chronique de lentilles de contact
Diabète sucré
Age

fréquente de la maladie du greffon contre l'hôte, qui survient généralement environ 6 mois après la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Elle est en partie due à une fibrose des glandes lacrymales, consécutive à la présence, en un même endroit, de lymphocytes T (CD4 et CD8) péricanalaire et d'antigènes à la surface des fibroblastes.<sup>99,100</sup>

**Ablation des glandes lacrymales** : les canaux de la glande lacrymale principale passent dans la partie palpébrale de la glande. Ainsi, l'exérèse de la partie palpébrale doit normalement produire les mêmes effets que l'exérèse de la glande principale. L'ablation partielle ou totale de la glande lacrymale peut entraîner une sécheresse oculaire, indépendamment de l'âge. Mais ce n'est en revanche pas une conséquence systématique, probablement parce que la glande accessoire et la sécrétion conjonctivale permettent, d'une certaine manière, de compenser la perte.<sup>55</sup> Il devient alors intéressant de constater que l'ablation de la glande lacrymale principale chez le singe écureuil, qui bien que réduisant la sécrétion lacrymale basale et réflexe, n'entraîne pas, en elle-même, une sécheresse oculaire chez cette espèce.<sup>101</sup>

**Dénervation des glandes lacrymales** : La dénervation parasympathique de la glande lacrymale chez l'Homme peut entraîner une sécheresse oculaire.<sup>102</sup> Chez le rat, à un niveau expérimental, elle réduit l'écoulement lacrymal, la sécrétion des protéines lacrymales et déclenche des modifications inflammatoires de la glande.<sup>103</sup> Les glandes accessoires sont innervées de la même façon que la glande principale et la glande lacrymale palpébrale<sup>104</sup> et elles sont considérées comme étant soumises au même contrôle réflexe, mais les preuves à ce sujet sont encore insuffisantes.

## 3) Obstruction des canaux des glandes lacrymales

L'obstruction des canaux de la glande palpébrale principale et des glandes lacrymales accessoires entraîne des yeux secs aquo-déficients, et elle peut être provoquée par toutes

les formes de conjonctivite cicatrisante (Tableau 2). Dans ces maladies, il n'est pas rare que la cicatrisation conjonctivale entraîne un MGD par obstruction cicatricielle. De plus, la déformation de la paupière a un impact sur la répartition du film lacrymal en agissant sur l'apposition et la dynamique de la paupière. Les affections spécifiques sont décrites ci-dessous.

**Trachome** : le trachome est une cause de cécité à l'échelle mondiale. Dans cette maladie, l'opacité cornéenne et la cécité résultent de la combinaison d'une cicatrisation conjonctivale et tarsale, d'un trichiasis et d'une obstruction par cicatrisation des glandes de Meibomius. La sécheresse oculaire fait partie de l'ensemble du tableau clinique, causée par une obstruction du canal lacrymal, une mauvaise apposition de la paupière et une insuffisance de la couche lipidique du film lacrymal.<sup>105</sup>

**Pemphigoïde cicatricielle et pemphigoïde des muqueuses** : la pemphigoïde cicatricielle et la pemphigoïde des

muqueuses sont des troubles cutané-muqueux caractérisés par une dermatose bulleuse de la peau, des muqueuses et des membranes, entraînant une cicatrisation conjonctivale sévère et évolutive. L'obstruction lacrymale, un MGD cicatriciel, et/ou une mauvaise apposition des paupières peuvent entraîner une sécheresse oculaire.<sup>106-108</sup>

**Érythème polymorphe** : c'est un syndrome cutané-muqueux aigu défini par ses seules caractéristiques cliniques. Il est souvent provoqué par des médicaments, une infection ou une tumeur maligne. La cicatrisation conjonctivale peut être à l'origine d'une sécheresse oculaire selon le mécanisme décrit ci-dessus.<sup>109</sup>

**Brûlures chimiques et thermiques** : les brûlures diffuses peuvent entraîner une cicatrisation assez importante pour provoquer une sécheresse oculaire.<sup>110</sup>

#### 4) Hyposécrétion réflexe

##### a) Blocage sensoriel réflexe (Tableaux 2 et 3)

La sécrétion de larmes à l'état éveillé est en grande partie due à l'influx sensoriel trigéminal provenant principalement des canaux naso-lacrymaux et de l'œil. Lorsque les yeux s'ouvrent, il y a une augmentation de la perception sensorielle

**Table 4.** Dysfonction des glandes de Meibomius à l'origine des yeux secs par évaporation

Catégorie	Maladie	Références
<b>Diminution du nombre</b>	Déficit congénital	Bron et al <sup>137</sup>
	MGD acquis	
<b>Remplacement</b>	Distichiasis	Bron et al <sup>137</sup>
	Syndrome lymphœdème-distichiasis	Brooks et al <sup>138</sup> Kiederman et al <sup>139</sup>
	Métaplasie	
<b>Dysfonction des glandes de Meibomius</b>		
Hypersécrétion	Séborrhée meibomienne	Gifford <sup>140</sup> Cowper <sup>141</sup>
MGD hyposécrétoire	Traitement aux rétinoïdes	Mathers et al <sup>142</sup>
MGD par obstruction	Primaire ou secondaire	Bron et al <sup>143</sup>
	Focale ou diffuse	Bron et al <sup>143</sup>
	Simple ou cicatricielle	Foulks and Bron <sup>134</sup>
	Atrophique ou inflammatoire— à noter : association avec les dermatoses	Pflugfelder et al <sup>144</sup>
MGD simple : primaire, ou secondaire à :		
Maladie locale	Blépharite antérieure	
Maladie systémique	Acné rosacée, dermatose séborrhéique, atopie, ichtyose, psoriasis	McCulley Dougherty <sup>145</sup> McCulley <sup>146</sup>
Syndromes	Dysplasie ectodermique anhydrotique éctrodactylie, syndrome de Turner	Baum et al <sup>147</sup> Mondino et al <sup>148</sup>
Toxicité systémique	acide 13-cis-rétinoïque	Mathers et al <sup>142</sup> Lambert and Smith <sup>149,150</sup>
	Biphényles polychlorés	Ikui <sup>151</sup> Ohnishi et al <sup>152,153</sup>
	Epinéphrine (lapin)	Jester et al <sup>154</sup>
MGD cicatriciel : primaire, ou secondaire à :		
Maladie locale	Brûlures chimiques, trachome, pemphigoïde, érythème polymorphe, acné rosacée, VKC et AKC	

réflexe due à l'exposition de la surface oculaire. La diminution de la perception sensorielle au niveau de la surface oculaire est considérée comme un critère favorisant l'apparition de la sécheresse oculaire, selon deux schémas différents : premièrement, en diminuant la sécrétion lacrymale réflexe, et deuxièmement, en diminuant la fréquence des clignements et en augmentant, par conséquent, la perte par évaporation.<sup>111</sup> Des expériences sur le lapin ont permis de prouver qu'une dénervation trigéminal modifiait la régulation de la sécrétion des protéines lacrymales.<sup>112</sup>

La perte sensorielle bilatérale réduit à la fois la sécrétion lacrymale et la fréquence des clignements. L'application locale et bilatérale de proparacaine diminue la fréquence des clignements de 30 % et la sécrétion lacrymale de 60 à 75 %.<sup>22</sup> Il ne faut pas oublier que la diminution de la sécrétion peut être due à l'anesthésie locale des terminaux nerveux sécrétoires qui alimentent la glande palpébrale et accessoire (Belmonte C. : communication personnelle).

**Port de lentilles de contact** : une diminution de la sensibilité cornéenne s'observe chez les personnes qui portent des lentilles de contact souples ou rigides (CL). Il est probable que les lentilles favorisent<sup>11,113</sup> les symptômes

de la sécheresse oculaire chez ce groupe de patients. Certaines études ont permis d'observer une augmentation de l'osmolarité associée au port de lentilles de contact.<sup>113,114</sup> Chez le lapin, la dénervation trigéminal augmente l'osmolarité du film lacrymal et entraîne des modifications morphologiques caractéristiques de la sécheresse oculaire.<sup>115</sup> Des arguments semblables ont été mis en avant afin de promouvoir la diffusion du concept de chirurgie oculaire au laser, LASIK (Laser Assisted in-Situ Keratomileusis), dans la sécheresse oculaire.<sup>116,117</sup> Cependant, malgré l'existence de preuves pour défendre ce concept, des arguments contradictoires ont été avancés au sujet de certains patients symptomatiques qui présentent un déficit neurotrophique<sup>118</sup> ou un trouble névralgique<sup>119</sup> consécutif à la chirurgie au LASIK.

**Diabète :** le diabète sucré a été identifié comme un facteur de risque de la sécheresse oculaire dans plusieurs études, y compris celles menées sur une large population.<sup>120-123</sup> La prévalence était de 18,1 % chez les diabétiques, comparée à 14,1 % chez les non-diabétiques dans l'étude Beaver Dam,<sup>121,122</sup> dans laquelle le diagnostic de sécheresse oculaire et ses symptômes étaient rapportés par les patients. Un taux de prévalence semblable (diabétiques 20,6 %, non-diabétiques 13,8 %) a été rapporté dans une étude basée sur la fréquence d'utilisation de lubrifiants oculaires.<sup>123</sup> Cette étude a relevé l'existence d'une relation entre un mauvais contrôle glycémique (mesuré par le taux plasmatique d'HbA1c) et la fréquence d'utilisation des gouttes. Goebels<sup>124</sup> a observé une diminution de la sécrétion lacrymale réflexe (test de Schirmer) chez les diabétiques insulino-dépendants, mais aucune différence à la fluophotométrie concernant le temps de rupture du film lacrymal ou l'écoulement lacrymal basal.

