

DEWS Méthodologie du diagnostic

Méthodologies du diagnostic et de la surveillance de l'œil sec : *Rapport de la sous-commission Méthodologie du diagnostic du Dry Eye WorkShop international (2007)*

RESUME Le rôle de la sous-commission Méthodologie du diagnostic était 1) d'identifier les tests utilisés pour dépister, diagnostiquer et surveiller le syndrome de l'œil sec, 2) d'établir les critères d'efficacité de ces tests, et 3) de considérer leur utilisation dans divers contextes cliniques. La commission a créé une base de données des tests utilisés pour le diagnostic et la surveillance des yeux secs, chaque test ayant été compilé par un rapporteur (expert dans un domaine) et présenté dans un modèle standard. Ces modèles furent élaborés selon un processus itératif, toujours en cours, entre le président de la sous-commission, les rapporteurs et, parfois, un groupe d'experts : tous les rapporteurs reçurent des instructions relatives à la création d'un modèle, avec modèle proforma et modèle complété à l'appui. Ils utilisèrent la documentation méthodologique et d'autres sources disponibles pour établir le modèle qui leur avait été confié. Le président de la sous-commission modifia ensuite le modèle afin de produire une version standardisée, qu'il révisa avec le rapporteur. Une fois la base de données complétée, elle sera consultée par le biais de la liste alphabétique des noms de tests ou de la liste des groupes fonctionnels (par exemple : tests de la dynamique aqueuse, fonctions lipidiques). Les modèles sont accessibles sur le site Internet de la Tear Film and Ocular Surface Society

Publication acceptée en janvier 2007.

Membres du sous-comité de méthodologie diagnostique : **Anthony J. Bron, FCOphth, FMedSci (Chair)**, Section des tests diagnostiques : **Anthony J. Bron, FCOphth (Captain)**; Mark B. Abelson, MD; George Ousler, BS; E. Pearce, PhD; Alan Tomlinson, PhD, DSc; Norihiko Yokoi, MD, PhD. Section des symptômes : **Janine A. Smith, MD (Capitaine)**; Carolyn Begley, OD; Barbara Caffery, OD; Kelly Nichols, PhD; MD; Debra Schaumberg, PhD; Oliver Schein, MD, MPH, MBA. Section des technologies émergentes : **Margarita Calonge, MD (Capitaine)**; Christophe Baudouin, MD, PhD; Eiki Goto, MD; Franz Grus, MD, PhD; Jerry Paugh, PhD, OD.

Coordinateur de l'équipe de rédaction : Debra Schaumberg, PhD.

Nous tenons à remercier le Professeur Alan Tomlinson pour ses contributions régulières à 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.

Toute correspondance concernant ce chapitre du Rapport DEWS doit être adressée à : Anthony Bron, FMedSci, FRCS, Nuffield Laboratory of Ophthalmology, Walton St., Oxford OX2 6AW, UK. E-mail : anthony.bron@eye.ox.ac.uk

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (Aucun auteur mentionné). Méthodologies du diagnostic et de la surveillance de la sécheresse oculaire : Rapport de la sous-commission Méthodologie du diagnostic du Dry Eye WorkShop international (2007). 2007;5(2):108-152.

(www.tearfilm.org). Ce rapport présente une vue d'ensemble des critères de développement des tests de dépistage et de diagnostic.

MOTS CLES diagnostic, œil sec, Dry Eye WorkShop, méthodologie d'évaluation des tests relatifs aux yeux secs, questionnaires, tests relatifs à l'œil sec, dépistage, syndrome de Sjögren

I. INTRODUCTION

La sous-commission Méthodologie du diagnostic entreprit de créer un registre détaillé des tests utilisés pour diagnostiquer et surveiller la sécheresse oculaire. L'objectif était d'examiner toute la littérature existante ainsi que toute autre source documentaire disponible, de récapituler les informations dans un format standard, et d'offrir à la communauté scientifique une base de données de tests comprenant l'évaluation de leur efficacité pour le diagnostic. La commission a considéré la faisabilité et l'utilisation faite des tests et des questionnaires dans plusieurs contextes, notamment les cliniques ophtalmologiques, les cliniques spécialisées dans la sécheresse oculaire, les essais cliniques ainsi que la recherche clinique fondamentale sur les yeux secs. Elle a également cherché à identifier les domaines dans lesquels de nouveaux tests étaient nécessaires, et à donner des conseils sur les moyens de les mettre en œuvre.

L'absence d'un ensemble uniforme de critères de diagnostic de l'œil sec, pour lequel il n'existe pas de consensus sur un « gold standard », pesait sur la réalisation des objectifs de la commission. En effet, les études sur l'efficacité et/ou la performance des tests sont influencées par le fait que les sujets sont souvent sélectionnés sur la base de ces mêmes tests sous investigation. De même, la performance de tout « nouveau test » peut être compromise si les participants souffrant de sécheresse oculaire ont été diagnostiqués à l'aide de critères non standardisés.

Les divers contextes dans lesquels les tests diagnostiques sont effectués compliquaient également la tâche. Ainsi, certains tests font partie de la pratique clinique courante, tandis que d'autres évaluent l'éligibilité des participants à un essai clinique. En outre, certains tests sont effectués pour suivre l'historique d'une affection, d'autres pour quantifier les changements cliniques à différentes périodes d'un essai clinique (surveillance). Les tests qui se révèlent utiles dans une situation peuvent être inadéquats dans une autre.

II. OBJECTIFS DE LA SOUS-COMMISSION MÉTHODOLOGIE DU DIAGNOSTIC

Les objectifs de la sous-commission étaient d'identifier

TABLE DES MATIÈRES

- I. Introduction
- II. Objectifs de la sous-commission Méthodologie du diagnostic
- III. Développement des modèles
- IV. Définition du syndrome de l'œil sec
- V. Classification du syndrome de l'œil sec
- VI. Tests utilisés pour le diagnostic et la surveillance de l'œil sec
 - A. Usage des tests
 - B. Carence des tests de l'œil sec
 - 1. Biais de sélection
 - 2. Biais spectral
 - C. Evaluation des tests de dépistage
 - D. Evaluation des tests diagnostiques
 - 1. Choix du seuil de positivité du test
 - 2. Rapport de vraisemblance
 - 3. Calcul de l'OAPR
- VII. Protocole d'évaluation des tests diagnostiques de l'œil sec
- VIII. Tests de dépistage et de diagnostic de l'œil sec recommandés par la sous-commission Méthodologie du diagnostic
 - A. Tests actuels
 - 1. Questionnaires sur les symptômes
 - 2. Mesure de la coloration de la surface oculaire
 - 3. Stabilité du film lacrymal – TFBUT (Tear Film Break-Up Time)
 - 4. Sécrétion lacrymale – test de Schirmer
 - 5. Osmolarité lacrymale
 - 6. Combinaison de tests actuellement utilisée
 - B. Tests futurs
 - 1. Tests de dépistage de l'œil sec
 - 2. Tests diagnostiques de l'œil sec
 - C. Technologies émergentes
- IX. Résumé des recommandations
 - A. Diagnostic du syndrome de l'œil sec
 - B. Surveillance de l'œil sec
- X. Conclusions

les tests utilisés pour dépister, diagnostiquer et surveiller la maladie de l'œil sec, d'établir les critères d'efficacité de ces tests, et de considérer leur utilisation dans un contexte clinique (Tableau 1).

A cette fin, la commission a créé une base de données des tests utilisés pour le diagnostic et la surveillance des yeux secs, chaque test ayant été compilé par un rapporteur (expert dans un domaine) et présenté dans un modèle standard. La liste alphabétique de ces tests figure en annexe 1 et leur regroupement fonctionnel (dynamique aqueuse, fonctions lipidiques, etc.) en annexe 2.

III. DÉVELOPPEMENT DES MODÈLES

Les modèles furent élaborés selon un processus itératif entre le président de la sous-commission et les rapporteurs. Les rapporteurs reçurent des instructions relatives à la création d'un modèle, avec modèle proforma (Annexe 3) et modèle complété à l'appui. Ils envoyèrent leur modèle élaboré au président

Tableau 1. Objectifs de la sous-commission Diagnostic**Créer un registre des tests diagnostiques de l'œil sec ayant les caractéristiques suivantes :**

Registre consultable de tests référencés

Plusieurs tris possibles :

Par nom de test en ordre alphabétique

Par organe testé

Dynamique aqueuse

Stabilité du film lacrymal

Composition du film lacrymal

Fonction des glandes de Meibomius, etc.

Par utilisation :

Critères de classification du diagnostic

Essais cliniques

Recrutement – critères de sélection

Critères d'évaluation

Surveillance des actions médicamenteuses ;

par ex. anti-inflammatoires, sécrétagogues

Historique

Identification du niveau de preuve

[ceci fera l'objet d'une seconde phase de développement]

–validation/précision et qualité des tests

–système utilisé

Considérer l'utilisation opérationnelle des tests dans divers environnements cliniques

Dans les cliniques généralistes

Quels sont les tests réalisables ?

Quels sont les questionnaires praticables ?

Dans les cliniques de l'œil sec

Quels sont les tests réalisables ?

Quels sont les questionnaires praticables ?

Dans les essais cliniques

Sélection des tests

Séquence des tests

Dans la recherche fondamentale

Mode d'emploi des tests

A considérer pour certains tests clés

Interface avec l'industrie

Perspectives

Quels sont les nouveaux tests nécessaires ?

Comment peuvent-ils être mis en oeuvre dans les cliniques ophtalmologiques ?

de la sous-commission, qui enregistra la version originale, puis modifia les particularités de style, le cas échéant, pour produire une version standard du modèle. Dans les cas où plusieurs rapporteurs travaillaient sur le même modèle, celui-ci fut remis en forme de façon à supprimer les données redondantes ou pour y ajouter de nouvelles sections. La liste des modèles figure en annexe 1. Pour faciliter la recherche, les fichiers modèles portent le nom du test qu'ils décrivent. La table de groupes fonctionnels permettra aux investigateurs d'identifier l'ensemble des tests qui explorent l'influence des yeux secs sur un certain nombre d'indices physiologiques (Annexe 2).

Tous les modèles sont accessibles sur le site Internet de la Tear Film and Ocular Surface Society (www.tearfilm.org). Il est prévu de mettre à jour ces modèles au fur et à mesure que de nouvelles informations sont disponibles.

Les en-têtes des modèles (dont certains ne comportent pas encore de données) sont les suivants :

- 1) Nom du rapporteur.
- 2) Nom des autres examinateurs, le cas échéant.
- 3) Nom du test.
- 4) Objectif du test.
- 5) Version du test.
- 6) Brève description du test.
- 7) Détail des études menées avec le test, le cas échéant.
- 8) Détail de la méthodologie du test.
- 9) Énoncé des résultats du test, le cas échéant.
- 10) Disponibilité d'une vidéo sur Internet, le cas échéant.
- 11) Liste du matériel nécessaire à la réalisation du test.
- 12) Variantes de la technique, le cas échéant.
- 13) Standardisation : indication des facteurs influents susceptibles d'améliorer l'efficacité du test (par exemple, heure, humidité, température, flux d'air, niveau d'illumination, instructions aux patients, etc.).

Les sections suivantes se rapportent à la performance du test :

- 14) « Valeur diagnostique du test » dans la pratique, en association avec d'autres tests, par exemple.
- 15) Possibilité de renouvellement du test.
- 16) Sensibilité du test calculée à partir d'une valeur seuil donnée.
- 17) Spécificité du test avec la même valeur seuil (100 – positif faux).
- 18) Autres données statistiques, le cas échéant.

Viennent ensuite :

- 19) Un champ libellé « Level of Evidence » (niveau de preuve) réservé pour le futur. A l'heure actuelle, ce champ est inutilisé sur tous les modèles car les critères expérimentaux qui étayeront la classification des tests, équivalents à ceux applicables aux essais cliniques, ne sont pas disponibles.

Le rapporteur identifie dans la dernière section :

- 20) Les problèmes qui se sont posés au cours du test.
- 21) Les solutions proposées.
- 22) La section « Forward look » (Regard vers l'avenir) est destinée aux propositions d'améliorations.
- 23) Le dernier champ fournit un glossaire des termes.