Il a été avancé que cette association pouvait résulter d'une neuropathie sensorielle ou autonome d'origine diabétique.<sup>123</sup>

**Kératite neurotrophique :** dénervation sensorielle majeure du segment antérieur, dont la cornée et la conjonctive bulbaire et palpébrale, induite par un zona ophtalmique ou une atteinte du nerf trijumeau consécutive à une section, injection, compression ou toxicité, pouvant entraîner une kératite neurotrophique. Ce trouble comporte les caractéristiques de la sécheresse oculaire, tels que l'instabilité du film lacrymal, la kératite ponctuée diffuse, la perte des cellules caliciformes, et surtout, la présence d'une kératite indolente ou ulcéreuse pouvant entraîner une perforation.<sup>115,125</sup>

La perte sensorielle entraîne une diminution de la sécrétion lacrymale<sup>126</sup> et de la fréquence des clignements. De plus, l'existence d'une perte de la neurotrophicité de la surface oculaire<sup>125</sup> consécutive à une dénervation sensorielle, due à un déficit dans la libération de substance-P ou dans l'expression du facteur de croissance nerveuse, n'est pas exclue.<sup>127-131</sup>

#### **b) Blocage moteur réflexe**

Les lésions centrales du septième nerf crânien, dont le nerf intermédiaire, entraînent une sécheresse oculaire due à une perte de la fonction motrice de sécrétion lacrymale. Le nerf intermédiaire porte les fibres nerveuses post-ganglionnaires et parasymphatiques (provenant du ganglion ptérygopalatin) qui innervent la glande lacrymale. La sécheresse oculaire est due à une hyposécrétion lacrymale à laquelle s'ajoute une fermeture incomplète de la paupière (lagophthalmie). La neurofibromatose multiple a aussi été rapportée comme une cause de la sécheresse

oculaire.<sup>132</sup>

Une relation entre les médicaments systémiques et la sécheresse oculaire a été établie dans différentes études. Le mécanisme probablement en cause est celui d'une diminution de la sécrétion lacrymale. Les agents responsables incluent : les anti-histamines, béta-bloquants et diurétiques, et dans une moindre mesure les antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, et autres médicaments psychotropes.<sup>122</sup> D'autres relations avec les médicaments asséchants ont été rapportées par Schein et al., sans aucun lien avec la maladie pour laquelle ils sont utilisés.<sup>133</sup> L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) était associée à une baisse de l'incidence de la sécheresse oculaire, et aucune relation n'a été établie avec les inhibiteurs des canaux calciques ou les médicaments hypocholestérolémiants.<sup>122</sup>

## **2. Yeux secs par évaporation**

Les yeux secs par évaporation sont dus à une perte d'eau excessive par la surface oculaire exposée, dans des conditions de fonctionnement normal de la sécrétion lacrymale. Ses causes ont été qualifiées d'intrinsèques lorsqu'elles proviennent d'une affection intrinsèque aux structures ou à la dynamique de la paupière, ou d'extrinsèques lorsque la maladie de la surface oculaire est due à une exposition extrinsèque. La limite entre ces deux catégories est forcément vague.

### **a. Causes intrinsèques**

#### **1) Dysfonction des glandes de Meibomius**

La dysfonction des glandes de Meibomius, ou blépharite postérieure, est une affection obstructive des glandes de Meibomius et est la cause la plus fréquente de sécheresse oculaire par évaporation.<sup>134-136</sup> Ces différentes causes et relations sont mentionnées dans le Tableau 4, parmi lesquelles les dermatoses comme l'acné rosacée, la dermatite séborrhéique, et la dermatite atopique. Des associations moins fréquentes mais tout aussi importantes incluent le traitement de l'acné vulgaire par de l'isotrétinoïne, entraînant une atrophie réversible des glandes de Meibomius, une perte de la densité acineuse à la radiographie des glandes de Meibomius, une diminution du volume et une augmentation de la densité des excréments produites.<sup>142</sup> De plus, l'exposition aux biphenyles polychlorés par l'ingestion d'huiles de cuisine contaminées entraîne un dysfonctionnement chronique impliquant des modifications acnéiformes majeures et considérables de la peau, et une hyper séborrhée meibomienne avec la formation de sécrétions épaisses et de kystes glandulaires. D'autres organes sont touchés.<sup>152,153,155</sup> La kératinisation du canal de Meibomius intervient sur des modèles expérimentaux.<sup>149,150</sup>

La MGD peut être primaire ou secondaire, simple ou cicatricielle. Dans les cas de MGD simple, les orifices de la glande demeurent situés dans la peau de la paupière, en position antérieure par rapport à la jonction cutanéomuqueuse. En cas de MGD cicatricielle, les orifices des canaux subissent un retrait et sont alors situés en position postérieure sur la paupière et la muqueuse tarsale. Ils ne peuvent ainsi assurer la lubrification à la surface du film lacrymal. Le diagnostic repose sur les caractéristiques morphologiques des alvéoles de la glande et des orifices du canal, la présence d'une obstruction

du canal, et l'épaississement ou absence de la production d'excrétions. Des méthodes permettent de mesurer le degré de MDG,<sup>143</sup> l'atrophie de la glande (radiographie des glandes de Meibomius),<sup>156,157</sup> et la quantité de lubrifiant présente dans le réservoir au bord de la paupière (meibométrie).<sup>65,158</sup> Des preuves émanant de sources différentes suggèrent que la MGD, à un stade et un degré relativement importants, est associée à une insuffisance de la couche lipidique du film lacrymal, à une augmentation de l'évaporation lacrymale, et à l'apparition d'un œil sec par évaporation.

Il est nécessaire de prendre en compte l'impact des organismes commensaux de la paupière sur la composition lipidique des glandes de Meibomius et leurs conséquences éventuelles sur la stabilité de la couche lipidique du film lacrymal. Shine et McCulley ont montré que des différences de constitution dans la composition lipidique des glandes de Meibomius existent d'une personne à l'autre.<sup>159,160</sup> Ils ont déterminé un groupe de sujets présentant un faible taux d'esters de cholestérol et d'esters d'acides gras insaturés (c.à.d., le groupe « sans cholestérol normal » : N[CA]), et un autre groupe avec des taux élevés (c.à.d., le groupe « avec cholestérol normal » : N[CP]). Dans ce dernier groupe, les estérases et lipases produites par les commensaux normaux de la paupière (staphylocoques à coagulase négative [SNC], *Propionibacterium acnes* et *S aureus*) peuvent libérer des acides gras et des mono et diglycérides dans le film lacrymal, susceptibles de présenter une source d'irritation ou de formation savonneuse, et considérés comme responsables de la « mousse de Meibomius ». <sup>161</sup> Il faut également remarquer que le développement du *S. aureus* peut être stimulé par la présence de cholestérol. En effet, dans une étude de Shine et McCulley, il y avait deux fois plus de souches staphylococciques au bord de la paupière des sujets témoins dont les lipides de Meibomius étaient riches en cholestérol, qu'au bord de la paupière des sujets du groupe présentant un faible taux de cholestérol.<sup>160</sup> De tels facteurs peuvent influencer la charge et le type des microbes présents au bord de la paupière, ainsi que le développement d'une blépharite.

## 2) Troubles de la fente des paupières et de la congruence ou dynamique des paupières/ du globe

Une augmentation de l'exposition de la surface de l'œil soumise au phénomène d'évaporation intervient dans les cas de craniosténose, d'exophtalmie d'origine endocrinienne et autres, et de forte myopie. L'exophtalmie endocrinienne, et une augmentation de la largeur de la fente palpébrale en particulier, sont associées à un assèchement oculaire et une hyperosmolarité lacrymale.<sup>162</sup> L'augmentation de la largeur de la fente palpébrale est en corrélation avec l'augmentation de l'évaporation du film lacrymal.<sup>61</sup> Une augmentation de l'exposition de la surface oculaire intervient dans des situations qui impliquent de tourner le regard dans certaines directions, vers le bas par exemple,<sup>163</sup> et des activités qui impliquent de tourner le regard vers le haut, le ball-trap (tir aux pigeons d'argile) par exemple : au moment de viser, la tête est tournée vers le bas alors que le regard est complètement tourné vers le haut.

L'assèchement de la surface oculaire due à une mauvaise

apposition ou à une déformation de la paupière, entraînant l'exposition ou l'étalement partiel du film lacrymal, sont des causes admises de l'assèchement de la surface oculaire, mais peu d'études en ont encore fait l'objet.<sup>164</sup> Les problèmes de sécheresse oculaire peuvent provenir de complications de congruence de la paupière suite à une chirurgie plastique des paupières.<sup>165</sup>

## 3) Faible fréquence des clignements

L'assèchement de la surface oculaire peut être causé par une diminution de la fréquence des clignements, augmentant le temps d'exposition de la surface oculaire à la perte d'eau entre les clignements.<sup>166</sup> Des méthodes ont été élaborées afin d'enregistrer la fréquence des clignements et rapprocher ces données du développement de la sécheresse oculaire.<sup>163</sup> Cette baisse peut être liée à un phénomène physiologique associé à la réalisation de certains travaux de concentration, tels que le travail devant un écran<sup>167</sup> ou un microscope. Elle peut aussi être caractéristique d'un trouble extrapyramidal tel que la maladie de Parkinson (PD).

La diminution de la fréquence des clignements dans la PD est due à une diminution des neurones dopaminergiques de la substantia nigra, proportionnellement à la sévérité de la maladie.<sup>168</sup> La diminution de la fréquence des clignements est considérée par certains auteurs comme étant déterminante de la sécheresse oculaire dans la PD.<sup>169</sup> Biousse et al. ont découvert que la fréquence des clignements et le temps de rupture du film lacrymal (TFBUT) diminuaient de manière significative chez les patients atteints de PD à un stade précoce et non-traités, parallèlement à une augmentation significative des symptômes de la sécheresse oculaire. En revanche, les résultats du test de Schirmer et du test de la coloration au rose de Bengale étaient identiques dans le groupe des patients atteints de PD et le groupe contrôle.<sup>170</sup> Cependant, d'autres auteurs rapportent une diminution de la sécrétion lacrymale dans la PD,<sup>171-173</sup> et des anomalies concernant la stabilité du film lacrymal, le test au rose de Bengale et à la fluorescéine, la hauteur du ménisque de larmes, et le fonctionnement des glandes de Meibomius.<sup>173</sup>

Tamer et al. ont rapporté des symptômes de la sécheresse oculaire chez 87,5 % de patients atteints de PD versus 20,6 % dans le groupe contrôle composé de personnes du même âge, avec un nombre total moyen de tests anormaux de  $3,10 \pm 1,8$  chez les patients atteints de PD, versus  $0,35 \pm 0,9$  chez les personnes du groupe contrôle. ( $P < 0,001$ ). Chaque test était significativement anormal chez les patients atteints de PD et tous les tests portant sur la fonction lacrymale (à l'exception de celui sur la hauteur du ménisque de larmes et le fonctionnement des glandes de Meibomius) ont montré une corrélation significative avec l'indice de sévérité de la PD. Le nombre total de tests anormaux chez les patients atteints de PD était inversement proportionnel à la fréquence des clignements.

A partir de ces données, Tamer et al. posèrent comme postulat l'existence de plusieurs mécanismes selon lesquels la PD pourrait induire une sécheresse oculaire. 1) Une diminution de la fréquence des clignements et l'altération de la libération de graisses par les glandes de Meibomius jusqu'au film lacrymal peuvent augmenter la perte par évaporation.

Ils suggèrent également qu'une diminution de la fréquence des clignements pourrait altérer la clairance des mucines contaminées par des lipides.<sup>174</sup> 2) Au niveau expérimental, les androgènes sont nécessaires au bon fonctionnement des glandes lacrymales<sup>175,176</sup> et des glandes de Meibomius,<sup>177,178</sup> et il existe des preuves cliniques pour affirmer que les symptômes de l'œil sec sont favorisés par le blocage des récepteurs androgéniques.<sup>43</sup> Les taux d'androgènes circulants sont faibles pour une large proportion de patients atteints de PD,<sup>179</sup> et il a été suggéré que cela pourrait contribuer à un dysfonctionnement des glandes lacrymales et de Meibomius. 3) De plus, une diminution de la sécrétion lacrymale réflexe dans la PD a été attribuée à un dysfonctionnement autonome, reflétant la présence de corps de Lewis dans la substantia nigra, les ganglions sympathiques et parasympathiques périphériques.<sup>180</sup> Magalhaes et al. ont démontré une insuffisance autonome chez environ un tiers des patients atteints de PD.

En conclusion, les causes de la sécheresse oculaire dans la maladie de Parkinson (PD) sont probablement multiples.

## **b. Causes extrinsèques**

### **1) Troubles de la surface oculaire**

Une maladie de la surface exposée de l'œil peut provoquer une mauvaise humidification de la surface, rupture précoce du film lacrymal, hyperosmolarité lacrymale et sécheresse oculaire. Le déficit en vitamine A et les effets de l'application répétée d'anesthésique local et de conservateurs font partie des causes.

*Déficit en vitamine A* : le déficit en vitamine A peut provoquer une sécheresse oculaire (xérophtalmie) selon deux mécanismes distincts. La vitamine A est essentielle au développement des cellules calciformes dans les membranes muqueuses et à l'expression des mucines du glycocalyx.<sup>181,182</sup> Celles-ci sont déficientes dans la xérophtalmie, entraînant une instabilité du film lacrymal caractérisée par une rupture précoce du film lacrymal. Le déficit en vitamine A peut causer des lésions lacrymales acineuses. Par conséquent, certains patients atteints de xérophtalmie peuvent présenter des yeux secs aquo- et lacrymo-déficients.<sup>183</sup>

*Médicaments topiques et conservateurs* : plusieurs composants des gouttes oculaires peuvent provoquer une réaction toxique au niveau de la surface oculaire. Parmi eux, les agresseurs les plus répandus sont les conservateurs, tels que le chlorure de benzalkonium (**BAKC**), qui provoquent des lésions des cellules épithéliales de surface et une kératite épithéliale ponctuée, et altèrent la mouillabilité de la surface. L'utilisation de gouttes contenant des conservateurs est une cause majeure de signes et de symptômes de la sécheresse oculaire chez les patients atteints de glaucome. Ils disparaissent généralement avec l'utilisation de solutions formulées sans conservateur.<sup>184</sup> Ainsi, il est conseillé d'éviter l'application fréquente de solutions de larmes artificielles contenant des conservateurs.

L'anesthésie topique provoque l'assèchement de deux manières. Elle réduit la sécrétion lacrymale en diminuant la perception sensorielle vers la glande lacrymale ainsi que la fréquence des clignements. Il a aussi été suggéré que l'anesthésie des terminaux nerveux de la sécrétion lacrymale situés à proximité du fornix supérieur (innervant les parties

palpébrale et accessoire de la glande lacrymale) pouvait également être bloquée par des anesthésiques topiques (Belmonte C : communication personnelle).

L'utilisation chronique d'anesthésiques peut provoquer une kératite neurotrophique puis une perforation de la cornée.<sup>185,186</sup>

### **2) Port de lentilles de contact**

Le port de lentilles de contact est très fréquent au sein des pays développés, avec 35 millions d'utilisateurs répertoriés aux États-Unis pour l'année 2000.<sup>187</sup> Les causes des symptômes liés au port et à l'intolérance des lentilles de contact sont, par conséquent, très importantes sur le plan de l'économie générale. Les raisons principales d'intolérance aux lentilles de contact sont l'inconfort et la sécheresse.<sup>188,189</sup> Ces dernières années, divers questionnaires ont été élaborés afin de déterminer les symptômes de la sécheresse oculaire chez les porteurs de lentilles de contact.<sup>45,190-192</sup> Les résultats obtenus grâce à ces questionnaires ont révélés que 50 % environ des porteurs de lentilles de contact présentaient des symptômes de sécheresse oculaire.<sup>191-194</sup> Les porteurs de lentilles de contact sont 12 fois plus susceptibles de présenter des symptômes de sécheresse oculaire que les emmétropes, et cinq fois plus que les porteurs de lunettes.<sup>195</sup>

Une grande étude transversale chez les porteurs de lentilles de contact (91 % de lentilles hydrogel et 9 % de lentilles perméables au gaz), a permis d'identifier plusieurs facteurs liés au diagnostic de la sécheresse oculaire à l'aide du questionnaire sur la sécheresse oculaire liée au port de lentilles de contact, le **CLDEQ** (Contact Lens Dry Eye Questionnaire). Le temps nécessaire à la réduction de l'épaisseur du film lacrymal sur les lentilles, le **PLTF** (Pre-lens tear film), était majoritairement associé à la sécheresse oculaire (œil sec :  $8,23 \pm 5,67$  secondes ; absence d'œil sec :  $11,03 \pm 8,63$  secondes. [ $P = 0,0006$ ]), suivi par l'indice de contenu en eau des lentilles de contact et l'indice de réfraction.<sup>114</sup>

L'épaisseur de la couche lipidique avant la pose des lentilles était moins importante chez les sujets atteints de sécheresse oculaire et était en bonne corrélation avec le temps nécessaire à la réduction de l'épaisseur du film lacrymal sur les lentilles. Ce facteur, associé à une humidification insuffisante des lentilles, pourrait être à l'origine d'une augmentation de la perte par évaporation pendant le port de lentilles. Il a été attribué aux modifications potentielles de la composition lipidique du film lacrymal, plutôt qu'à une altération de la libération de lubrifiant par les glandes de Meibomius.

Les patients porteurs de lentilles hydrogel avec une forte concentration en eau étaient plus susceptibles de présenter une sécheresse oculaire. Ce sujet fait l'objet de controverses dans la littérature. Dans une étude portant sur les effets de cinq lentilles hydrogels sur la physiologie du film lacrymal, Thai et al. ont découvert que ces cinq lentilles de contact souples entraînaient toutes une augmentation du taux d'évaporation et une diminution du temps nécessaire à la réduction de l'épaisseur du film lacrymal.<sup>196</sup> La performance d'humidification de la surface était identique pour toutes les lentilles de contact, indépendamment du traitement de surface propre à la lentille. Efron et al. ont découvert que les patients porteurs de lentilles de contact à faible concentration en eau, et qui maintenaient une bonne

hydratation des lentilles, ne présentaient aucun symptôme.<sup>197</sup> Cependant, d'autres études ont rapporté l'absence de corrélation entre l'hydratation des lentilles de contact et les symptômes de sécheresse oculaire<sup>189</sup>, ni entre l'hydratation des lentilles et le

temps nécessaire à la réduction de l'épaisseur du film lacrymal, et les symptômes de sécheresse oculaire<sup>198</sup> ou de perte d'eau par évaporation.<sup>199</sup> La sécheresse oculaire était associée à une augmentation de l'osmolarité lacrymale, mais pas dans la

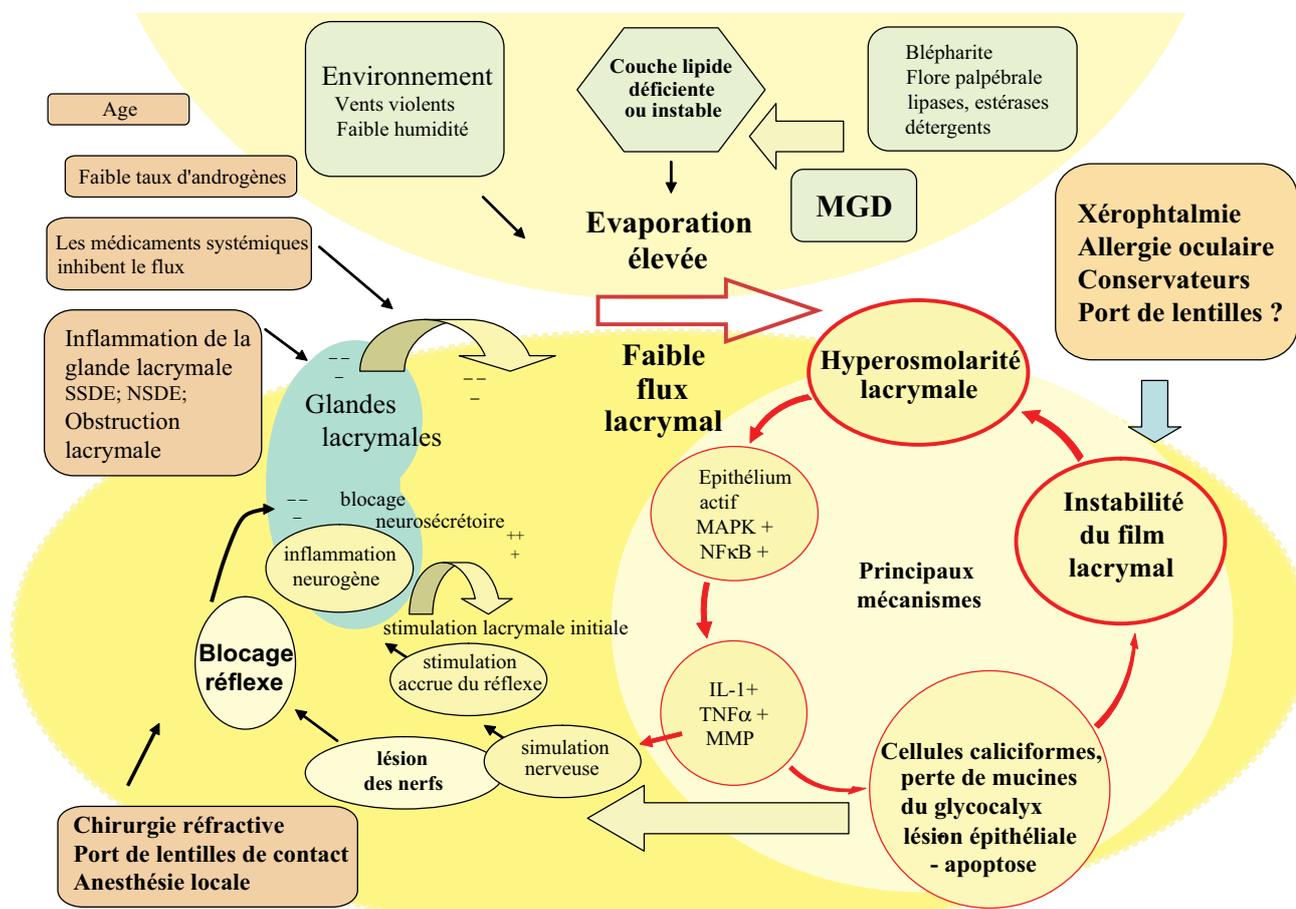


Figure 2. Mécanismes de la sécheresse oculaire

Les principaux mécanismes de la sécheresse oculaire sont mis en œuvre par l'*hyperosmolarité lacrymale* et l'*instabilité du film lacrymal*. Le déroulement des événements est illustré à droite du schéma. L'*hyperosmolarité lacrymale* est à l'origine de lésions de l'épithélium de la surface en déclenchant une cascade de phénomènes inflammatoires au niveau de la surface oculaire et en libérant des médiateurs inflammatoires dans les larmes. Les lésions épithéliales impliquent la mort cellulaire par apoptose, la perte des cellules caliciformes, le trouble de l'expression des mucines, entraînant l'instabilité du film lacrymal. L'instabilité renforce l'*hyperosmolarité* des larmes et de la surface et constitue le dernier élément de l'engrenage. L'instabilité du film lacrymal peut être déclenchée, en l'absence d'*hyperosmolarité* antécédente, par plusieurs étiologies dont la xérophtalmie, l'allergie oculaire, l'utilisation de conservateur topique et le port de lentilles de contact.