La section « web video » indique si un clip vidéo est disponible par le biais d'un lien en ligne ; elle est actuellement en développement. Le but est d'illustrer l'utilisation du test sur le terrain à l'intention des chercheurs potentiels. Sur le long terme, ce champ permettra également d'ajouter des liens vers d'autres sources, telles que schémas de protocoles, formulaires d'enregistrement des données cliniques et modes d'emploi du test. Nous espérons que l'industrie pharmaceutique considérera cette opportunité de diffusion d'informations non confidentielles et non propriétaires pour incorporation dans le programme.

IV. DÉFINITION DU SYNDROME DE L'ŒIL SEC

Il était essentiel que la sous-commission de méthodologie du diagnostic possède une idée claire et précise de la définition et de la classification de l'œil sec pour placer les tests présentés dans leur contexte. La commission a défini ainsi le syndrome de l'œil sec :

L'œil sec est une maladie multifactorielle des larmes

et de la surface oculaire qui entraîne des symptômes d'inconfort, de perturbation visuelle et d'instabilité du film lacrymal, avec dommages potentiels de la surface oculaire. Il est accompagné d'une osmolarité accrue du film lacrymal et inflammation de la surface oculaire.¹

Actuellement, les symptômes oculaires sont inclus dans toutes les définitions de l'œil sec dans le monde, bien qu'il soit reconnu qu'il existe des patients asymptomatiques présentant certaines des caractéristiques objectives de l'œil sec, pour lesquels ce diagnostic peut également être posé. Les critères japonais faisaient exception en la matière,² mais ils ont été révisés en 2005 (voir Annexe 4).

La symptomatologie est importante dans le diagnostic de l'œil sec car une approche de ce diagnostic est fondée uniquement sur l'utilisation de questionnaires symptomatiques validés, dont l'administration, aussi bien dans les études de population que dans la pratique clinique, offre un instrument de diagnostic aisément accessible, à la disposition de l'ophtalmologue et du spécialiste des yeux secs.

V. CLASSIFICATION DU SYNDROME DES YEUX SECS

Dans le cadre de son étude, la sous-commission de méthodologie du diagnostic a considéré l'œil sec comme une maladie de la surface oculaire chronique et symptomatique, pouvant parfois aussi être asymptomatique. L'œil sec asymptomatique suppose qu'en l'absence de symptômes, certains critères objectifs de l'œil sec soient remplis, tels que l'hyperosmolarité des larmes, la présence de coloration sur la surface oculaire interpalpébrale, la diminution de la production de larmes ou l'instabilité du film lacrymal. La présence de symptômes n'est pas toujours aisée à déceler, notamment lorsqu'ils se développent insidieusement. Ainsi, un patient peut accepter le développement de symptômes ou d'irritation visuels comme faisant partie du processus de vieillissement, et dans ce cas les symptômes ne seront révélés qu'en présence d'un questionnaire structuré adéquat.

La maladie symptomatique de la surface oculaire (Symptomatic ocular surface disease, SOSD) regroupe :

1) L'Œil sec symptomatique classique, tel que défini plus haut, s'appliquant aux patients qui éprouvent les symptômes de l'œil sec et qui en présentent également les caractéristiques objectives, quelle que soit la manière dont celles-ci ont été déterminées. Dans la classification actuelle, cela comprend à la fois les yeux secs aquo-déficients (ADDE) et les yeux secs par évaporation (EDE), tels que décrits plus haut³ :

2) La maladie symptomatique des paupières, comprenant la dysfonction des glandes de Meibomius (MGD) et la blépharite antérieure, en l'absence d'œil sec;

3) La Conjonctivite et la kératite symptomatiques (par exemple conjonctivite allergique, kératite et conjonctivite infectieuses et non infectieuses), en l'absence d'œil sec.

Le terme *maladie symptomatique de la surface oculaire* partage des caractéristiques avec le terme *syndrome de dysfonction lacrymal (DTS)*, proposé par le groupe de Delphi,⁴ mais DTS fut introduit pour remplacer le terme d'œil sec, tandis qu'ici, l'œil sec n'est qu'un élément de la SOSD. Toute forme de la SOSD peut présenter une contrepartie

asymptomatique.

L'œil sec est une affection symptomatique plus ou moins grave, qui doit être différencier des autres formes de la SOSD. La sévérité des troubles s'étend de l'irritation légère, qui est essentiellement une nuisance pour le patient, au trouble invalidant sévère (syndrome de Sjögren, par exemple).¹ Bien que dans les formes légères de l'œil sec les traitements puissent atténuer les symptômes sans modifier le processus pathologique, les démarches pharmacologiques récentes tendent à ralentir, arrêter et même faire rétrocéder ce processus. D'où la nécessité de tests qui permettront de distinguer l'œil sec de ses sous-catégories, d'identifier les facteurs déclenchants, de quantifier la gravité de la maladie et de démontrer son impact sur la qualité de vie des patients.

Il convient également de distinguer l'œil sec des autres SOSD. Tout schéma de classification doit prendre en compte le diagnostic différentiel de l'œil sec : la MGD spontanée et les troubles allergiques tels que l'œil allergique, la conjonctivite chronique non liée à l'œil sec, la conjonctivite infectieuse et la kératoconjonctivite. La dysfonction des glandes de Meibomius et ces autres affections peuvent provoquer ou contribuer à l'œil sec, mais elles ont une réalité propre en tant que trouble symptomatique ou asymptomatique.

Les individus exposés à l'émergence de l'œil sec, qui ne présentent aucun indice de pathologie, doivent également être considérés. Ils sont de fait liés au groupe de la SOSD, mais n'y sont pas inclus car ils ne montrent aucun signe objectif d'altération de la surface oculaire pouvant constituer maladie. C'est le cas, par exemple, des patients ayant subi une chirurgie réfractive et dont la stabilité du film lacrymal est réduite (telle qu'évaluée par le système d'analyses de la stabilité du film lacrymal [TSAS]). Les risques de kératite symptomatique post-LASIK sont plus élevés chez ces patients, qui ont un temps de récupération plus lent que les patients ne présentant pas d'instabilité du film lacrymal préopératoire.⁵ Les facteurs environnementaux contribuent également au risque.¹

La figure 1 illustre une classification générale de la maladie de la surface oculaire, œil sec compris.

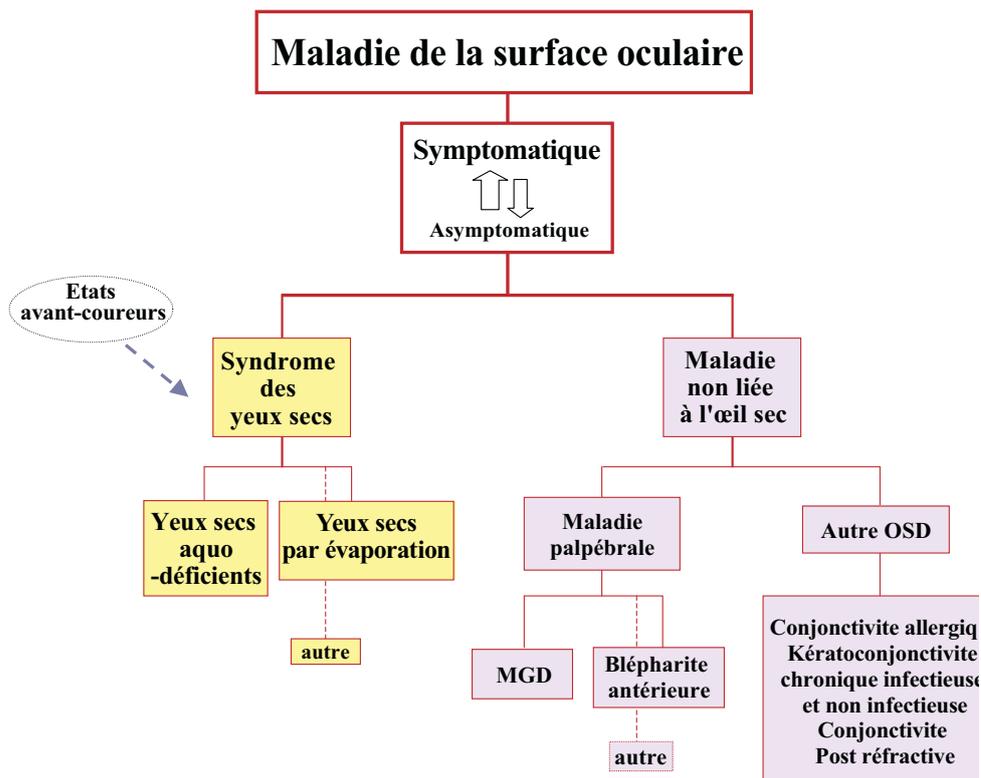


Figure 1. Illustration schématique de la relation entre l'œil sec et les autres formes de maladies de la surface oculaire. La maladie de la surface oculaire est soit symptomatique soit asymptomatique, mais plusieurs sous-groupes peuvent coexister et interagir les uns avec les autres. Par conséquent, la sévérité de la maladie d'un patient atteint de déficience aqueuse et des formes de l'œil sec par évaporation est plus grande comparée à une maladie isolée. En outre, la sécheresse oculaire peut coexister avec une maladie non liée à l'œil sec. (Se référer au texte pour plus de détails ; voir aussi au chapitre 1 : Définition et classification.¹) OSD = Ocular surface disease (maladie de la surface oculaire) ; MGD = Meibomian gland dysfunction (dysfonction des glandes de Meibomius).

Les tests remplissent plusieurs objectifs :

- 1) Diagnostiquer l'œil sec dans la pratique clinique courante.
- 2) Évaluer l'éligibilité à un essai clinique (sélection). Ces tests peuvent également servir de critères d'évaluation de l'efficacité primaire, secondaire ou tertiaire dans les essais.
- 3) Suivre les changements quantitatifs tout au long d'un essai clinique (surveillance). Ces tests peuvent être différents des tests de sélection. Ils peuvent tout simplement contrôler l'action pharmacologique d'un médicament à l'étude (stimulation de la production de mucine, par exemple).
- 4) Caractériser l'œil sec en tant que syndrome clinique, tel que dans les critères de classification harmonisée du syndrome de Sjögren⁶ (voir Section VIII, Tableau 6).
- 5) Suivre l'historique de l'affection. Cet objectif est limité dans le cas de l'œil sec parce que le traitement est très courant dans la population, mais l'historique des patients traités présente un intérêt, même dans une population hétérogène.

B. Carence des tests de l'œil sec

1. Biais de sélection

Il n'existe pas de « test d'or » du diagnostic de l'œil sec. Par conséquent, lorsque l'efficacité d'un test tel que le test de Schirmer ou la coloration au rose bengale est évaluée, la

VI. TESTS UTILISÉS POUR LE DIAGNOSTIC ET LA SURVEILLANCE DE L'ŒIL SEC

A. Usage des tests

population examinée peut avoir été classée comme atteinte ou non atteinte sur la base de ces mêmes tests. De même, la performance de tout « nouveau test » peut être compromise si les participants souffrant de sécheresse oculaire ont été diagnostiqués à l'aide de critères non standardisés.

Lorsque les études d'efficacité d'un test examinent la manière dont le test définit les individus atteints et non atteints sur la base d'échantillons à partir desquels ont été dérivés les seuils de diagnostic, les taux de sensibilité et de spécificité sont potentiellement plus élevés que s'il s'agissait d'échantillons indépendants. En outre, l'efficacité d'un test a tendance à varier d'une étude à une autre en raison de la nature multifactorielle de l'œil sec.

2. Biais spectral

Lorsque l'échantillon se compose de patients souffrant d'une forme très légère ou au contraire très sévère de la maladie, un biais est introduit dans les résultats en raison de l'homogénéité de la population étudiée.

Certaines règles de base ont été proposées pour évaluer l'efficacité des tests diagnostiques de l'œil sec (Tableau 2).