Les lésions épithéliales provoquées par la sécheresse oculaire stimulent les terminaisons nerveuses de la cornée, entraînant des symptômes d'inconfort, augmentation des clignements et, potentiellement, sécrétion lacrymale réflexe compensatoire. La perte des mucines normales à la surface oculaire favorisent les symptômes par une augmentation de la force de frottement entre les paupières et le globe. Durant cette période, l'importance de l'influx réflexe a été pointée comme l'élément éventuellement à la base d'une inflammation neurogénique à l'intérieur de la glande.

Les principales causes de l'*hyperosmolarité lacrymale* sont la diminution du flux lacrymal aqueux, suivie d'une insuffisance lacrymale, et/ ou l'évaporation à partir du film lacrymal. Ce phénomène est décrit par la flèche située dans la partie centrale supérieure du schéma. La perte par évaporation est favorisée par les conditions environnementales telles qu'un faible taux d'humidité et des conditions venteuses importantes. Elle pourrait également être provoquée cliniquement, plus particulièrement par une dysfonction des glandes de Meibomius (MGD) qui entraîne une instabilité de la couche lipidique du film. Les propriétés du lubrifiant de la paupière sont modifiées sous l'action des estérases et des lipases libérées par les commensaux normaux de la paupière, dont le nombre augmente avec la blépharite. La diminution du flux lacrymal aqueux est due une altération de la libération du liquide lacrymal dans le sac conjonctival. Des incertitudes demeurent quant à l'évolution naturelle de cette caractéristique avec l'âge. On sait en revanche qu'elle peut être provoquée par des médicaments systémiques tels que les agents antihistaminiques et les anti-muscariniques. La cause la plus fréquente est liée aux lésions lacrymales, qui s'observent dans les maladies auto-immunes telles que le syndrome de Sjögren et les yeux secs non-liés au syndrome de Sjögren (NSSDE). L'inflammation est doublement responsable de la destruction des tissus et d'un blocage neurosécrétoire potentiellement réversible. Un blocage des récepteurs peut également être provoqué par les anticorps circulants contre le récepteur M3. L'inflammation est favorisée par un taux faible des tissus en androgènes.

La libération lacrymale peut être empêchée par une obstruction cicatricielle due à une cicatrisation conjonctivale, ou diminuée par une perte de la perception sensorielle réflexe entre la glande lacrymale et la surface oculaire. Enfin, les lésions de la surface oculaire dans les cas de sécheresse oculaire entraînent une diminution de la sensibilité de la cornée et de la sécrétion lacrymale réflexe. Plusieurs étiologies peuvent être à l'origine de la sécheresse oculaire en agissant, du moins en partie, selon un mécanisme de blocage sécrétoire réflexe, comme dans les conditions suivantes : chirurgie réfractive (œil sec après LASIK), port de lentilles de contact et utilisation abusive chronique d'anesthésiques locaux.

Les étiologies individuelles sont souvent à l'origine de la sécheresse oculaire par le biais de plusieurs mécanismes interactifs. Le texte apporte davantage de précisions.

proportion d'hyperosmolarité lacrymale habituellement retrouvée en cas d'œil sec. Les auteurs ont souligné que la sécrétion lacrymale réflexe intervenue au moment de l'échantillonnage était peut-être à l'origine de la diminution de cette valeur.<sup>114</sup>

Il a été rapporté que la sécheresse oculaire était plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, avec 40 % des hommes et 62 % des femmes identifiés comme souffrant de sécheresse oculaire ( $P < 0,0001$ ).<sup>114</sup> Les raisons de ce fait n'ont pas été recherchées, mais les variations hormonales au cours du cycle menstruel ou après la ménopause, ainsi que l'utilisation de contraceptifs oraux ont été avancées comme des facteurs potentiellement responsables. Il a également été souligné que les femmes avaient tendance, de manière générale, à rapporter les symptômes davantage que les hommes.<sup>200</sup> Certaines études ont montré l'absence d'impact des contraceptifs oraux ou des taux hormonaux sur un ensemble de paramètres lacrymaux.<sup>201</sup>

Glasson et al.<sup>202</sup> ont montré que l'intolérance aux lentilles hydrogel chez les sujets témoins était en corrélation avec une diminution de la durée de l'intervalle entre les clignements, du TFBUT non-invasif et du test oculaire du fil au rouge de phénol, ainsi que la diminution de la hauteur et de l'étendue du ménisque de larmes. Ces données ont eu un pouvoir prédictif des critères d'éligibilité au port de lentilles de contact. Une formule permettant de relier les symptômes entre eux à l'aide du questionnaire de McMonnies sur la sécheresse oculaire (McMonnies Dry Eye Questionnaire), le temps de rupture du film lacrymal non invasif (NITFBUT), et la puissance du ménisque de larmes a permis de déterminer à l'avance les personnes susceptibles de développer une intolérance, de l'ordre de 100 % pour la sensibilité, 57 % pour la spécificité et 78 % pour la précision. Le phénomène d'intolérance était également associé à une augmentation de la dégradation des produits lipidiques, des phospholipases A2, et des lipocalines dans les échantillons lacrymaux.<sup>203</sup> Ces études suggèrent que les caractéristiques correspondant à la sécheresse oculaire pourraient prédisposer un individu à l'intolérance au port de lentilles de contact.

Les modifications de la performance visuelle avec des lentilles de contact souples peuvent être provoquées par des changements du taux d'hydratation ou du film oculaire sur les lentilles.<sup>204,205</sup> Une baisse de la qualité des images rétinienne a été attribuée à la fonction de transfert de modulation induite par l'assèchement du film lacrymal, et observée à l'aide de l'aberrromètre de Schack-Hartmann.<sup>206</sup> La diminution de la sensibilité au contraste chez les porteurs de lentilles de contact souples est significative à des fréquences spatiales moyennes à élevées, lorsque le film lacrymal précornéen sèche, entraînant la rupture. Cela pourrait expliquer les remarques d'insatisfaction de certains porteurs de lentilles de contact concernant des troubles passagers de la vue, et représenter éventuellement un stimulus du clignement.<sup>207</sup>

### 3) Maladie de la surface oculaire

Il a été prouvé que plusieurs formes de maladie chronique de la surface oculaire étaient à l'origine d'une déstabilisation du film lacrymal et rajoutaient un composant de sécheresse oculaire à la maladie de la surface oculaire existante. L'allergie oculaire est un exemple qui a fait l'objet de beaucoup d'études.<sup>208</sup> De même, toutes les formes de sécheresse oculaire, quelle que soit leur origine, peuvent dans le meilleur des cas uniquement provoquer une perte des cellules calciformes,

ajoutant ainsi un élément lié à la surface oculaire.<sup>209</sup>

### 4) Conjonctivite allergique

La conjonctivite allergique présente différentes formes, parmi lesquelles la conjonctivite allergique saisonnière, la kératoconjonctivite vernal, et la kératoconjonctivite atopique. Le mécanisme général responsable de la maladie s'explique par une exposition aux antigènes, qui entraîne une dégranulation des mastocytes en présence d'IgE, avec la libération de cytokines inflammatoires. Une réaction Th2 intervient à la surface de l'œil, dans la conjonctive puis dans l'épithélium cornéen, conduisant ensuite à des modifications sous-muqueuses. On observe une stimulation de la sécrétion des cellules calciformes et une perte des mucines membranaires de surface.<sup>210</sup> La mort des cellules épithéliales de surface intervient, affectant les épithéliums conjonctival et cornéen (kératoconjonctivite ponctuée). Les lésions de la surface et la libération de médiateurs inflammatoires provoquent des symptômes allergiques et une stimulation réflexe de la glande lacrymale normale.

Des irrégularités de surface sur la cornée (kératite épithéliale ponctuée et ulcère cornéen) et la conjonctive peuvent être à l'origine d'une instabilité du film lacrymal et, par conséquent, d'un facteur d'assèchement local dans l'allergie oculaire. Les formes chroniques de la maladie peuvent comporter une dysfonction des glandes de Meibomius, susceptible d'accentuer la sécheresse à la surface de l'œil par une altération de la couche lipidique du film lacrymal. Le gonflement de la paupière, dans le cas d'un catarrhe vernal ou d'une kératoconjonctivite atopique par exemple, peut altérer l'apposition de la paupière et la répartition du film lacrymal, et aggraver ainsi la sécheresse oculaire.

L'étude de Beaver Dam a identifié l'allergie oculaire comme un facteur de risque de la sécheresse oculaire, bien que l'utilisation concomitante de médicaments systémiques, tels que les antihistaminiques, ait été reconnue comme un facteur contributif potentiel.<sup>122</sup> Les facteurs à l'origine de l'état de sécheresse oculaire font l'objet d'une étude de Fujishima et al.<sup>211</sup>

### C. Les mécanismes causaux de la sécheresse oculaire

Les données exposées ci-dessus permettent de déterminer l'existence de certains mécanismes majeurs situés au cœur du processus de sécheresse oculaire, et capables de déclencher, d'amplifier et éventuellement de modifier dans le temps le caractère de la sécheresse oculaire. Il y a l'*hyperosmolarité lacrymale* et l'*instabilité du film lacrymal*. L'objectif de cette rubrique est de montrer la manière dont les différentes sous-catégories de la sécheresse oculaire déclenchent ces principaux mécanismes et expliquent les caractéristiques des différentes formes de sécheresse oculaire. Les interactions entre différentes étiologies et ces principaux mécanismes sont résumées en Figure 2.

Pour information, un schéma illustrant clairement les mécanismes de la sécheresse oculaire a été présenté en détail par C. Baudouin.<sup>212</sup> Dans ce concept, les implications se situent à deux niveaux. Le premier niveau concerne les facteurs de risque ou les causes connues de la sécheresse oculaire qui mènent inévitablement au déroulement en cascade d'une série de phénomènes biologiques à l'origine de la rupture du film lacrymal et de la surface oculaire. L'originalité de cette

approche conceptuelle permet d'illustrer la relation entre des phénomènes disparates précoces et des réactions biologiques communes à toutes les formes de sécheresse oculaire, dont beaucoup se renforcent mutuellement. Cela entraîne un fonctionnement en engrenage ou en boucle. Certains sont d'avis qu'une intervention thérapeutique précoce pourrait enrayer ce fonctionnement. Le schéma représenté en Figure 2 a été élaboré à partir des discussions de notre sous-comité et souligne les mécanismes biologiques principaux décrits dans le texte.

### 1. Hyperosmolarité lacrymale

L'hyperosmolarité lacrymale est considérée comme le mécanisme central à l'origine de l'inflammation, de lésions et symptômes de la surface oculaire, ainsi que de phénomènes compensatoires dans la sécheresse oculaire. L'hyperosmolarité lacrymale survient à la suite de l'évaporation de l'eau sur la surface oculaire exposée, lorsque le flux lacrymal est faible, ou à la suite d'une évaporation excessive, ou lorsque ces conditions sont réunies. Nichols et al. ont démontré l'importance des variations concernant les taux de réduction de l'épaisseur du film lacrymal chez les sujets témoins. Il est raisonnable de conclure que, pour une épaisseur initiale donnée les sujets présentant une vitesse de réduction parmi les plus élevées bénéficieraient d'une osmolarité du film lacrymal supérieure à ceux dont la vitesse serait plus lente.<sup>114</sup> L'hypothèse d'une réduction rapide de l'épaisseur du film comme facteur de risque de l'hyperosmolarité lacrymale peut alors être envisagée.

Étant donné que le liquide lacrymal sécrété est légèrement hypotonique, il faut s'attendre à ce que l'osmolarité lacrymale soit systématiquement supérieure dans le film lacrymal que dans d'autres compartiments du système lacrymal. Il y a d'autres raisons de penser que l'osmolarité est supérieure au sein du film lacrymal que dans les ménisques environnants. L'une de ces raisons est que le rapport entre la surface et le volume (qui définit l'effet relatif de concentration de l'évaporation) est plus élevé dans le film que dans les ménisques.<sup>213</sup>

L'hyperosmolarité stimule des phénomènes inflammatoires en cascade au niveau des cellules épithéliales de surface, mettant en jeu les MAP kinases et les voies de signalisation NFκB<sup>56</sup>, et la production de cytokines inflammatoires (IL-1α, -1β, TNF-α) et de MMP (MMP9),<sup>58</sup> qui activent les cellules inflammatoires à la surface oculaire ou sont libérées par elles.<sup>214</sup> Des études sur le stress de dessiccation, réalisées sur des modèles expérimentaux, plaident en faveur de ces concepts<sup>215</sup> car elles ont permis de démontrer l'évolution de la libération des cytokines et l'activation des MMP.<sup>57</sup> Il existe des preuves indiquant que ces phénomènes inflammatoires sont à l'origine d'une apoptose des cellules épithéliales de la surface, dont les cellules caliciformes<sup>216</sup>. Ainsi, la perte des cellules caliciformes peut être envisagée comme étant directement liée aux effets de l'inflammation chronique.<sup>217,218</sup> La perte des cellules caliciformes est une caractéristique commune à toutes les formes de sécheresse oculaire, de même qu'une diminution des taux de mucines MUC5AC s'observe dans la sécheresse oculaire.<sup>219,220</sup> Avec la progression de la sécheresse oculaire, d'autres facteurs sont susceptibles d'amplifier ces phénomènes inflammatoires déclencheurs, et le rôle du

processus auto-immun qui se déroule à la surface oculaire ne peut être négligé.

Au stade précoce de la sécheresse oculaire, les lésions de la surface oculaire causées par un stress de nature osmotique, inflammatoire ou mécanique (absence de lubrification de la surface) entraînent une stimulation réflexe de la glande lacrymale. L'activité trigéminal réflexe est soupçonnée d'être à l'origine d'une augmentation de la fréquence des clignements et d'une réaction compensatoire : l'augmentation de la sécrétion lacrymale. En cas d'insuffisance de la glande lacrymale (SSDE ou NSSDE), la réaction sécrétoire réflexe ne sera pas suffisante pour compenser pleinement l'hyperosmolarité du film lacrymal et, avec un équilibre dynamique, cette forme de sécheresse oculaire sera caractérisée par un état d'hyperosmolarité avec un volume et un flux lacrymal faibles. Dans les cas d'œil sec par évaporation (consécutif à un MGD par exemple), l'hypothèse selon laquelle, en présence d'une glande lacrymale initialement saine, la compensation sécrétoire lacrymale serait dans un premier temps capable de compenser l'hyperosmolarité du film lacrymal peut être envisagée. En définitive, il est probable qu'avec un équilibre dynamique, la sécheresse oculaire constituerait un syndrome hyperosmolaire avec un volume et un flux lacrymal supérieurs à la normale. L'éventualité d'un volume important dans la sécheresse oculaire est confirmée par une augmentation de la sécrétion lacrymale (selon le test de Schirmer I) chez les patients atteints d'un MGD, comparés aux sujets témoins,<sup>221</sup> bien que cette affirmation ait besoin d'être validée par des études utilisant des tests plus sophistiqués pour évaluer le flux lacrymal. Dans l'étude Shimazaki et al., malgré une augmentation du flux lacrymal, en particulier dans le groupe présentant une atrophie des glandes, TFBUT était moins important et les points de kératite plus nombreux chez les patients atteints de MGD que chez les sujets sains.

Au niveau expérimental, une stimulation réflexe excessive de la glande lacrymale peut être à l'origine d'une réponse neurogène de cytokine de l'intérieur de la glande, entraînant consécutivement l'expression d'auto-antigènes glandulaires, l'activation des lymphocytes T et la libération des médiateurs inflammatoires dans les larmes.<sup>20,222</sup> La responsabilité d'un état « d'épuisement lacrymal » liée à une stimulation réflexe excessive de la glande lacrymale a aussi été considérée.<sup>223,224</sup> Cependant, ces hypothèses audacieuses requièrent des preuves expérimentales.

Les connaissances concernant l'histoire naturelle des différentes formes de sécheresse oculaire par rapport à la sensibilité de la surface oculaire sont encore insuffisantes. La majorité des rapports,<sup>144,225,226</sup> mais pas tous,<sup>119</sup> suggèrent que la sensibilité de la cornée est altérée avec une sécheresse oculaire chronique, suggérant qu'une phase d'augmentation de l'activité sensorielle réflexe est suivie d'une phase chronique de diminution de l'influx sensoriel. Ce cas de figure est probablement le résultat des effets à long terme des médiateurs inflammatoires sur les terminaux nerveux sensoriels qui desservent la surface oculaire. De même, des modifications morphologiques du plexus nerveux sous-muqueux ont été constatées.<sup>227</sup> A ce stade de la sécheresse oculaire, la perception sensorielle réflexe à la sécrétion lacrymale diminue. Cela devrait permettre d'annuler le phénomène de perception compensatoire à la sécrétion lacrymale, dont l'existence

**Tableau 5.** Système de gradation de la sévérité de la sécheresse oculaire

Niveau de sévérité de la sécheresse oculaire	1	2	3	4*
Inconfort, sévérité et fréquence	Moyen et/ ou épisodique ; intervient avec un stress environnemental	Modéré, épisodique ou chronique, avec ou sans stress	Sévère, fréquent ou constant, sans stress	Sévère et/ ou invalidant et constant
Symptômes visuels	Aucun ou fatigue moyenne épisodique	Gênants et/ ou épisodiques limitant les activités	Gênants, chroniques et/ ou constants, limitant les activités	Constants et/ ou éventuellement invalidants
Injection conjonctivale	Aucune ou moyenne	Aucune ou moyenne	+/-	+ / ++
Coloration conjonctivale	Aucune ou moyenne	Variable	Modérée à marquée	Marquée
Coloration de la cornée (sévérité/ localisation)	Aucune ou moyenne	Variable	Marquée au centre	Érosions ponctuelles sévères
Signes cornéens/ lacrymaux	Aucun ou moyens	Débris moyens, ↓ ménisques	Kératite filamenteuse, accumulation de mucus, ↑ débris lacrymaux	Kératite filamenteuse, accumulation de mucus, ↑ débris lacrymaux, ulcération
Paupière/ glandes de Meibomius	MDG variablement présent	MDG variablement présent	Fréquent	Trichiasis, kératinisation, symblépharon
TFBUT (secondes)	Variable	≤ 10	≤ 5	Immédiat
Score de Schirmer (mm/ 5 min)	Variable	≤ 10	≤ 5	≤ 2

\*Signes ET symptômes doivent être présents. TFBUT : temps de rupture du film lacrymal à la fluorescéine. MGD : dysfonction des glandes de Meibomius  
Réimprimé avec l'autorisation de Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:90-7

est mise en avant dans le stade précoce de la maladie. Il est probable que la réaction de sécrétion lacrymale diminue, indépendamment de l'étiologie de la sécheresse oculaire, et que ADDE et EDE progressent de la manière suivante : en réduisant davantage le volume du flux dans les cas de ADDE et en transformant potentiellement un cas de EDE, consécutif à une MGD, dont le volume d'écoulement est important, en un cas dont le volume serait normal ou faible à cause d'une insuffisance lacrymale additionnelle. La perception sensorielle du réflexe de clignement devrait alors être elle aussi affectée. Il n'existe cependant pas de preuves concernant cet effet, et il est nécessaire que des études soient réalisées.

Le postulat avancé ci-dessus peut expliquer la raison pour laquelle la séparation clinique distincte qui est faite entre ADDE et EDE est parfois difficile à justifier s'agissant des résultats positifs aux tests. Ainsi, tandis que certaines études indiquent, comme escompté, que *le taux d'évaporation augmente dans les cas de MGD*,<sup>62,63,82,83,221,228</sup> d'autres indiquent que lorsque la couche lipidique du film lacrymal est partielle ou inexistante<sup>229</sup> dans certains cas de MGD, le taux d'évaporation est normal.<sup>221</sup> De même, une augmentation du taux d'évaporation dans les cas de ADDE a été rapportée par certains auteurs,<sup>59-63</sup> tandis que d'autres ont rapporté une diminution.<sup>59</sup> Enfin, tandis qu'une *diminution du flux lacrymal* est l'indicateur révélateur de ADDE,<sup>63,83,124</sup> une diminution du flux a également été rapportée dans des cas de MGD.<sup>63,83</sup>

Ces résultats semblent être contradictoires. Mais il se peut simplement qu'ils reflètent notre ignorance sur l'histoire naturelle de ces troubles primaires. D'une part, la répartition tardive de la couche lipidique du film lacrymal dans les cas sévères de ADDE a été prouvée et attribuée à l'impact de la phase de réduction de l'épaisseur de la couche aqueuse du film

lacrymal. D'autre part, comme mentionné précédemment, il est envisageable de penser que la perte de sensibilité cornéenne dans les cas de EDE puisse diminuer le réflexe de sécrétion lacrymale, et résulter en une forme combinée de sécheresse oculaire. L'hypothèse de l'existence d'interactions, réparties dans le temps, pourrait expliquer le recoupement des résultats s'agissant de ces deux troubles, et correspondre au concept général d'un fonctionnement en engrenage dans lequel de larges influences se mélangent pour aboutir à une sécheresse oculaire de nature complexe.