- 1) Accepter les valeurs d'efficacité des échantillons à partir desquels ont été dérivés le seuil (c'est le cas dans la majorité des rapports).
- 2) Exclure les données provenant d'études avec biais de sélection induit par le choix du test faisant partie des critères diagnostiques de l'œil sec afin d'éviter les résultats présentant un taux élevé de faux positifs.
- 3) Éviter le biais spectral en sélectionnant un échantillon suffisamment large pour inclure des patients présentant plusieurs étiologies de l'œil sec.
- 4) A moins de raison physiologique spécifique, le choix de la valeur seuil aussi bien pour le diagnostic que pour l'examen lui-même doit être basé sur les conséquences relatives d'un nombre trop élevé de faux positifs ou de faux négatifs. Pour le dépistage d'une affection grave ou mettant en danger la vie du malade, un test très sensible (taux élevé de détection) — avec peu de faux négatifs — est souhaitable, tandis que pour le dépistage général d'une affection moins grave ou pour laquelle la détection n'est pas critique, un test avec une spécificité élevée *est préférable* pour éviter de surcharger les services de santé avec un nombre trop élevé de faux positifs.
- 5) Pour les tests de dépistage de l'œil sec, on recommande de maximiser la sensibilité et la valeur prédictive positive (PPV, voir ci-dessous) afin d'éviter de surdiagnostiquer l'œil sec suite à un choix de test/seuil. Cette démarche est pertinente si d'autres examens sont prévus pour diagnostiquer l'œil sec, mais le faible taux de faux négatifs (le choix du test ou du seuil maximise la sensibilité) doit être équilibré par une PPV (valeur prédictive positive) acceptable.
- 6) Pour les tests diagnostiques, associer à l'optimisation de la précision globale (OA, overall accuracy) une sensibilité et une PPV élevées.
- 7) Simplifier la comparaison des tests de dépistage et de diagnostic par l'usage de termes de mesure de

l'efficacité uniques et compréhensibles.

C. Evaluation des tests de dépistage

Le dépistage est une mesure de prévention qui cherche à identifier les personnes à haut risque d'une maladie. La disponibilité d'un traitement qui réduira la morbidité de la pathologie avec un bon rapport coût-efficacité est implicite. Le dépistage a été défini, parmi les populations qui n'ont pas requis d'avis médical, comme « l'application systématique d'un examen ou d'une enquête pour identifier les individus à risque d'une...maladie, qui bénéficieront d'autres investigations médicales...ou actions préventives... »²⁶ Cela suppose que la pathologie a des conséquences sérieuses pour l'individu et qu'un remède disponible peut réduire la morbidité.

L'inclusion de symptômes dans la définition de l'œil sec a une implication gênante dans le contexte du dépistage. Pour identifier les individus à risque ou les porteurs non reconnus de la maladie, le dépistage est effectué sur des individus qui n'ont pas demandé de diagnostic, les individus symptomatiques présentant déjà la pathologie. Ce groupe « à risque » comprendra probablement les sujets asymptomatiques dont les antécédents pathophysiologiques favorisent le développement de l'œil sec. Leurs niveaux de sécrétion lacrymale, de flux ou de sécrétion lipidique des glandes de Meibomius sont probablement à la limite inférieure de la normale, et le temps passant, ils atteindront un état d'insuffisance. Leur film lacrymal peut être instable ou ils peuvent être à un stade prodrome d'une maladie (par ex. manifestation des caractéristiques non ophtalmiques du syndrome primaire de Sjögren), dont l'historique indique le développement inévitable des yeux secs. Un certain nombre d'événements biologiques, pharmacologiques ou environnementaux peuvent précipiter les membres de ce groupe hétérogène de sujets dans l'œil sec, parmi lesquels : changement hormonal, exposition médicamenteuse, vents violents, agents irritants, faible humidité et températures élevées. Le seuil d'exposition à ces influences pouvant engendrer les symptômes de l'œil sec est inférieur dans un groupe à risque par rapport aux sujets qui ne présentent pas ce risque.

Les tests de provocation peuvent permettre d'identifier les sujets à risque (certains de ces tests sont inclus parmi les modèles de tests accompagnant ce rapport et/ou accessibles sur le site www.tearfilm.org). L'inclusion ou non de ces tests dans un programme de dépistage dépend de la justification économique de leurs avantages thérapeutiques, notamment pour identifier les individus capables de travailler dans un environnement donné, ou pour répondre aux questions posées par les modifications de l'environnement pour éviter de déclencher la maladie symptomatique.

Un test de dépistage présente une valeur s'il est simple, efficace, applicable à une population définissable, et rentable. Un programme de dépistage est efficace si un test positif est suivi de tests diagnostiques qui, s'ils sont positifs, conduisent à un traitement en temps voulu. Si un diagnostic définitif avant le commencement du traitement nécessite une série de tests, leur efficacité globale peut être évaluée. Il peut s'agir d'une séquence de tests de dépistage, suivie d'un ou de plusieurs tests diagnostiques, certains étant effectués en parallèle pour

Tableau 2. Caractéristiques des tests actuels de l'œil sec

Test	Référence	Valeur seuil	Sensibilité (%)	FPR (%)	Spécificité (%)	PPV*
Questionnaires	†McMonnies ⁷	Toute	98	3	97	85
PRT	†Patel ⁸	≤ 10 mm	86	17	83	47
Rose bengale	†Goren ⁹	Toute	25	10	90	31
Schirmer I	†Lucca ¹⁰	< 5 mm/5min	25	10	90	31
Schirmer I	†Farris ¹¹	< 3 mm/5min	10	0	100	100
Schirmer I	†Bijsterveld ¹²	< 5,5 mm/5min	85	17	83	47
Schirmer I	†Vitali ¹³	< 10 mm/5min	83	32	68	31
F BUT	†Vitali ¹³	< 10 s	72	38	62	25
NIBUT	†Mengher ¹⁴	< 10 s	83	15	85	49
TMS-BUT	†Goto¹⁵	< 5 s	98	37	63	32
Taux d'évaporation	†Khanal ¹⁶	33 g/m ² /h	51	4	96	84
Hauteur du ménisque	†Mainstone ¹⁷	≤ 0,35 mm	93	33	67	33
Rayon du ménisque	†Yokoi^{18,19}	≤ 0,25 mm	89	22	78	42
Indice du film lacrymal	†Xu ²⁰	≤ 95	67	40	60	23
Débit de sécrétion lacrymale	†Khanal ¹⁶	12 %/min	80	28	72	79
Osmolarité	†Farris ²¹	> 312 MOsm/L	95	6	94	73
Osmolarité	†Tomlinson ²²	> 316 MOsm/L	69	8	92	60
Osmolarité	†Tomlinson ²²	> 316 MOsm/L	59	6	94	63
Osmolarité	†Tomlinson ²²	> 312 MOsm/L	66	16	84	42
Osmolarité	†Tomlinson ²²	> 322 MOsm/L	48	1	99	89
Osmolarité	†Khanal ¹⁶	317 MOsm/L	78	22	78	86
Osmolarité	†Sullivan B ^{23§}	> 318 MOsm/L	94	5	95	77
Analyse de la lysozyme	†van Bijsterveld¹²	dia < 21,5 mm	99	1	99	95
Feuille de fougère	†Norn ²⁴	Zone < 0,06 mm ² /μl	94	25	75	40
Lactoferrine	†Lucca ¹⁰	< 90	35	30	70	17
Combinaison de tests (en parallèle)						
Sch + RB	†Farris ²¹	Toute/ < 1mm/ min	77	51	49	21
Sch + BUT	†Farris ²¹	< 1mm/ min/ < 105	78	44	56	24
Sch + BUT + RB	†Farris ²¹	< 1mm/ min/ < 105/ Toute	80	51	49	22
TTR + Evap + Osmol	†Khanal ¹⁶	< 12 %/ >33/ > 317	100	34	66	81
Combinaison de tests (séquentiels)						
Sch + Osmol	†Farris²¹	<1mm / min ; > 312	25	0	100	100
Lacto + Osmol	†Farris²¹	> 90 ; >312	35	0	100	100
TTR + Evap + Osmol	†Khanal ¹⁶	< 12 %; > 33; > 317	38	0	100	100
Fonction discriminante						
Osmol + Evap + Lipide	†Craig ²⁵	< 0,4	96	13	87	56
TTR + Evap + Osmol	†Khanal ¹⁶	> -0,4	93	12	88	58

Ce tableau présente l'efficacité d'un éventail de tests, effectués seuls ou en association avec d'autres, pour le diagnostic de l'œil sec. Seuls les tests dont les valeurs de sensibilité et de spécificité sont disponibles dans la littérature sont inclus dans ce tableau. Les valeurs prédictives de ces tests (positive, négative et qualité globale) sont calculées pour une prévalence de 15 % de sécheresse oculaire dans la population étudiée. Les données présentées sont susceptibles de biais : biais de sélection dans les études en caractères gras où l'évaluation de la qualité du test faisait partie du critère d'origine définissant l'échantillon de patients avec sécheresse oculaire ; biais spectral dans les études en style normal où une grande proportion de la population étudiée était gravement atteinte. Ces deux formes de biais peuvent induire une sensibilité et une spécificité artificiellement élevées. Dans la plupart des études incluses, l'efficacité du test est basée sur les données d'échantillons à partir desquels était dérivée la valeur seuil ou valeur de référence pour le diagnostic (études signalées par le signe †) ; ici encore cela peut augmenter la sensibilité et la spécificité. Les données provenant d'un échantillon indépendant de patients sont idéales pour l'évaluation de l'efficacité d'un test ; c'est le cas des études signalées par le signe ‡.

Suite du tableau 2 page suivante

Tableau 2. Caractéristiques des tests actuels de l'œil sec (suite)

CLÉ des symboles et des abréviations du tableau 2.

*	Présume une prévalence de l'œil sec de 15 % dans la population étudiée.
†	Efficacité calculée dans l'échantillon d'où sont dérivés les seuils.
‡	Efficacité calculée dans un échantillon de sujets indépendants.
§	Données non publiées

Définitions et abréviations

BUT	Tear break-up time (Temps de rupture du film lacrymal)	PRT	Phenol red thread test (Test du fil de rouge phénol)
dia	Diamètre du disque observé avec la méthode Lactoplate	RB	Rose Bengal staining (coloration au rose bengale)
Evap	Taux d'évaporation du film lacrymal	Biais de sélection	Biais induit dans un essai clinique par la méthode de sélection des participants
F BUT	Fluorescein tear break-up time (Temps de rupture du film lacrymal à la fluorescéine)	Sensibilité	Probabilité d'avoir un test positif quand on est malade
FPR	False positive rate (Nombre de faux positifs). La proportion de sujets sains que le test identifie incorrectement comme positifs (la spécificité est : 100-FPR)	Spécificité malade	Probabilité d'avoir un test négatif quand on n'est pas malade
Lacto	examen à la lactoferrine avec la méthode Lactoplate	Biais spectral	Biais induit par l'hétérogénéité de l'échantillon. Par ex. ratio du nombre d'hommes et de femmes, gravité de la maladie, qui influent sur la sensibilité et la spécificité d'un test
NIBUT	Non-invasive tear break-up time (Test non invasif du temps de rupture du film lacrymal)	TMS-BUT	Tear breakup time measured with the Topographic Modeling System ¹⁵
NPV	Predictive value of a negative test result (Valeur prédictive négative)	TTR	Tear turnover rate (Débit de sécrétion lacrymale), souvent mesuré à l'aide d'un fluorophotomètre (Fluorotron)
OA	Overall accuracy (Qualité globale des résultats)		
PPV	Positive Predictive Value (Valeur prédictive positive) : probabilité d'avoir la maladie de l'œil sec quand le test est positif		

gagner du temps.

La qualité ou l'efficacité d'un test est évaluée selon trois paramètres : 1) le *taux de détection (DR)* ou la sensibilité,

2) le *taux de faux positifs (FPR ; la spécificité est : 100-FPR)*, et 3) la probabilité d'avoir la maladie quand le test est positif **OAPR (Odds of being Affected in those with a Positive test Result)**. (Equivalent à la PPV lorsqu'elle est exprimée en tant que probabilité.) L'adoption d'un test suppose le calcul de ces trois paramètres.