## 2. Instabilité du film lacrymal

Dans certaines formes de sécheresse oculaire, l'instabilité du film lacrymal peut constituer l'événement de départ, sans lien avec une hyperosmolarité lacrymale préexistante.

1) Si une instabilité du film lacrymal, définie comme nette et caractérisée par une rupture précoce du film lacrymal, peut immédiatement être reconnue comme une composante de la sécheresse oculaire, des nuances plus subtiles de l'instabilité du film lacrymal peuvent également prédisposer à la sécheresse oculaire en réaction à un stress de la surface oculaire. C'est ainsi que Goto et al. ont observé les faits suivants dans un groupe de patients traités par chirurgie au LASIK et ne présentant aucune des caractéristiques de la sécheresse oculaire : ceux qui présentaient une plus grande instabilité du film lacrymal, mesurée par le système d'analyse du film lacrymal (TMS), présentaient une diminution plus importante de la stabilité du film lacrymal et des signes et symptômes plus sévères de la sécheresse oculaire, dont la kératite ponctuée, à la suite de l'intervention.<sup>10</sup>

2) Lorsque TFBUT est inférieur à l'intervalle entre les clignements, cela implique que la rupture du film lacrymal chez

cet individu intervient normalement à l'état éveillé. (Cet état est exprimé selon l'indice de protection oculaire, correspondant au rapport entre le TFBUT et l'intervalle entre les clignements.<sup>230</sup> (Consulter le site Internet s'y rapportant [www.tearfilm.org]). Lorsque cette valeur est inférieure à 1, la rupture du film intervient alors à l'état éveillé, dans des conditions d'ouverture de l'œil. Si le TFBUT est supérieur à l'intervalle entre les clignements, dans une marge de 10 secondes maximum, le TFBUT est alors une valeur considérée comme un indice d'instabilité du film lacrymal. Lorsque l'instabilité du film lacrymal correspond à la rupture du film lacrymal se produisant dans l'intervalle entre les clignements, on considère qu'elle est à l'origine d'une sécheresse locale et d'une hyperosmolarité de la surface exposée, de lésions de la surface épithéliale, et d'anomalies des cellules caliciformes et des mucines du glycoalyx. Ce dernier a pour conséquence d'augmenter l'instabilité du film lacrymal, dans le cadre d'un fonctionnement en cercles vicieux.

La xérophtalmie<sup>231</sup> et l'allergie oculaire sont deux exemples qui illustrent cette succession d'événements cliniques dans lesquels l'instabilité du film lacrymal est due à un trouble des mucines de la surface oculaire.<sup>211</sup> La perte initiale de stabilité dans les cas de déficit en vitamine A est à l'origine d'une diminution de l'expression des mucines à la surface oculaire et de la perte des cellules caliciformes.<sup>183,232</sup> Dans les cas de conjonctivite allergique saisonnière ou de kératoconjonctivite vernale, l'anomalie de l'expression des mucines à la surface de l'œil est due, au départ, à un mécanisme d'hypersensibilité de type I IgE dépendante, provoquant la libération de médiateurs inflammatoires en réaction au phénomène allergique.

D'autres exemples illustrent l'action des agents topiques, et plus particulièrement celle des conservateurs tels que le BAC, qui stimulent l'expression des marqueurs cellulaires inflammatoires à la surface oculaire, entraînant des lésions des cellules épithéliales, la mort cellulaire par apoptose et une perte de densité des cellules caliciformes.<sup>233</sup> Ces phénomènes ont été prouvés cliniquement et expérimentalement.<sup>234-238</sup> Dans une étude chez des patients souffrant d'un glaucome depuis au moins un an, la cytométrie de flux a montré que l'expression des marqueurs inflammatoires (HLA-DR and ICAM-1) était plus importante chez ceux traités par des gouttes contenant un conservateur (BAC) que chez les sujets témoins, ou chez ceux traités par des gouttes ne contenant pas de conservateur. L'utilisation d'un conservateur était associée à une plus faible expression des MUC5AC, et les taux de MUC5AC les plus faibles étaient associés aux taux de ICAM-1 et de HLA-DR les plus élevés.<sup>239</sup> Cette corrélation négative laisse suggérer que l'inflammation est éventuellement à la base de la diminution de l'expression des mucines, en plus de tous les effets directs du BAC sur les cellules caliciformes.

A partir de l'existence d'une relation éventuelle entre ces résultats et la sécheresse oculaire, Pisella et al. ont, dans une étude ouverte sur 4107 patients atteint d'un glaucome, découvert que la fréquence des modifications de la surface oculaire était deux fois supérieure chez les patients traités par des gouttes contenant un conservateur que chez les patients traités par des gouttes sans conservateur, et que la fréquence des signes et des symptômes était dépendante de la dose.<sup>184</sup>

Le port de lentilles de contact peut également constituer une voie d'entrée dans le mécanisme de la sécheresse oculaire, en plus de la diminution de la sensibilité de la

cornée. Le port de lentilles est depuis longtemps considéré comme facteur responsable des modifications de l'épithélium de la surface oculaire. Knop et Brewitt ont démontré une métaplasie épithéliale de la surface et une diminution de la densité des cellules caliciformes associées au port de lentilles hydrogel.<sup>240,241</sup> D'autres études ont mis en évidence une diminution de la densité des cellules caliciformes évoluant sur une période de 6 mois chez les sujets porteurs de lentilles fabriquées à partir de silicone hydrogel, polyacon ou de galyfilcon.<sup>242,243</sup> Dans une autre étude, aucune modification de la densité des cellules caliciformes n'a été observée après 6 mois de port de lentilles jetables au bout de 2 semaines, et d'autres études suggèrent que les réactions des cellules caliciformes peuvent varier entre les lentilles de contact souples et dures.<sup>244</sup>

Une étude récente combinant les empreintes conjonctivales et la cytométrie de flux a démontré une augmentation des marqueurs inflammatoires (HLA-DR et ICAM-1) à la surface oculaire et une tendance à la baisse, mais non significative, concernant l'expression des marqueurs muciniques (MUC5AC) chez les patients avec des antécédents de port chronique de lentilles de contact.<sup>245</sup> Une autre étude a ensuite montré l'absence de différence entre les porteurs et les non-porteurs de lentilles de contact dans l'expression des mucines (MUC5AC et l'épitope glucidique H185, un marqueur des MUC 16) dans les larmes et les échantillons d'empreintes conjonctivales.<sup>182</sup> En résumé, il semblerait que le port de lentilles de contact active les marqueurs pro-inflammatoires et stimule, dans une certaine mesure, l'épithélium de la surface oculaire. Il est cependant encore impossible d'affirmer si ces modifications prédisposent à elles seules les individus à l'apparition de la sécheresse oculaire avec le port de lentilles de contact.

#### **D. Éléments de base concernant les symptômes de la sécheresse oculaire**

L'origine des symptômes de la sécheresse oculaire n'est pas connue avec certitude mais des considérations d'ordre étiologique, mécanique et réactionnel au traitement permettent de la soupçonner.<sup>246</sup> L'apparition des symptômes implique la transmission d'informations nociceptives aux nerfs sensoriels à la surface oculaire.<sup>247,248</sup> Les symptômes comprennent : hyperosmolarité des larmes et de la surface oculaire avec rupture du film lacrymal entre les clignements, forces de cisaillement entre les paupières et le globe en réaction à une diminution du volume lacrymal, et/ ou une diminution de l'expression des mucines à la surface oculaire, présence de médiateurs inflammatoires à la surface de l'œil, et enfin, hypersensibilité des nerfs sensoriels nociceptifs.

#### **E. Classification de la sécheresse oculaire en fonction de la sévérité**

Le sous-comité a jugé considérablement utile, d'un point de vue clinique, l'adoption d'une classification basée sur la sévérité de la maladie. Le système initial du rapport du panel Delphi a été retenu et modifié pour produire la troisième composante de la recommandation (Tableau 5).

#### **RÉFÉRENCES**

1. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on

- Clinical Trials in Dry Eye. *CLAO J* 1995;21:221-32
2. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-61
  3. Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, et al. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjogren's syndrome. *Can J Ophthalmol* 2004;39:767-71
  4. Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjogren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Outcomes* 2004;2:44
  5. Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992;76:157-8
  6. Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface irregularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106:936-43
  7. Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133:181-6
  8. Holly F, Lemp MA. Formation and rupture of the tear film. *Exp Eye Res* 1973;15:515-25
  9. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2:S221-6
  10. Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. A new method for tear film stability using videokeratography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:607-12
  11. Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Tear osmolarity variation in the dry eye. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:250-68
  12. Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994 Winter;34:27-36
  13. Murube J. Tear osmolarity. *Ocul Surf* 2006;1:62-73
  14. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15
  15. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201-11
  16. Tsubota K, Fujihara T, Saito K, Takeuchi T. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica* 1999;213:16-9
  17. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye; the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9
  18. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea* 2000;19:644-9
  19. Beuerman RW, Mircheff A, Pflugfelder SC, Stern ME. The lacrimal functional unit, in Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME (eds). *Dry eye and ocular surface disorders*. New York, Marcel Dekker, 2004
  20. Stern ME, Gao J, Siemanko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-6
  21. (No authors listed). Research in dry eye: Report of the Research Subcommittee of the 2007 Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:179-193
  22. Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology* 1980;87:920.
  23. Gupta A, Heigle T, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Cornea* 1997;16:645-8
  24. Vitali C. Classification criteria for Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:94-5
  25. Murube J, Benitez del Castillo JM, Chenghou L, et al. The Madrid triple classification system. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78:587-93
  26. Murube J, Nemeth J, Hoh H, et al. The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:660-7
  27. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7
  28. Doughty MJ, Naase T. Further analysis of the human spontaneous eye blink rate by a cluster analysis-based approach to categorize individuals with 'normal' versus 'frequent' eye blink activity. *Eye Contact Lens* 2006;32:294-9
  29. Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30
  30. Mangubat L, Luague S. Normal measurements of the palpebral fissure and the interpalpebral distance among Filipinos. *Philipp J Surg Spec* 1966;21:304-6
  31. Stoller SH, Meyer DR. Quantitating the change in upper lid position during downgaze. *Ophthalmology* 1994;101:1604-7
  32. Cho P, Sheng C, Chan C, et al. Baseline blink rates and the effect of visual task difficulty and position of gaze. *Curr Eye Res* 2000;20: 64-70
  33. Sullivan DA. Sex and sex steroid influences on the dry eye syndrome, in Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME (eds). *Dry eye and ocular surface disorders*. New York, Marcel Dekker, 2004
  34. Sullivan DA. Androgen deficiency and dry eye syndromes. *Arch Soc Espanola Oftalmologia* 2004;79:49-50
  35. Sullivan DA. Tearful relationships? Sex, hormones and aqueous-deficient dry eye. *Ocul Surf* 2004;2:92-123
  36. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37, 209-12
  37. Zeligs MA. Dehydroepiandrosterone therapy for the treatment of dry eye disorders. *Int Patent Application*. WO 94/04155, 1994
  38. Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, et al. A multi-center, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. ARVO e-abstract #5608, 2006 (www.arvo.org)
  39. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:4874-82
  40. Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, et al. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:4866-73
  41. Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: Effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1689-99
  42. Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003;22:516-21
  43. Mantelli F, Moretti C, Micera A, Bonini S. Conjunctival mucin deficiency in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006 Nov 2; [Epub ahead of print]
  44. Tamer C, Oksuz H, Sogut S. Androgen status of the nonautoimmune dry eye subtypes. *Ophthalmic Res* 2006;38:280-6
  45. (No authors listed). Epidemiology of dry eye: Report of the Epidemiology Subcommittee of the 2007 Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:93-107
  46. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114-9
  47. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
  48. Smith JA, Vitale S, Reed GF, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004;122:151-6
  49. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996;15: 229-34
  50. Patel S, Farrell JC. Age-related changes in precorneal tear film stability. *Optom Vis Sci* 1989;66:175-8
  51. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 286-92
  52. Paschides CA, Stefanidou M, Papageorgiou J, et al. Ocular surface and environmental changes. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;87:74-7
  53. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals *N Engl J Med* 1993;328:584
  54. Mishima S, Gasset A, Klyce S, Baum J. Determination of tear volume and tear flow. *Investigative Ophthalmology* 1966; 5: 264-76
  55. Scherz W, Dohlman CH. Is the lacrimal gland dispensable? Keratoconjunctivitis sicca after lacrimal gland removal. *Arch Ophthalmol* 1975;93: 81-3
  56. Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4302-11
  57. Luo L, Li DQ, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 2005;31:186-93
  58. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83:526-35
  59. Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2942-50
  60. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1983;101:557-8
  61. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Tear water evaporation and eye surface diseases. *Ophthalmologica* 1985;190:147-9
  62. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 1993;100:347-51
  63. Mathers WD, Lane JA, Sutphin JE, Zimmerman MB. Model for ocular tear film function. *Cornea* 1996;15:110-9
  64. Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996;103:664-9
  65. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron A J. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9
  66. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 1996;122:818-24