La relation entre les membres atteints et non atteints d'une population et les résultats du test peuvent être représentés sous la forme d'un tableau (Tableau 3).

Detection Rate, DR est le pourcentage des individus atteints dont le test est positif (également appelé la *sensibilité* du test). Le DR doit être calculé à partir des valeurs d'une série continue de patients atteints, sans omission.

$$DR = \frac{a}{a+c}$$

False Positive Rate, FPR est le pourcentage des individus non atteints dont le test est positif. Il est généralement calculé à

$$FPR = \frac{b}{b+d}$$

partir des valeurs d'une importante série d'individus atteints.

Le FPR soustrait de 100 est également appelé la *spécificité* du test.

Le DR et le FPR constituent les caractéristiques clés d'un test, indispensables à l'évaluation de son efficacité. Le test idéal a un DR élevé et un FPR bas (spécificité élevée). Les DR et FPR d'un certain nombre de tests diagnostiques de l'œil sec sont présentés dans le tableau 2.

Le troisième paramètre dépend de la prévalence de la pathologie dans la population étudiée. La probabilité d'avoir la maladie quand le test est positif (*Odds of being Affected in those with a Positive test Result, OAPR [ou Valeur prédictive positive PPV]*). Elle est exprimée en tant que probabilité, par ex. 1:3 ou 1:100, ou en tant que pourcentage (dans l'exemple présent : $1/4 \times 100 = 25\%$ ou $1/101 \times 100 = 0,99\%$).

$$OAPR = \frac{a}{a+b}$$

Tableau 3. Relation entre les membres atteints et non atteints d'une population, et les résultats du test

		Maladie présente		Somme	=	Population
		Oui	Non			
Résultat du test diagnostic	Positif +	a	b	a+b	=	total test positif
	Négatif -	c	d	c+d	=	total Négatif
Totaux		a+c = total vrais positifs	b+d = total vrais négatifs	a+b+c+d	=	population totale

D. Evaluation des tests diagnostiques

Les tests diagnostiques sont effectués sur les patients symptomatiques ou asymptomatiques pour obtenir un diagnostic et, par inférence, pour exclure d'autres diagnostics. Un bon diagnostic a plusieurs fonctions, la plus importante étant la mise en route d'un traitement, qui allégera les symptômes d'une pathologie, retardera sa progression ou apportera la guérison. Outre les connaissances apportées sur l'historique et le pronostic d'une pathologie, autre fonction du diagnostic utile aussi bien pour le patient que pour le médecin, l'exclusion d'autres pathologies permet d'assurer qu'un diagnostic redouté est absent et que d'autres thérapeutiques ne sont pas indiquées.

1. Choix du seuil de positivité du test

Les données des tests peuvent être qualitatives (catégoriques, par ex. avec ou sans épiphora), semi-quantitatives (ordinales, par ex. échelle de coloration de la cornée) ou quantitatives (continues, par ex. les résultats en mm du test de Schirmer, la pression intraoculaire). Pour un test fournissant des données continues, la sélection de la valeur du seuil permet de distinguer les sujets atteints et ceux qui ne le sont pas. Cela implique parfois un compromis entre le DR et le FPR, selon la répartition des valeurs du test dans les deux groupes. Le DR et le FPR dépendent des valeurs seuils sélectionnées, et cette sélection est influencée par le chevauchement des valeurs entre les sujets atteints et non atteints. Ainsi, si les valeurs des sujets atteints et non atteints ne se chevauchent pas, le seuil se situe entre les deux groupes de données. Par contre, si les valeurs se chevauchent, ce qui est généralement le cas, la valeur seuil doit être choisie dans la zone de chevauchement.

Ce concept est illustré dans les figures 2a et 2b, qui représentent la situation pour une maladie hypothétique où la variable du test est plus élevée dans la population atteinte que dans celle qui ne l'est pas.²⁷ Il peut s'agir par exemple d'une échelle de coloration. Lorsque les répartitions sont présentées de la sorte, la zone située à droite du seuil dans la courbe des sujets *non atteints* fournit le FPR, tandis que la zone située à droite du seuil dans la courbe des sujets *atteints* donne le DR. Le déplacement du seuil vers la droite (Figure 2b) diminue à la fois le FPR et le DR.

2. Rapport de vraisemblance

Le **LR** (*Likelihood Ratio*) ou rapport de vraisemblance permet d'exprimer le rapport entre le DR et le FPR. Le LR permet de calculer la probabilité de la maladie chez des patients dont le test est positif par rapport aux individus qui n'ont pas été testés. Un bon test de dépistage aura un LR se situant entre 5 et 25.

3. Calcul de l'OAPR

L'OAPR est un paramètre utile qui indique la probabilité d'avoir la maladie quand le test est positif. Il indique la probabilité du nombre de *vrais positifs* et de *faux positifs*. Pour une population donnée, les OAPR de différents tests de la même affection peuvent être comparés les uns aux autres. Il existe deux méthodes de calcul de l'OAPR (exemples tirés de Wald²⁶, et de Wald et Cuckle²⁷).

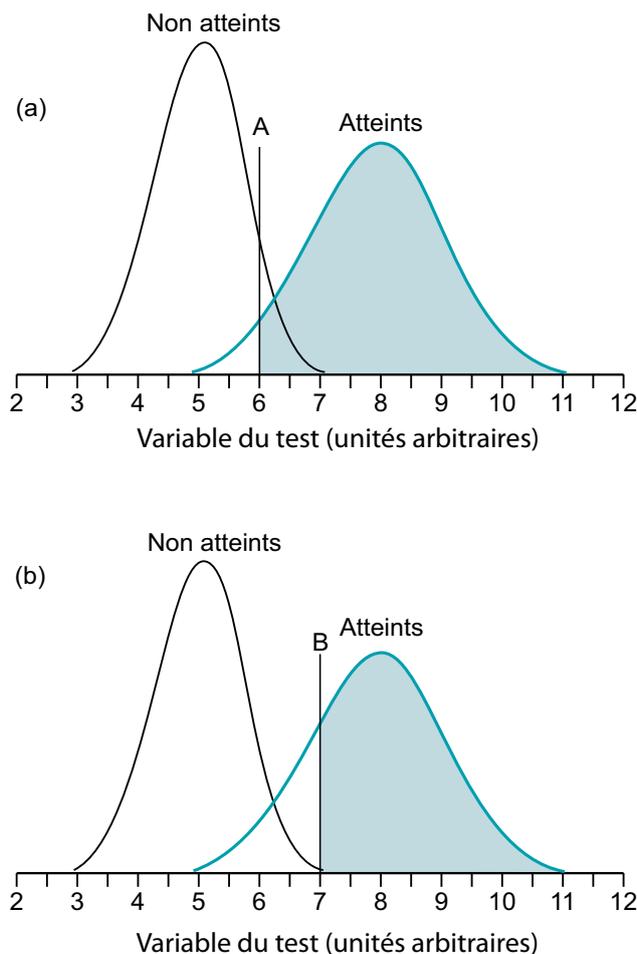


Figure 2. La sélection de la valeur seuil influence sur le FPR et le DR. Se référer au texte pour plus de détails.

La première méthode utilise un organigramme pour évaluer l'efficacité du test.

Considérant le nombre total d'individus identifiés comme positifs par un test effectué sur une population donnée, on obtient une partie de vrais positifs (déterminée par le DR du test) et une partie de faux positifs (déterminée par le FPR). L'OAPR est le ratio de ces deux nombres, c'est-à-dire $OAPR = \text{Vrais positifs} / \text{Faux positifs}$.

On remarque que l'OAPR est influencée par la prévalence de la pathologie dans la population étudiée.

Si le test a un DR de 80 % et un FPR de 3 %, il y a 160 vrais positifs ($80/100 \times 200$) et 2994 faux positifs ($3/100 \times 99\,800$) dans la population. L'OAPR est alors calculée de la manière suivante :

$$OAPR = \frac{\text{Nombre de vrais positifs} = 160}{\text{Nombre de faux positifs} = 2994} = 1:19$$

La valeur prédictive positive (PPV) équivalente est de 5 % [$1/1+19 = 1/20 = 5\%$] (Figure 3A).

Avec les mêmes taux de DR et de FPR, mais une prévalence de 1:1000, il y a 100 sujets atteints et 99 900 sujets non atteints.

Dans ce cas, le test identifie 80 vrais positifs et

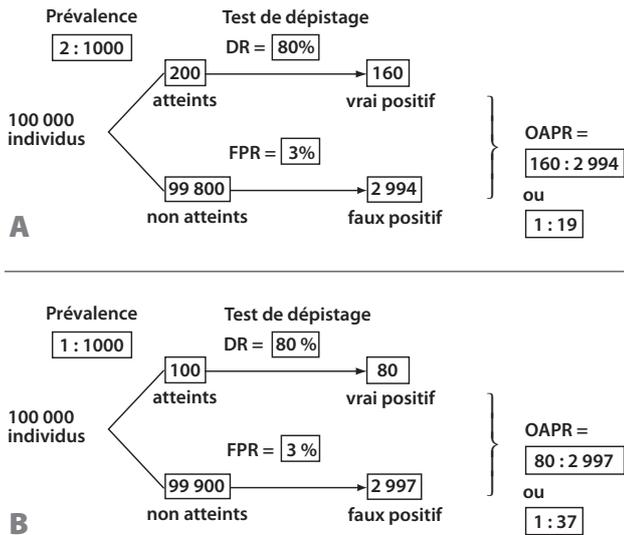


Figure 3. Influence de la prévalence d'une maladie sur l'OAPR. Se référer au texte pour plus de détails.

(3/100 x 99 900=) 2297 faux positifs, ce qui donne une OAPR deux fois supérieure à l'exemple précédent:

$$OAPR = \frac{\text{Nombre de vrais positifs} = 80}{\text{Nombre de faux positifs} = 2997} = 1:37$$

On remarque que l'OAPR diminue avec la prévalence (Figure 3B). Le rapport de vraisemblance est la seconde méthode de calcul de l'OAPR. Pour une population donnée, l'OAPR peut être calculée en multipliant le LR par la prévalence de la maladie (exprimée en tant que probabilité), soit $OAPR = LR \times \text{Prévalence}$ en tant que probabilité [par ex. 1:1000 ; 1:2000].

Dans l'exemple illustré à la figure 4A, le seuil étant situé à 7, le DR est de 80 % et le FPR de 1 %. Dans ce cas, le LR (80 %/1 %) = 80 et la prévalence de la maladie est de 1 pour 1000 (soit une probabilité de 1:999 ou presque identique à 1:1000), alors :

$$l'OAPR = 80 \times 1:1000 = 80:1000 = 1:1000 = 1:12,5$$

Lorsque ces deux méthodes de calcul de l'OAPR sont appliquées à des groupes de sujets, elles ont un intérêt de santé publique, mais l'OAPR peut également être calculée pour un individu dont le résultat est positif (voir Figure 4B). Dans ce cas, le LR de cet individu est donné par la hauteur de la courbe de répartition de la population atteinte au point de leur valeur de test, divisé par la hauteur de la courbe de répartition de la population non atteinte au même point. Dans l'exemple précédent, où la valeur du test est 7 unités arbitraires, le LR est $a/b = 12/1 = 12$ (à noter que les unités verticales sont également arbitraires). L'OAPR de cet individu est donc :

$$OAPR = LR \times \text{Prévalence en tant que probabilité [par ex. 1:1000]} = 12 \times 1:1000 = 12:1000 = 1:1000/12 = 1:83.$$

Cet individu a un faible risque d'être porteur de la maladie.

VII. PROTOCOLE D'ÉVALUATION DES TESTS DIAGNOSTIQUES DE L'ŒIL SEC

Le protocole suivant est proposé comme modèle d'évaluation des test diagnostiques de l'œil sec :

1) Le test diagnostique est effectué sur un échantillon de sujets sains et de patients souffrant de sécheresse oculaire, telle que définie par les symptômes et les test ophtalmologiques « traditionnels », à savoir Schirmer I, temps de rupture du film lacrymal (TBUT) et coloration de la surface oculaire.