67. Owens H, Phillips JR. Tear spreading rates: post-blink. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1201-4
68. Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80
69. Nakamura H, Kawakamu A, Eguchi K. Mechanisms of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjogren's syndrome. *Trans Res* 2006;148(6):281-8
70. Hayashi Y, Arakaki R, Ishimaru N. The role of caspase cascade on the development of primary Sjogren's syndrome. *J Med Invest* 2003;50:32-8
71. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006;82:885-98. [Epub 2005 Nov 23]
72. Dawson L, Tobin A, Smith P, Gordon T. Antimuscarinic antibodies in Sjogren's syndrome: where are we, and where are we going? *Arthritis Rheum* 2005;52:2984-95
73. Dawson LJ, Stanbury J, Venn N, et al. Antimuscarinic antibodies in primary Sjogren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis Rheum* 2006;54:1165-73
74. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8
75. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-7
76. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, et al. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986;29:477-585
77. Wiik A, Cervera R, Haass M, et al. European attempt to set guidelines for improving diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. *Lupus* 2006;15:391-6
78. Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Immunopathogenesis of Sjogren syndrome, "facts and fancy." *Autoimmunity* 1989;5:17-24
79. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen deficient? *J Rheumatology* 2003;30:2413-9
80. Cermak JM, Papas AS, Sullivan RM, et al. Nutrient intake in women with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:328-34
81. Jones DT, Monroy D, Ji Z, et al. Sjogren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3493-504
82. Shimazaki J, Goto E, Ono M, et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:1485-8
83. Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf* 2005;3:81-95
84. Craig JP, Tomlinson A. Age and gender effects on the normal tear film. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:411-5.
85. Sahlin S, Chen E. Evaluation of the lacrimal drainage function by the drop test. *Am J Ophthalmol* 1996;122:701-8
86. Rolando M, Refojo MF. Tear evaporimeter for measuring water evaporation rate from the tear film under controlled conditions in humans. *Exp Eye Res* 1983;36:25-33
87. Tomlinson A, Geisbrecht J. The aging tear film. *Br J Contact Lens Assoc* 1993;16:67-9
88. Norm MS. Semiquantitative interference study of the fatty layer of the pre-corneal film. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1979;57:766-74
89. Damato BE, Allan D, Murray SB, Lee WR. Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1984;68:674-80
- 89a. Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995;102:678-86
90. Davidoff E, Friedman AH. Congenital alacrima. *Surv Ophthalmol* 1977;22:113-9
91. Arya SK, Chaudhuri Z, Jain R, et al. Congenital alacrima in Pierre Robin sequence. *Cornea*. 2004; 23:632-4
92. Brooks BP, Kleta R, Stuart C, et al. Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000-2005. *Clin Genet* 2005;68:215-21
93. Krumbholz M, Koehler K, Huebner A. Cellular localization of 17 natural mutant variants of ALADIN protein in triple A syndrome—shedding light on an unexpected splice mutation. *Biochem Cell Biol* 2006;84:243-9
94. Axelrod FB, Chelmsky GG, Weese-Mayer DE. Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics* 2006;118: 309-21
95. Gold-von Simson G, Axelrod FB. Familial dysautonomia: update and recent advances. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006;36:218-37
96. James DG, Anderson R, Langley D, Ainslie D. Ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1964;48:461-70
97. Heath P. Ocular lymphomas. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1948;46:385-98
98. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* 1990;112:3-10
99. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1125-30
100. Ogawa Y, Kuwana M, Yamazaki K, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft- versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1888-96
101. Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, et al. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118:246-52
102. Whitwell J. Denervation of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 1958;42:518-25
103. Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, et al. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118:246-52
103. Nguyen DH, Vadlamudi V, Toshida H, Beuerman RW. Loss of parasympathetic innervation leads to sustained expression of pro-inflammatory genes in the rat lacrimal gland. *Auton Neurosci* 2006;124:81-9
104. Seifert P, Stuppi S, Spitznas M. Distribution pattern of nervous tissue and peptidergic nerve fibers in accessory lacrimal glands. *Curr Eye Res* 1997;16: 298-302
105. Guzey M, Ozardali I, Basar E, et al. A survey of trachoma: the histopathology and the mechanism of progressive cicatrization of eyelid tissues. *Ophthalmologica* 2000;214: 277-84
106. Dart J. Cicatricial pemphigoid and dry eye. *Semin Ophthalmol* 2005;20: 95-100
107. Eschle-Meniconi ME, Ahmad SR, Foster CS. Mucous membrane pemphigoid: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:303-7
108. Hingorani M, Lightman S. Ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6: 373-8
109. Power WJ, Ghoraihi M, Merayo-Llloves J, et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995;102:1669-76
110. Lemp MA. Basic principles and classification of dry eye disorders, in Lemp MA, Marquand R (eds). *The dry eye: a comprehensive guide*. New York, Springer, 1992, pp 101-31
111. Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108:1230-5.
112. Nguyen DH, Beuerman RW, Toshida H. The effects of sensory and parasympathetic denervation on the kinases and initiation factors controlling protein synthesis in the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(PtA):65-70
113. Gilbard JP, Gray KL, Rossi SR. A proposed mechanism for increased tear-film osmolarity in contact lens wearers. *Am J Ophthalmology* 1986;102:505-7
114. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1319-28
115. Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 1990;97:308-12
116. Albiets JM, Lenton LM, McLennan SG. Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:675-84
117. Albiets JM, Lenton LM, McLennan SG. Dry eye after LASIK: comparison of outcomes for Asian and Caucasian eyes. *Clin Exp Optom* 2005;88:89-96
118. Wilson SE, Ambrosio R Jr. Laser in-situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132:405
119. De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol* 2004;137: 109-15
120. Seifart U, Stempel I. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologie* 1994;91:235-9
121. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8
122. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 369-73
123. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139: 498-503
124. Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;84:19-21
125. Cavanagh HD, Colley AM. *The molecular basis of neurotrophic keratitis*. *Acta Ophthalmol Suppl* 1989;192:115-34
126. Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea* 1996;15:135-8
127. Nishida T, Nakamura M, Konma T, et al. [Neurotrophic keratopathy—studies on substance P and the clinical significance of corneal sensation]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1997;101: 948-74
128. Lambiase A, Rama P, Bonini S, et al. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med* 1998;338:1174-80

129. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye* 2003;17:989-95
130. Yamada N, Yanai R, Inui M, Nishida T. Sensitizing effect of substance P on corneal epithelial migration induced by IGF-1, fibronectin, or interleukin-6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:833-9
131. Yamada N, Yanai R, Kawamoto K, et al. Promotion of corneal epithelial wound healing by a tetrapeptide (SSSR) derived from IGF-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3286-92
132. Baum JL, Adler ME. Pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, multiple mucosal neuroma. A variant of the syndrome. *Arch Ophthalmol* 1972;87: 74-84
133. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Int Med* 1999;159: 1359-63
134. Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003;1:107-26
135. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of Meibomian disease to dry eye. *Cornea* 2004;2:149-64
136. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78 347-60
137. Bron AJ, Mengher LS. Congenital deficiency of meibomian glands. *Br J Ophthalmol* 1987;71:312-4
138. Kriederman BM, Mylode TL, Witte MH, et al. FOXC2 haploinsufficient mice are a model for human autosomal dominant lymphedema-distichiasis syndrome. *Hum Mol Genet* 2003;12:1179-85
139. Gifford SR. The etiology of chronic meibomitis. *Am J Ophthalmol* 1921;4:566-70
140. Brooks BP, Dagenais SI, Nelson CC, et al. Mutation of the FOXC2 gene in familial distichiasis. *J AAPOS* 2003;7:354-7
141. Cowper HW. Meibomian seborrhoea. *Am J Ophthalmol* 1922;5:25-30
142. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland morphology and tear osmolarity changes with Acutane therapy. *Cornea* 1991;10:286-90
143. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye* 1991;5:395-411
144. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17:38-56
145. McCulley JP, Dougherty JM. Blepharitis associated with acne rosacea and seborrheic dermatitis. *Int Ophthalmol Clin* 1985;25:159-72
146. McCulley JP: Meibomitis, in Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, et al (eds). *The cornea*. New York, London and Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988, pp125-37
147. Baum JL, Bull MJ. Ocular manifestations of the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip-palate syndrome. *Am J Ophthalmol* 1974;78:211-6
148. Mondino BJ, Bath PE, Foos RY, et al. Ocular manifestations of the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip-palate syndrome. *Am J Ophthalmol* 1984;97:496-500
149. Lambert R, Smith RE. Hyperkeratinization in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1988;105:703-5
150. Lambert RW, Smith RE. Effects of 13-cis-retinoic acid on the hamster meibomian gland. *J Invest Dermatol* 1989;92:321-5
151. Ikui H, Sugi K, Uga S. Ocular signs of chronic chlorobiphenyl poisoning (Yusho). *Fukuoka Igaku Zasshi. Fukuoka Acta Medica* 1969;60:432
152. Ohnishi Y, Ikui S, Kurimoto S, Kawashima K. Further ophthalmic studies of patients with chronic chlorobiphenyls poisoning. *Fukuoka Igaku Zasshi. Fukuoka Acta Medica* 1975;66:640
153. Ohnishi Y, Kohno T. Polychlorinated biphenyls poisoning in monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:981-4
154. Jester JV, Nicolaidis N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989b;30:936-45
155. Fu YA. Ocular manifestation of polychlorinated biphenyls intoxication. *Am J Ind Med* 1984;5:127-32
156. Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology* 1985;92:1423-6
157. Mathers W, Shields W, Sachdev M, et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10: 277-85
158. Chew CKS, Hykin PG, Jansweijer C, et al. The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res* 1993;12:255-9
159. Shine WE, McCulley JP. The role of cholesterol in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32: 2272-80
160. Shine WE, Silvany R, McCulley JP. Relation of cholesterol-stimulated *Staphylococcus aureus* growth to chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2291-6
161. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:486-91
162. Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol* 1983;61:108-16
163. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113:155-8
164. Lemp MA. Surfacing abnormalities in the precocular tear film and dry eye syndromes. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13:191-9
165. Rees TD, Jelks GW. Blepharoplasty and the dry eye syndrome: guidelines for surgery? *Plast Reconstr. Surg* 1981;68:249-52
166. Abelson MB, Ousler GW III, Nally LA, et al. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):121-5
167. Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30
168. Lawrence MS, Redmond DE Jr, Elsworth JD, et al. The D1 receptor antagonist, SCH23390, induces signs of Parkinsonism in African green monkeys. *Life Sci* 1991;49:PL229-34
169. Karson CN, Burns RS, LeWitt PA, et al. Blink rates and disorders of movement. *Neurology* 1984;34:677-8
170. Biouesse V, Skibell BC, Watts RL, et al. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62:177-80
171. Kwon OY, Kim SH, Kim JH, et al. Schirmer test in Parkinson's disease. *J Korean Med Sci* 1994;9:239-42
172. Bagheri H, Berlan M, Senard JM, et al. Lacrimation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:89-91.
173. Tamer C, Melek IM, Duman T, Oksuz H. Tear film tests in Parkinson's disease patients. *Ophthalmology* 2005;112:1795
174. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996;40: 43-67
175. Sullivan DA, Krenzer KL, Sullivan BD, et al. Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1261-5
176. Sullivan DA, Wickham LA, Rocha EM, et al. Androgens and dry eye in Sjogren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1999;876:312-24 176.
177. Sullivan DA, Wickham LA, Rocha EM, et al. Androgens and dry eye in Sjogren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1999;876:312-24
178. Sullivan DA, Schaumberg DA, Suzuki T, et al. Sex steroids, meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye in Sjogren's syndrome. *Lupus* 2002;11:667
179. Okun MS, Walter BL, McDonald WM, et al. Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002;59:1750-3
180. Magalhaes M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease—a retrospective comparison. *Acta Neurol Scand* 1995;91:98-102
181. Tei M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Vitamin A deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:82-8
182. Hori Y, Spurr-Michaud S, Russo CL, et al. Differential regulation of membrane-associated mucins in the human ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:114-22
183. Sommer A, Emran N. Tear production in a vitamin A responsive xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;93:84-7
184. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418-23
185. Pharmakakis NM, Katsimpris JM, Melachrinou MP, Koliopoulos JX. Corneal complications following abuse of topical anesthetics. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:373-8
186. Chen HT, Chen KH, Hsu WM. Toxic keratopathy associated with abuse of low-dose anesthetic: a case report. *Cornea* 2004;23:527-9
187. McMahan TT, Zadnik K. Twenty-five years of contact lenses: the impact on the cornea and ophthalmic practice. *Cornea* 2000;19:730-40
188. Schlanger JL. A study of contact lens failures. *J Am Optom Assoc* 1993;64:220-4
189. Pritchard N, Fonn D. Dehydration, lens movement and dryness ratings of hydrogel contact lenses. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15:281-6
190. (No authors cited). Methodologies to diagnose and monitor dry eye. Report of the Diagnostic Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:108-152
191. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74:624-31
192. Nichols JJ, Mitchell GL, Nichols KK, et al. The performance of the Contact Lens Dry Eye Questionnaire as a screening survey for contact lens-related dry eye. *Cornea* 2002;21:469-75

193. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, Chalmers R. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci* 2000;77:40-6
194. Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL, et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 2001;20:610-8
195. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4
196. Thai LC, Tomlinson A, Doane MG. Effect of refractive contact lens materials on tear physiology. *Optom Vis Sci* 2004;81:194-204
197. Efron N, Brennan NA. A survey of wearers of low water content hydrogel contact lenses. *Clin Exp Optom* 1988;71:86-90
198. Fonn D, Situ P, Simpson T. Hydrogel lens dehydration and subjective comfort and dryness ratings in symptomatic and asymptomatic contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 1999;76:700-4
199. Cedarstaff TH, Tomlinson A. A comparative study of tear evaporation rates and water content on soft contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt* 1983;60:167-74
200. Ladwig KH, Marten-Mittag B, Formanek B, Dammann G. Gender differences of symptom reporting and medical health care utilization in the German population. *Eur J Epidemiol* 2000;16:511-8
201. Tomlinson A, Pearce EI, Simmons PA, Blades K. Effect of oral contraceptives on tear physiology. *Ophthalm Physiol Opt* 2001;21:9-6
202. Glasson MJ, Keay L, Sweeney DF, et al. Tolerant and intolerant contact lens wearers show differences in clinical parameters and tear film volume. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5116-24
203. Glasson MJ, Stapleton F, Willcox MD. Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers. *Curr Eye Res* 2002;25:227-35
204. Timberlake GT, Doane MG, Bertera GH. Short term, low contrast visual acuity reduction associated with in vivo contact lens dry eye. *Optom Vis Sci* 1992;69:755-60
205. Lohmann CT, Fitzke F, O'Brart D, et al. Corneal light scattering and visual performance in myopic individuals with spectacles, contact lens or excimer laser filter refractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 1993;115:444-53
206. Thibos LN, Cheng X, Bradley A. Design principles and limitations of wavefront guided contact lenses. *Eye Contact Lens* 2003;29(1 Suppl):S167-70
207. Thai LC, Tomlinson A, Ridder WH. Contact lens drying and visual performance: the vision cycle for contact lenses. *Optom Vis Sci* 2002;79: 81-8
208. Abelson MB, Smith L, Chapin M. Ocular allergic disease: Mechanisms, disease subtypes, treatment. *Ocul Surf* 2003;1:127-49
209. Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol* 1975;14:299-302
210. Kunert KS, Keane-Myers AM, Spurr-Michaud S, et al. Alteration in goblet cell numbers and mucin gene expression in a mouse model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2483-9
211. Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Allergic conjunctivitis and dry eye. *Br J Ophthalmol* 1996;80:994-7
212. Baudouin C. [The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach.] *J Fr Ophthalmol* 2007;30:239-46
213. Bron AJ, Tiffany JM, Yokoi N, Gouveia SM. Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumptions. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(PtB):1087-95
214. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2: S211-20
215. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Dessicating stress induces T-cell mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis sicca. *J Immunol* 2006;176:3950-7
216. Yeh S, Song XJ, Farley W, et al. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:124-9
217. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7
218. Brignole F, Pisella PJ, Goldchild M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1356-63
219. Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea* 2001;20:873-7
220. Argueso P, Balam M, Spurr-Michaud S, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of Sjogren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1004-1011
221. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1266-70
222. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:565-96
223. Qian L, Xie J, Rose CM, et al. Altered traffic to the lysozyme in an ex vivo lacrimal acinar cell model for chronic muscarinic receptor stimulation. *Exp Eye Res* 2004;79:665-75
224. Tang NE, Zuure PL, Pardo RD, et al. Reflex lacrimation in patients with glaucoma and healthy control subjects by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:709-14
225. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1995;15:235-9
226. Bourcier. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2341-5
227. Benitez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:173-81
228. Goto E, Endo K, Suzuki A, et al. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:533-9
229. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74:8-13
230. Ousler GW, Emory TB, Welch D, Abelson MB. Factors that influence the inter-blink interval (IBI) as measured by the ocular protection index (OPI). Poster presentation, ARVO, 2002
231. Sommer A: Nutritional blindness. *Xerophthalmia and keratomalacia*. Oxford, Oxford University Press, 1982
232. Sommer A, Green WR. Goblet cell response to vitamin A treatment for corneal xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;94:213-5
233. Rolando M, Brezzo G, Giordano P, et al, in Van Bijsterveld OP, Lemp MA, Spinelli D (eds). The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface. A controlled prospective impression cytology study. *The lacrimal system*. Amsterdam, Kugler & Ghedini, 1991:89-91
234. Becquet F, Goldschild M, Moldovan MS, et al. Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneoconjunctival surface. *Curr Eye Res* 1998;17:419-25
235. De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:619-30
236. Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma* 2003;12:486-90
237. Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1360-8
238. De Saint Jean M, Debbasch C, Brignole F, et al. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res* 2000;20:85-94
239. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;106:556-3
240. Knop E, Brewitt H. Conjunctival cytology in asymptomatic wearers of soft contact lenses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:340-7
241. Knop E, Brewitt H. Induction of conjunctival epithelial alterations by contact lens wearing. A prospective study. *Ger J Ophthalmol* 1992;1:125-34
242. Connor CG, Campbell JB, Steel SA, Burke JH. The effects of daily wear contact lenses on goblet cell density. *J Am Optom Assoc* 1994;65:792-4
243. Lievens CW, Connor CG, Murphy H. Comparing goblet cell densities in patients wearing disposable hydrogel contact lenses versus silicone hydrogel contact lenses in an extended-wear modality. *Eye Contact Lens* 2003;29:241-4
244. Aragona P, Ferreri G, Micali A, Puzzolo D. Morphological changes of the conjunctival epithelium in contact lens wearers evaluated by impression cytometry. *Eye* 1998;12:461-6
245. Pisella PJ, Malet F, Lejeune S, et al. Ocular surface changes induced by contact lens wear. *Cornea* 2001;20:820-5
246. Afonso A, Monroy D, Stern M, et al. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999;106:803-10
247. Belmonte C, Tervo T. Pain in and around the eye, in McMahon S, Koltzenburg M (eds). *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, 5th Edition. London, Elsevier Science, 2005
248. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 2004;78:513-25