2) Les valeurs obtenues dans les deux échantillons sont déterminées, les répartitions de la fréquence des données sont compilées, et une valeur seuil initiale, distinguant les sujets atteints des sujets non atteints, est choisie à l'interception des deux courbes de fréquence.

3) La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives du test, de même que la valeur globale du test sont déterminées à partir de cette valeur seuil.

4) La courbe ROC permet d'exprimer la relation entre la sensibilité et la spécificité d'un test diagnostique en choisissant une fourchette de seuils.

5) Une fois la valeur seuil du test déterminée à l'aide de la courbe ROC, son efficacité est évaluée sur un nouvel échantillon indépendant de sujets sains et de patients souffrant de l'œil sec. Le choix de la valeur seuil finale peut nécessiter un processus itératif.

Ce protocole devrait fournir la meilleure évaluation de l'efficacité d'un test.

VIII. TESTS DE DÉPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC

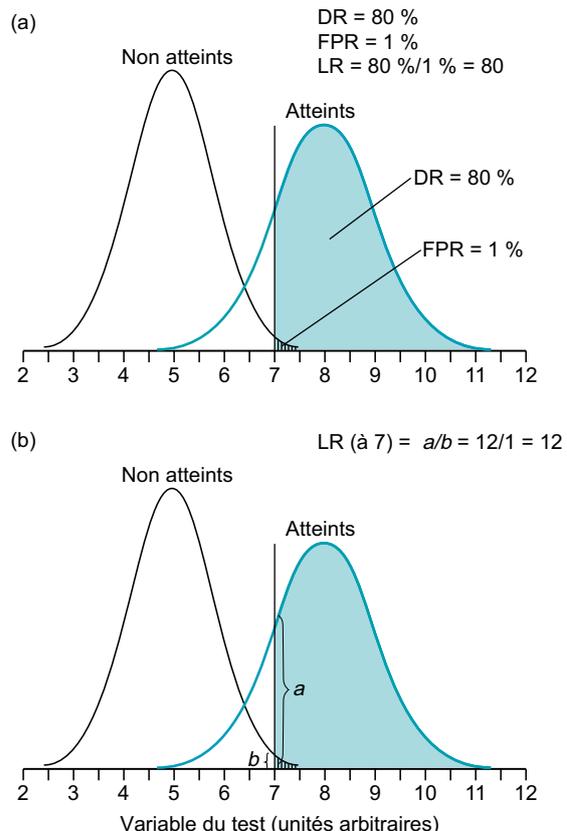


Figure 4. Calcul de l'OAPR à partir du rapport de vraisemblance. (a) pour un groupe, (b) pour un individu. Se référer au texte pour plus de détails.

**DE L'ŒIL SEC
RECOMMANDÉS :
PAR LA SOUS-
COMMISSION
MÉTHODOLOGIE DU
DIAGNOSTIC**

Les recommandations qui suivent sont basées sur le commentaire qui précède et sur les données de tests présentées dans le tableau 2. Nous rappelons que lorsqu'une batterie de tests est réalisée, la séquence choisie des tests doit être celle qui préserve au mieux leur intégrité (Tableau 4). Les tests présentés dans cette section tiennent compte de cet enchaînement.

A. Tests actuels

Depuis près d'un demi-siècle, une tétrade de tests diagnostiques est universellement utilisée pour évaluer les symptômes, la stabilité du film lacrymal, la coloration de la surface oculaire et le flux lacrymal.

1. Questionnaires sur les symptômes

Un certain nombre de questionnaires sur les symptômes, développés au fil du temps, sont utilisés pour le diagnostic de l'œil sec dans les études épidémiologiques et dans les essais contrôlés randomisés (RCT, randomized controlled trials). Ils ont reçu une validation psychométrique ou autre, et sont à la disponibilité des praticiens. Les questionnaires les plus courants sont présentés ailleurs dans ce rapport (avec modèles), et l'importance de la reproductibilité et de la capacité à mesurer la gravité et le changement (« la réponse ») y est soulignée.²⁸ Selon leur longueur et leur composition, ces questionnaires explorent de manière plus ou moins approfondie divers aspects du syndrome de l'œil sec, depuis le diagnostic seul jusqu'à l'identification des facteurs déclenchants et de l'impact sur la qualité de vie. Le temps de gestion du questionnaire pouvant influencer son choix pour une utilisation clinique générale, le nombre de questions

Tableau 4A. Séquence de tests d'évaluation de l'œil sec, par catégorie

Groupe	Evaluation	Technique
A	Antécédents cliniques	Questionnaire
	Symptômes, par ex. œil sec	Questionnaire symptomatique
B	Taux d'évaporation	Evaporimétrie
C	Stabilité du film lacrymal	TFBUT (ou NIBUT) non invasif
	Épaisseur lipidique du film lacrymal	Interférométrie
	Rayon/volume du ménisque lacrymal	Méniscométrie
D	Osmolarité ; protéines lysozymes ; lactoferrine	Echantillon lacrymal
E	Stabilité du film lacrymal	BUT à la fluorescéine
	Altération de la surface oculaire	Coloration à la fluorescéine ; vert de lissamine
	Ménisque, hauteur, volume	Profil de la fente du ménisque
	Débit de sécrétion lacrymale	Fluorimétrie
F	Quantité de lipides meibomiens au bord de la paupière	Meibométrie
G	Indice du volume lacrymal	Test du fil de rouge phénol
H	Sécrétion lacrymale	Test de Schirmer I avec anesthésie
	Sécrétion lacrymale	Test de Schirmer I sans anesthésie
	Réflexe de sécrétion lacrymale	Test de Schirmer II (avec stimulation nasale)
I	Signes de MGD	Paupière (morphologie des glandes de Meibomius)
J	Fonction des glandes de Meibomius	Expression des GM Expressibilité des sécrétions Volume Qualité
	Physico-chimie meibomienne	Oléochimie
K	Altération de la surface oculaire	Coloration au rose bengale
L	Masse tissulaire des glandes de Meibomius	Meibographie

Extrait de : Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003; 107-26. Le caractère invasif des tests augmente de A à L. Les tests doivent être effectués à intervalles. Les tests sélectionnés dépendent de l'établissement, de facteurs de faisabilité et d'opérabilité.

dans chaque questionnaire est indiqué dans le tableau 5.

Ces questionnaires ont reçu différents niveaux de validation, et ils se distinguent par le degré de corrélation entre les symptômes de l'œil sec évalués et les signes de l'œil sec. Ainsi, cette corrélation est identifiée par le DEQ (Dry Eye Questionnaire) de Begley et al,³⁴ mais pas par le questionnaire élaboré par Schein et al,³⁰ ni dans une grande mesure dans l'étude McCarty et al.³⁶

Tableau 4B. Séquence pratique de tests

Antécédents cliniques
Questionnaire sur les symptômes
BUT à la fluorescéine
Coloration de la surface oculaire à la fluorescéine/au filtre jaune
Test de Schirmer I sans anesthésie ou I avec anesthésie, et/ou Schirmer II avec stimulation nasale
Morphologie palpébrale et glandes de Meibomius
Expression des glandes de Meibomius
D'autres test peuvent être ajoutés (selon la disponibilité)

Le modèle « A sequence of tests », disponible sur le site Internet DEWS, fournit des informations complémentaires. Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003; 107-26.

La sous-commission Méthodologie du diagnostic en a conclu que l'interrogation structurée par un questionnaire des patients se présentant dans un centre ophtalmologique était une excellente opportunité de dépister les patients susceptibles d'avoir ou de développer le syndrome de l'œil sec. Le centre pourrait recourir à du personnel auxiliaire formé à l'administration de ces questionnaires. La sélection du questionnaire dépendra de facteurs pratiques, tels que le personnel disponible, et de la finalité des données recueillies : diagnostic seul, recrutement dans un essai clinique ou orientation thérapeutique.¹

Les questionnaires symptomatologiques doivent être utilisés en association avec les mesures cliniques objectives de l'état de l'œil sec, telles que présentées ci-après.

2. Mesure de la coloration de la surface oculaire

Dans les essais cliniques de certains pays, la mesure de la coloration de la cornée s'effectue à la fluorescéine et celle de la conjonctive au vert de lissamine. Cette méthode (présentée en détail ailleurs dans ce rapport) est choisie pour sa visibilité,³⁷ mais la coloration de la cornée et de la conjonctive peut être détectée et évaluée en une seule épreuve à la fluorescéine ; il suffit pour cela de regarder la fluorescence à travers un filtre écran jaune (Wratten 12).³⁸

Trois systèmes de quantification de la coloration de la surface oculaire sont actuellement utilisés : van Bijsterveld,¹² Oxford,³⁷ et une version standardisée du système NEI/Industry Workshop,³ telle que la version développée par l'étude CLEK, utilisée pour l'évaluation des méthodes cliniques de diagnostic de l'œil sec (Annexes 5 et 6).³⁸ Les systèmes Oxford et CLEK utilisent une gamme plus large de scores que le système van Bijsterveld, ce qui permet de détecter de plus faibles modifications dans les essais cliniques. Le système CLEK, qui évalue plusieurs zones de la cornée, présente l'avantage de mesurer la coloration sur l'axe visuel ; cela permet de lier les modifications de la surface oculaire à celles de la fonction visuelle. A l'heure actuelle, aucune étude publiée n'indique la supériorité d'un système par rapport à un autre, mais l'interconversion des scores van Bijsterveld et Oxford a été évaluée dans une étude comparative non publiée (J. Smith, communication personnelle).

Le choix du seuil de diagnostic dans le contexte du recrutement pour une étude clinique est influencé par le besoin d'identifier un score suffisamment élevé pour démontrer un bénéfice thérapeutique, mais suffisamment bas pour permettre la sélection d'un nombre adéquat de sujets. Certaines études ont utilisé un seuil van Bijsterveld ≥ 3 pour le recrutement des patients souffrant de sécheresse oculaire. Dans une importante étude multicentrique, l'American-European Consensus Group a utilisé un seuil ≥ 4 pour le diagnostic de l'œil sec dans le cadre du syndrome de Sjögren.⁶

3. Stabilité du film lacrymal — TFBUT (Tear Film Break-Up Time)

L'efficacité du test est détaillée à l'annexe 7, avec indication de la nécessité d'utiliser un volume standard de fluorescéine ainsi qu'un filtre écran jaune pour augmenter la visibilité de la rupture du film lacrymal fluorescent. Le seuil du TFBUT pour le diagnostic de l'œil sec est < 10 secondes depuis le rapport de Lemp and Hamill en 1973.³⁹ Plus récemment, des valeurs comprises entre ≤ 5 et < 10 secondes ont été adoptées par plusieurs auteurs, probablement sur la base du rapport de 2002 d'Abelson et al,⁴⁰ qui propose que le seuil de diagnostic soit < 5 secondes quand de petits volumes de fluorescéine sont instillés au cours du test (par ex. 5 μ l de fluorescéine 2,0 % dans cette étude — de nombreux essais cliniques pratiquent l'instillation par pipette

Tableau 5. Questionnaires symptomatiques actuels

Rapport	Nombre de questions	Référence
Womens' Health Study (WHS)	3	Schaumburg et al ²⁹
Classification internationale de Sjögren	3	Vitali et al ⁶
Schein	6	Schein et al ³⁰
McMonnies	12	McMonnies and Ho ³¹
OSDI	12	Schiffman et al ³²
CANDEES	13	Doughty et al ³³
Dry Eye Questionnaire (DEQ)	21	Begley et al ³⁴
IDEEL (3 modules, 6 échelles)	57	Rajagopalan et al ³⁵

de petits volumes fixes de colorant). A l'heure actuelle, les données de sensibilité et de spécificité avalisant ce choix ne sont pas disponibles, et la population de cet essai n'est pas encore définie. Des données plus précises à ce sujet seraient les bienvenues dans la littérature. La sélection d'un seuil < 10 secondes tend à diminuer la sensibilité et à augmenter la spécificité.

4. Sécrétion lacrymale — test de Schirmer

Le score du test de Schirmer (longueur humidifiée après 5 minutes) est souvent considéré comme une variable continue, mais il serait plus correct de parler de variable pseudo-continue puisque la valeur de la longueur humidifiée est en général l'arrondi à l'entier ou au demi-entier le plus proche plutôt qu'une fraction continue de millimètre.

Le test de Schirmer sans anesthésie est un test standard effectué sur le patient ayant les yeux fermés (Annexe 8).⁶ La variation intrasujet est grande aussi bien de jour en jour que de rendez-vous en rendez-vous, mais la variation et la valeur absolue diminuent chez le patient aquo-déficient, probablement en raison de la réduction du réflexe en l'absence de larme. Dans le passé, le seuil de diagnostic employé était de $\leq 5,5$ mm en 5 minutes selon l'étude van Bijsterveld,^{12,41} et les études de Pflugfelder et al^{42,43} ainsi que d'autres⁶ argumentent l'utilisation d'un seuil de ≤ 5 mm. Plus récemment, de nombreux auteurs et investigateurs d'essais cliniques ont adopté un seuil < 5 mm bien que la raison de ce changement ne soit pas claire. La baisse du seuil diminue le taux de détection (sensibilité), mais accroît la spécificité du test. L'étude van Bijsterveld, étude modèle à

bien des égards, présentant un biais de sélection, la précision de cette valeur doit être démontrée (voir ci-dessus). Entre-temps, on peut raisonnablement réaliser le test de Schirmer avec une valeur seuil de ≤ 5 mm en 5 minutes.

5. Osmolarité lacrymale

La place de la mesure de l'osmolarité lacrymale dans le diagnostic de l'œil sec est bien démontrée et son adoption présente plusieurs avantages. L'évaluation d'un paramètre directement impliqué dans le mécanisme de l'œil sec est d'une grande valeur, et l'hyperosmolarité lacrymale peut être considérée comme la signature de la sécheresse de la surface oculaire.¹ Par ailleurs, plusieurs études (voir Tableau 2) ont développé une valeur seuil pour le diagnostic de l'osmolarité selon une méthodologie appropriée, avec un échantillon indépendant de patients souffrant de sécheresse oculaire. La valeur seuil recommandée de 316 mOsm/l est, par conséquent, bien validée.²²

Jusqu'à récemment, bien que la mesure de l'osmolarité du film lacrymal ait été proposée comme « gold standard » du diagnostic de l'œil sec,¹¹ son utilisation a été freinée par la technologie requise, dont seul un petit nombre seulement de laboratoires spécialisés est équipé. La faisabilité de ce test objectif va être étendue puisqu'un dispositif commercial mettra prochainement cette technologie à la disposition des cliniciens ophtalmologiques (voir ci-dessous).^{23,45}

6. Combinaison de tests actuellement utilisée

Dans le cadre de plusieurs RCT (essais cliniques randomisés), plusieurs auteurs ont adopté différentes méthodes *ad hoc* de sélection des patients atteints de sécheresse oculaire ; en général, les critères de sélection reposent sur l'association d'un ou plusieurs symptômes et d'un ou plusieurs signes positifs (test TFBUT, échelle de coloration ou test de Schirmer positif).

Les critères de classification de l'American-European Consensus Group fournit le meilleur exemple d'utilisation validée d'une combinaison de tests pour le diagnostic de l'œil sec.⁶ Ces critères exigent la preuve d'un seul symptôme oculaire et d'un seul signe oculaire pour le diagnostic de l'œil sec dans le syndrome de Sjögren syndrome (voir le tableau 6).

B. Tests futurs

Nous tournant vers l'avenir, sur la base des données actuellement disponibles (Tableau 2), nous pouvons considérer l'utilisation de plusieurs tests, seuls ou en association avec

Tableau 6. Classification internationale révisée des manifestations oculaires du syndrome de Sjögren

<p>I. Symptômes oculaires : réponse positive à au moins l'une des questions suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Avez-vous une sensation quotidienne, persistante et gênante de sécheresse oculaire depuis plus de 3 mois ? 2. Avez-vous une sensation fréquente de sable dans les yeux ? 3. Utilisez-vous des larmes artificielles plus de 3 fois par jour ?
<p>II. Symptômes buccaux : réponse positive à au moins l'une des questions suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Avez-vous une sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois ? 2. Depuis que vous avez l'âge adulte, avez-vous les glandes salivaires enflées de manière répétée ou persistante ? 3. Buvez-vous fréquemment pour avaler les aliments secs ?
<p>III. Signes oculaires : preuve objective définie comme résultat positif d'au moins l'un des deux tests suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Test de Schirmer I sans anesthésie (≤ 5 mm en 5 minutes) 2. Score au rose bengale ou autre colorant oculaire (≥ 4 selon le score van Bijsterveld)
<p>IV. Histopathologie : Dans les glandes salivaires accessoires (obtenues via la muqueuse apparaissant normalement), foyer de sialadénite lymphocytaire évalué par un histopathologiste ≥ 1, défini comme le nombre de foyers lymphocytiques (adjacents à la muqueuse apparaissant normalement et contenant plus de 50 lymphocytes) sur 4 mm² de tissu glandulaire</p>
<p>V. Atteinte des glandes salivaires : preuve objective définie comme résultat positif d'au moins l'un des tests diagnostiques suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Flux salivaire sans stimulation ($\leq 1,5$ ml en 15 minutes) 2. Sialographie de la parotide indiquant la présence de sialectasie diffuse (motif ponctué, destructif ou cavitaire), sans signe d'obstruction des canaux principaux 3. Scintigraphie salivaire indiquant une prise retardée, une concentration réduite et/ou une excrétion retardée du marqueur
<p>VI. Auto-anticorps : présence dans le sérum des auto-anticorps suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ro(SSA), La(SSB), ou les deux

Reproduit 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.

d'autres, comme méthode d'appoint pour le dépistage et le diagnostic de l'œil sec. Ces tests sont énumérés ci-dessous :

1. Tests de dépistage de l'œil sec

Les tests de dépistage doivent privilégier la sensibilité et le « surdiagnostic de l'œil sec ». Ils incluent les mesures uniques de la hauteur du ménisque (à l'aide de la technologie idoine) et le test de la feuille de fougère, ou une combinaison parallèle mesurant le débit de sécrétion lacrymale (TTR + évaporation + osmolarité, ou une combinaison pondérée (par analyse fonctionnelle discriminante) de l'osmolarité + évaporation + classification lipidique ou TTR .

Un test de dépistage devant être rapide et simple, la préférence pourrait être donnée à la mesure de la hauteur ou du rayon du ménisque.

2. Tests diagnostiques de l'œil sec

Les tests diagnostiques doivent associer une grande précision globale et une bonne sensibilité. Comme indiqué plus haut, la mesure de l'osmolarité du film lacrymal pourrait bien être le test objectif le plus important pour le diagnostic de l'œil sec. Les autres tests objectifs incluent 1) l'association parallèle de TTR + évaporation + osmolarité, ou combinaison pondérée (par analyse fonctionnelle discriminante) de l'osmolarité +

évaporation + classification lipidique ou TTR.

Les tests les plus efficaces étant complexes et difficiles à mettre en oeuvre en milieu clinique, le TFBUT non invasif pourrait être la meilleure solution clinique.

Certaines associations de tests liés à l'œil sec ont été utilisées pour prédire le risque d'intolérance aux lentilles de contact chez les patients se présentant pour essayer des lentilles avec hydrogel.^{1,44}

C. Technologies émergentes

L'objectif de cette section est de passer en revue les technologies prometteuses pour l'investigation, la surveillance et le diagnostic de l'œil sec. Plusieurs d'entre elles sont décrites dans les modèles de tests diagnostiques accessibles sur Internet, et quelques-unes sont en développement. Ces tests sont d'abord utilisés comme instruments prototypes par les investigateurs dans les environnements de recherche. Leur utilisation plus large en milieu clinique, comme outils économiques et faciles d'emploi, ne suit pas toujours. Les technologies qui peuvent être adaptées à l'utilisation clinique courante et adoptées dans ce contexte présentent un intérêt particulier. Les tests présentés ici sont récapitulés dans le tableau 7. Outre que les nouvelles technologies sont à divers stades de développement, certaines sont élaborées à partir de technologies existantes et d'autres sont entièrement nouvelles.

La plupart des technologies prélevant, selon une méthode ou une autre, un échantillon oculaire, il est important de considérer les procédures non invasives, peu invasives ou invasives. Dans le cas du prélèvement d'un échantillon lacrymal, une technique non invasive ou peu invasive présente un avantage important en ce qu'elle capture les données de la surface de l'œil sans induire de réflexe lacrymal significatif. Ce réflexe a été un obstacle majeur à l'interprétation des données

aqueuses depuis le début de la recherche sur le film lacrymal. La capture de données représentant l'état stable, qu'il s'agisse de données physiologiques ou pathologiques, présente des avantages évidents.

Le problème du réflexe lacrymal a, bien entendu, fortement influencé l'interprétation des données constitutives des larmes. C'est la raison pour laquelle, les techniques qui recueillent les données sur le film lacrymal en traitant la lumière ou les images réfléchies par la surface du film lacrymal sont particulièrement

Tableau 7. Liste sélective de technologies émergentes

Niveau d'invasion	Commentaire	Référence
Non invasive	Questionnaires symptomatiques (voir aussi Tableau 2)	
	Schein	Schein et al ³⁰
	OSDI	Schiffman et al ³²
	DEQ	Begley et al ³⁴
	IDEEL	Rajagopalan et al ³⁵
	Evaluation utilitaire	Buchholz et al ⁴⁵
Non/peu invasive	<i>Prélèvement optique</i>	
	Méniscométrie (Annexe 10)	Yokoi et al ⁴⁶
	Interférométrie sur couche lipidique (Annexe 11)	Yokoi et al ⁴⁷
	Système d'analyse de la stabilité lacrymale (Annexe 12)	Kojima et al ⁴⁸
	Vidéo grande vitesse – dynamique du film lacrymal	Nemeth et al ⁴⁹
	Imagerie du film lacrymal (OCT)	Wang et al ⁵⁰
	Microscopie confocale	Erdelyi ⁵¹
	<i>Prélèvement du fluide lacrymal</i>	
	Méniscométrie de bande	Dogru et al ⁵²
	Prélèvement pour analyse protéomique	Grus et al ⁵³
	Osmolarité, par ex. OcuSense (Annexe 9)	Sullivan ⁵⁴
Moyenne	Prélèvement meibomien, Meibométrie (Annexe 13)	Yokoi et al ⁵⁵
	Meibographie (Annexe 14)	Mathers, et al ⁵⁶
Invasive sans stress	Coloration : nouveaux colorants Photographie numérique de la coloration de la surface	Remarque : Ces techniques reflètent l'état stable au moment de l'échantillonnage, mais altèrent cet état pour les tests suivants.
	Cytologie par empreinte et au pinceau – associée à la cytométrie du flux (Annexes 15 et 16)	
	Scintigraphie lacrymale	
Tests de provocation	Acuité des fonctions visuelles	Ishida et al ⁵⁷
	CAE (Controlled Adverse Environment), Environnement contrôlé défavorable	Ousler et al ⁵⁸
	S-TBUD (BUT avec fixité du regard)	Liu et al ⁵⁹
	Test de clignement imposé (Korb)	Korb ⁶⁰

DEQ = Dry Eye Questionnaire; IDEEL=Impact of Dry Eye on Everyday Life; OCT =Ocular Coherence Tomography; OSDI =Ocular Surface Disease Index; S-TBUD=Staring Tear Breakup Dynamics.

attractives en tant que représentation de l'état « réel » de la surface oculaire. L'interférométrie, la méniscométrie, la vidéotopographie grande vitesse et l'OCT. Certaines de ces techniques transfèrent les données en ligne vers un système de capture, permettant ainsi l'examen du comportement dynamique du film lacrymal. De même, la capture en ligne d'images de cellules et d'autres éléments de la surface oculaire offrent la possibilité d'examiner l'état stable.

La sous-commission de méthodologie du diagnostic pense que l'accès à l'état stable présente moins de problèmes de prélèvement lorsque les données sont acquises directement sur la surface oculaire (par ex. prélèvement de cellules ou de mucine par cytologie par empreinte ou à l'aide d'un pinceau), l'échantillon apportant l'indication instantanée de l'état stable. Cela pose toutefois un problème d'interprétation de l'échantillon en raison de la variable et de la nature partielle de la procédure d'échantillonnage, problème remédiable en partie par la standardisation. Il convient de noter, par ailleurs, que si ces méthodes d'échantillonnage prennent un « instantané » de l'état stable, les procédures telles que la cytologie par empreinte influent sur les échantillonnages suivants en raison de leur caractère invasif ; elles devront donc être réalisées à la fin d'une séquence de tests.

La commission est partie du principe que le prélèvement d'échantillons du lipide meibomien exprimé devait refléter l'état stable des glandes de Meibomius au moment du test. D'autres difficultés se présentent néanmoins : la matière exprimée est entièrement présécrétoire et ne reflète donc pas la nature des lipides transmis au film lacrymal, et en cas de dysfonction des glandes de Meibomius, des débris épithéliaux kératinisés contaminent la matière exprimée. C'est la raison pour laquelle plusieurs publications réfèrent à cette matière exprimée comme « excreta meibomiennes » ou « meibum ». Il n'en demeure pas moins que la substance exprimée, sécrétoire ou excreta, traduit l'état stable du produit ou des canaux meibomiens.

En résumé, la sous-commission Méthodologie du diagnostic conclut que l'étude de la surface oculaire offre la possibilité d'obtenir des informations sur l'état stable des cellules de cette surface et des glandes de Meibomius, ainsi que sur l'état des canaux. Pour l'étude du film lacrymal, les techniques de choix sont non invasives, avec recueil de la radiation optique réfléchiée par le film lacrymal. Même avec ces techniques, il convient toutefois d'être prudent car un changement graduel a été observé en quelques minutes par méniscométrie de la courbure du ménisque chez les sujets assis dans un environnement apparemment stable ; l'induction d'un niveau très faible de réflexe lacrymal dans des conditions « de test » semble donc difficile à contrôler. Ces techniques se situent par conséquent dans une zone intermédiaire entre non invasives et peu invasives. Par contre, nous pensons rationnel de désigner comme « peu invasives » les techniques de prélèvement direct des larmes lorsque le volume de l'échantillon se situe dans la gamme inférieure du nanolitre. C'est le cas notamment des échantillons prélevés pour analyse protéomique et des méthodes d'abaissement du point de congélation et « lab-on-a-chip » évaluant l'osmolarité du film lacrymal.

En ce qui concerne les méthodes non invasives, il est

important de noter le perfectionnement significatif des questionnaires élaborés pour diagnostiquer l'œil sec, pour identifier les facteurs déclenchants et les facteurs de risque, et pour explorer les conséquences sur la qualité de vie. Ces questionnaires ne sont cependant pas réellement non invasifs car le comportement ou la performance des individus change chaque fois qu'ils sont observés dans le cadre d'une étude (effet « Hawthorne »⁶¹).

Bien que les technologies émergentes se focalisent sur le développement de techniques d'observation non invasives de l'état stable de l'œil sec, les techniques invasives jouent un rôle utile dans les tests diagnostiques de l'œil sec dits de provocation. L'œil est alors soumis à un stress qui peut révéler une prédisposition à l'œil sec. Les tests **S-TBUD** de fermeture forcée et **CAE**.

En règle générale, les technologies recommandées sont celles qui permettent de détecter un changement des larmes sur la surface oculaire avec le minimum de perturbation de la dynamique du film lacrymal lors du prélèvement. Les techniques protéomiques et celles qui y sont associées possèdent ces caractéristiques. Ces techniques non invasives ou peu invasives sont mieux acceptées par les patients et permettent l'évaluation de l'état quasi stable. Outre la perturbation du film lacrymal et la qualité relative du test, le test invasif risque d'influencer les résultats du test suivant dans le cas d'une batterie de tests. Des technologies peu invasives déjà mises en oeuvre n'attendent que le développement de systèmes contrôlés par microprocesseur pour capturer et récupérer les données. Dans d'autres technologies, l'induction du réflexe lacrymal au moment du prélèvement pose toujours un problème.

IX. RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS

A. Diagnostic de l'œil sec

Deux facteurs influencent nos recommandations en matière de tests diagnostiques de l'œil sec. Primo, de nombreux tests qui auraient pu être retenus sont dérivés d'études présentant diverses formes de biais (Tableau 2). Les seuils proposés ne sont donc pas entièrement fiables. Secundo, plusieurs tests d'excellente qualité ne sont disponibles que dans les cliniques spécialisées. Nous offrons donc ici une approche pragmatique du diagnostic du syndrome de l'œil sec fondée sur la qualité des tests actuellement disponibles et sur leur faisabilité dans les cliniques générales, mais nous demandons au lecteur de prendre connaissance des qualités de chaque test en se reportant au tableau 2.

- 1) Sept questionnaires validés, de différentes longueurs, sont énumérés dans le tableau 5 (pour plus d'informations, voir le site Internet www.tearfilm.org et le rapport de la sous-commission Épidémiologie²⁸). Nous recommandons aux praticiens d'adopter l'un de ces questionnaires pour le dépistage dans leur clinique, compte tenu des différences qualitatives de ces tests.
- 2) Les critères de classification internationaux du syndrome de Sjögren exigent la preuve, pour la catégorie œil sec, d'un symptôme oculaire (sur trois) et d'un signe oculaire (sur deux) (Tableau 6).⁶
3. Evaluation du film lacrymal
 - a) Osmolarité du film lacrymal : Si les techniques

métrologiques de l'osmolarité du film lacrymal sont actuellement inaccessibles à la plupart des praticiens, des instruments commerciaux seront disponibles prochainement. En tant que mesure objective de l'œil sec, l'hyperosmolarité présente un réel intérêt, en tant que signature caractéristique de sécheresse. Un certain nombre d'études, y compris une étude avec échantillon indépendant, suggèrent un seuil diagnostique ≥ 316 MOsm/L.

b) TFBUT non invasif : Si l'on ignore les études énumérées au tableau 2 potentiellement susceptibles de biais de sélection ou spectral, Les mesures non invasives du TFBUT qui fournissent une sensibilité relativement élevée (83 %) et une bonne précision globale (85 %), représentent une option clinique simple pour le diagnostic de l'œil sec.

c) Fonction lacrymale : Le TFI (indice de la fonction lacrymale) a été utilisé dans le diagnostic de l'œil sec, en tant qu'élément du syndrome de Sjögren. C'est le quotient de la valeur du test de Schirmer et du taux de clairance lacrymale ; un kit standard est disponible (voir le modèle sur le site Internet). La sensibilité du test est citée à 100 % avec un seuil < 40 .⁶²

4) La combinaison de tests, en ordre séquentiel ou en parallèle, améliorant leurs performances, l'opportunité devrait être saisie d'étudier certains des tests cités plus haut sur de larges populations de sujets indépendants.

B. Surveillance de l'œil sec

De nombreux tests diagnostiques de l'œil sec sont également utilisés pour surveiller son évolution, aussi bien dans les cliniques ophtalmologiques que dans le cadre d'essais cliniques. D'autres tests, référencés dans ce rapport DEWS ou présentés sur le site www.tearfilm.org, permettent de suivre l'évolution de la maladie. A l'avenir, des techniques très peu invasives et de plus en plus perfectionnées testeront d'infimes volumes de larmes. Elles permettront d'identifier des changements importants dans les composantes natives et inflammatoires des larmes dans l'œil sec.

X. CONCLUSIONS

L'objet de ce rapport était d'étudier la littérature et d'identifier les tests utilisés pour le diagnostic et la surveillance de la pathologie de l'œil sec. Ces tests sont présentés sous forme de modèles sur le site Internet de la TFOS (www.tearfilm.org), qui sera régulièrement mis à jour. Nous avons présenté ici une partie de ces tests, en indiquant leurs imperfections et sources de biais, pour guider la communauté de chercheurs et les praticiens dans leur sélection et leur interprétation. Notre but était de faciliter la standardisation et la validation. En règle générale, à quelques exceptions près, nous avons noté l'insuffisance de questionnaires symptomatiques et de tests objectifs adéquatement validés dans des échantillons bien définis. Ces insuffisances sont remédiables et encourageront la recherche future. Comme nous l'avons souligné ici, les technologies émergentes devront porter sur les techniques de prélèvement peu ou non invasives qui préservent l'état stable des yeux.

RÉFÉRENCES

1. Definition and Classification of Dry Eye. Report of the Diagnosis and Classification Subcommittee of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:75-92
2. Miyawaki S, Nishiyama S. Classification criteria for Sjogren's syndrome--sensitivity and specificity of criteria of the Japanese Ministry of Health and Welfare (1977) and criteria of European community (1993). *Nippon Rinsho* 1995;53:2371-5
3. Lemp MA. Report of National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-232
4. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7
5. Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. Evaluation of the tear film stability after laser in situ keratomileusis using the tear film stability analysis system. *Am J Ophthalmol* 2004;137:116-20
6. 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;11:554-8
7. McMonnies C. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc* 1987;58:588-9
8. Patel S, Farrell J, Blades KJ, Grierson DJ. The value of a phenol red impregnated thread for differentiating between the aqueous and non-aqueous deficient dry eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 1998;18:471-6
9. Goren MB, Goren SB. Diagnostic tests in patients with symptoms of keratoconjunctivitis sicca in clinical practice. *Am J Ophthalmol* 1988;106:570-4
10. Lucca JA, Nunez JN, Farris RL. A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolarity. *CLAO J* 1990;16:109-12
11. Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Basal and reflex human tear analysis. I. Physical measurements. Osmolarity, basal volumes, and reflex flow rate. *Ophthalmology* 1981;88:852-7
12. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10-4
13. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:637-47
14. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res* 1985;4:1-7
15. Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. Tear film stability analysis system: introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 2004;23:S65-S70
16. Khanal S. Diagnosis and management of dry eye. PhD thesis, Glasgow Caledonian University, submitted Dec 2006
17. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653-61
18. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 2004;78:399-407
19. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Maruyama K, Komuro A, Kinoshita S. Relationship between tear volume and tear meniscus curvature. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1265-1269
20. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear Function Index A New Measure of Dry Eye. *Arch Ophthalmol* 1995a;113:84-88
21. Farris RL. Tear osmolarity--a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 1994;350:495-503
22. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent value for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15
23. Sullivan B. 4th International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film & Ocular Surface and Dry Eye Syndromes. *Adv Exp Med Biol* 2004
24. Norm M. Quantitative tear ferning. Clinical investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:369-72
25. Craig JP, Blades K, Patel S. Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15:569-74
26. Wald NJ. The epidemiological approach. London, Royal Society of Medicine, 2004
27. Wald N, Cuckle H. Reporting the assessment of screening and diagnostic tests. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:389-96
28. Epidemiology of dry eye. Report of the Epidemiology Subcommittee of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:93-107
29. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
30. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relationship between signs and symptoms of dry eye in the elderly: a population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104:1395-401

31. McMonnies C, Ho A. Marginal dry eye diagnosis, in Holly F (ed). The precocular tear film in health, disease and contact lens wear. 1986, Lubbock TX, Dry Eye Institute, pp 32-38
32. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
33. 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
34. Begley CB, Caffrey B, Chalmers RL, Mitchell GL. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21:664-70
35. Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis P, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health* 2005;8:68-74
36. McCarty C, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9
37. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50
38. Nichols, KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85
39. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973; 89:103-5
40. Abelson M, Ousler G 3rd, Nally LA, et al. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Part B):1121-5
41. Mackie IA, Seal DV. The questionably dry eye. *Br J Ophthalmol* 1981;65:2-9
42. Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K, et al. Correlation of goblet cell densities and mucosal epithelial membrane mucin (MEM) expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 1997;104:223-5
43. 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
44. Glasson MJ, Stapleton F, Leay L, et al. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5116-24
45. Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, et al. Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. *Ocul Surf* 2006;4:155-61
46. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Brown NAP, Hsuan JD, Fowler CW. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 92-97
47. 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
48. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1369-74
49. Nemeth J, Erdelyi B, Csakany B, et al. High-speed videotopographic measurement of tear film build-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1783-90
50. Wang J, Aquavella J, Palakuru J, et al. Relationships between central tear film thickness and tear menisci of the upper and lower eyelids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4349-55
51. Erdelyi B, Kraak R, Zhivov A, et al. In vivo confocal laser scanning microscopy of the cornea in dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:39-44
52. Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, et al. Strip meniscometry: a new and simple method of tear meniscus evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1895-901
53. Grus FH, Podust VN, Bruns K, et al. SELDI-TOF-MS ProteinChip array profiling of tears from patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:863-76
54. Sullivan B. Clinical results of a first generation lab-on-chip nanolitre tear film osmometer (abstract). *Ocul Surf* 2005;3:S31
55. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999b;117:723-9
56. Mathers W, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10:277-85
57. Ishida R, Kojima T, Dogru M, et al. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 2005;139:253-8
58. Ousler GW, Gomes PJ, Welch D, Abelson MB. Methodologies for the study of ocular surface disease. *Ocul Surf* 2005;3:143-54
59. Liu H, Begley CG, Chalmers R, et al. Temporal progression and spatial repeatability of tear breakup. *Optom Vis Sci* 2006;83:723-30
60. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 2000;19:483-6
61. Adair G. The Hawthorne effect: A reconsideration of the methodological artifact *J Appl Psychol* 1984;69:334-45
62. Kaye SB, Sims G, Willoughby C, et al. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2001;85:193-99

ANNEXE 1. LISTE ALPHABÉTIQUE DES TESTS UTILISÉS POUR LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DE LA SÉCHERESSE OCULAIRE

<p>Acuité visuelle fonctionnelle</p> <p>Analyse des lipides des glandes de Meibomius</p> <p>Aperçu de l'osmolarité avec OcuSense</p> <p>• • •</p> <p>Biopsie lacrymale</p> <p>• • •</p> <p>Cytologie par brossage</p> <p>CCLRU—Hyperémie et autres échelles de mesure</p> <p>Conjunctivochalasis</p> <p>• • •</p> <p>Critères pathologiques du bord de la paupière</p> <p>Critères rhumatismaux</p> <p>Cytologie d'impression</p> <p>Cytométrie de flux</p> <p>• • •</p> <p>Degré de coloration—Nichols CLEK B</p> <p>Degré de coloration—Schéma d'Oxford</p> <p>Degré de coloration—van Bijsterveld</p> <p>• • •</p> <p>Échantillonnage des lipides des glandes de Meibomius</p> <p>Éosinophiles de la conjonctivite allergique</p> <p>Épithéliopathie neurotrophique induite par LASIK (LINE)</p> <p>EQ-SD (questionnaire)</p> <p>Évaporation lacrymale</p> <p>Expression des glandes de Meibomius</p> <p>• • •</p> <p>Feuille de fougère</p> <p>Fluorimétrie du débit lacrymal</p> <p>Fluorimétrie du flux lacrymal</p> <p>Fluorimétrie du volume lacrymal</p> <p>Formulaire 1 d'analyse de la coloration - Nichols</p> <p>• • •</p>	<p>Hauteur du ménisque de larmes</p> <p>• • •</p> <p>IgE de l'allergie lacrymale</p> <p>Indice de protection oculaire (OPI)</p> <p>Indice de sécheresse (Sicca index)</p> <p>Interférométrie des lipides lacrymaux</p> <p>• • •</p> <p>Marchandage-temps (time trade off) de la sévérité de la sécheresse oculaire</p> <p>Meibographie (radiographie des glandes de Meibomius)</p> <p>Microbiologie des glandes de Meibomius</p> <p>• • •</p> <p>NIBUT</p> <p>• • •</p> <p>Osmolarité—dépression du point de congélation</p> <p>Osmolarité avec OcuSense—Sullivan</p> <p>Osmolarité—pression de vapeur</p> <p>• • •</p> <p>Perméabilité à la fluorescéine</p> <p>Profil des protéines lacrymales</p> <p>Rapport des marqueurs endocriniens</p> <p>Rayon du ménisque de larmes</p> <p>• • •</p> <p>SBUT :</p> <p>Schirmer I - critères européen, 1994</p> <p>Schirmer I - Farris</p> <p>Schirmer I - Nichols</p> <p>Schirmer I - van Bijsterveld</p> <p>Schirmer - Pflugfelder A</p> <p>Schirmer - Pflugfelder B</p> <p>Scintigraphie</p> <p>SF-36</p> <p>Syndrome de Sjögren—sialométrie directe</p> <p>Syndrome de Sjögren—scintigraphie salivaire</p> <p>Syndrome de Sjögren—sialographie</p>	<p>Syndrome de Sjögren—hématologie</p> <p>Sérologie de Sjögren—Martin</p> <p>SSI (Indice du syndrome de Sjögren)—Bowman</p> <p>Symptômes - DEQ (questionnaire)</p> <p>Symptômes - IDEEL (questionnaire)</p> <p>Symptômes - McCarty (questionnaire)</p> <p>Symptômes - McMonnies (questionnaire)</p> <p>Symptômes - NEI-VFQ25 (questionnaire)</p> <p>Symptômes - OSDI (questionnaire)</p> <p>Symptômes - Schein (questionnaire)</p> <p>• • •</p> <p>Système d'analyse de la stabilité lacrymale (TSAS)</p> <p>• • •</p> <p>TBUD</p> <p>Temps de rupture du film lacrymal (TFBUT)</p> <p>Test au fil de Hamano</p> <p>Test de la fermeté du clignement</p> <p>Test de provocation de la conjonctivite allergique</p> <p>Tests utilisés de manière combinée</p> <p>Tests combinés—Afonso 1999</p> <p>Tests combinés—Bjerrum 1997</p> <p>Tests combinés—critères européens 1994</p> <p>Tests combinés—Nichols 2004</p> <p>Tests combinés—Pflugfelder 1998</p> <p>Tests combinés—Shimazaki 1998</p> <p>Tests combinés—van Bijsterveld 1969</p> <p>Thermographie</p> <p>• • •</p> <p>Volume lacrymal de base</p>
---	---	--

ANNEXE 2. REGROUPEMENT FONCTIONNEL DES TESTS UTILISÉS POUR ÉVALUER LA SÈCHESSE OCULAIRE**1. Tests d'évaluation des symptômes***Questionnaires*

NEI-VFQ25
McMonnies
Schein
McCarty
OSDI
DEQ
IDEEL

Fonction visuelle

Acuité logMar
Sensibilité au contraste
Acuité visuelle fonctionnelle

2. Larmes aqueuses*Volume lacrymal*

Fluorimétrie
Fil de Hamano
Test de Periotron—« volume lacrymal de base »

Ménisque de larmes

Rayon de courbure
Hauteur
Zone transversale

*Épaisseur du film lacrymal**Flux lacrymal*

Fluorimétrie
Test de Schirmer
Schirmer I
Schirmer - dynamique
Schirmer II
Schirmer - reflexe

Débit lacrymal

Dilution du colorant
Clairance lacrymale
Fluorimétrie

Évaporation lacrymale

Évaporimétrie

3. Stabilité lacrymale et fonction visuelle*Acuité visuelle*

ETDRS
Acuité visuelle fonctionnelle

Stabilité lacrymale

Temps de rupture (BUT)
SBUT : BUT symptomatique
BUT du film lacrymal à la fluorescéine
BUT non invasif (NIBUT)
Temps de réduction de l'épaisseur lacrymale
Analyse topographique
Système d'analyse de la stabilité lacrymale
Analyse de front d'onde

4. Composition lacrymale*Liquides biologiques*

Larmes aqueuses
Lactoferrine
Lysozyme
Peroxydase
Immunoglobuline A
Céroluplasmine
Médiateurs inflammatoires
Métalloprotéinases de matrice
Autres protéines
Mucines
Lipides

Cellules contenues dans un liquide biologique

Cellules inflammatoires
Cellules épithéliales
Débris lacrymaux

Cellules de surface

Cytologie d'impression
Cytométrie de flux
Cytologie par brossage
Microscopie confocale

Lipides de Meibomius

Évaporimétrie
Interférométrie
Épaisseur
Graduation
Meibométrie (mesure des glandes de Meibomius)
Meibographie (radiographie des glandes de Meibomius)
Morphologie des glandes de Meibomius en cas de dysfonction

Qualité du lubrifiant extrait

Chimie des lipides

Larmes : physique

Osmolarité
Dépression du point de congélation
Osmométrie à pression de vapeur
Conductibilité avec OcuSense
Composition de l'électrolyte
Aspect des larmes en feuille de fougère

Lésions de la surface

Graduation de la coloration
Coloration à la fluorescéine
Coloration au rose de Bengale
Vert de Lissamine
Double coloration

5. Autres critères

Indice du fonctionnement lacrymal (TFI)
Indice de protection oculaire (OPI)
Score de la conjunctivochalasie
Caractéristiques des clignements
Distinction d'une allergie
Critères pathologiques du bord de la paupière
Microbiologie et affection de la paupière

6. Syndrome de Sjögren

Tests sérologiques
Anti-Ro
Anti-La
Récepteur anti-M3
Anti-fodrin
Biopsie des glandes salivaires mineures
Biopsie des glandes lacrymales
Résultats endocriniens systémiques
Tests de la fonction salivaire
Best du biscuit
Sialographie

7. Tests pour troubles autres

Wegener : ANCA positif
Arthrite rhumatoïdale : facteur rhumatoïde positif
Lupus érythémateux disséminé
Épithéliopathie neurotrophique induite par LASIK

ANNEXE 3. MODÈLE DE DIAGNOSTIC PROFORMA

ANNEXE 3. MODÈLE DE DIAGNOSTIC PROFORMA		
DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	Veillez entrer votre nom	Date : JJ/MM/AA
RELECTEURS	Insérez ici le nom des relecteurs supplémentaires	
DÉNOMINATION DU TEST	par ex., Schirmer 1	
POUR DIAGNOSTIQUER	Test utilisé pour diagnostiquer – par ex., une insuffisance lacrymale aqueuse (ATD)	RÉFÉRENCES
VERSION du TEST	[V] Veillez mentionner la version de préférence, version 1. Les autres versions doivent être présentées sur des modèles séparés, et numérotés - pas nécessairement dans l'ordre de préférence.	Veillez référencer la source de cette version.
DESCRIPTION	Déclaration d'une ou deux lignes explicitant l'objectif du test.	
NATURE de L'ÉTUDE	Si vous souhaitez faire référence à une étude particulière de manière détaillée, veuillez utiliser ce champ.	
DÉROULEMENT du TEST	Veillez décrire toutes les étapes du test avec suffisamment de détails afin que cette description puisse servir de modèle de formation.	
Résultats de l'étude	Si vous avez décrit une étude particulière de manière détaillée, veuillez insérer les résultats à cet endroit.	
Vidéo Internet	Disponible [] Si les instructions bénéficient d'un support visuel sous forme de vidéo, veuillez cocher cette case.	
Matériaux	Veillez énumérer la nature et les sources des matériaux utilisés pour le test selon la description.	
Variations techniques		
Normalisation	Moment de la journée : [] Température : [] Humidité : [] Vitesse de l'air : [] Éclairage : [] Autre : [] Cochez la case si vous pensez qu'une telle normalisation contribuerait à améliorer la répétabilité du test.	
Valeur diagnostique	Cette version : [] Autre version : [] Veillez préciser si ces statistiques correspondent à cette version ou à une autre version citée. Veillez citer les statistiques indiquant la valeur diagnostique du test dans une étude référencée.	Veillez citer la référence utilisée pour les statistiques
Répétabilité	Accord intra-observateur : [] Accord inter-observateur : []	
Sensibilité	(vrais positifs) : []	
Spécificité	(100 - faux positifs) : []	
Autres statistiques	Si vous possédez d'autres statistiques ou versions associées du test, veuillez ajouter autant de lignes que nécessaire et citez les références.	
Niveau de preuves		
Problèmes liés au test	Ce test pose-t-il un problème ?	
Solutions au test	Pouvez-vous suggérer des améliorations à apporter ?	
Perspectives	Quelles évolutions entrevoyez-vous pour l'avenir ?	
Glossaire	Veillez expliciter les abréviations	

RÉFÉRENCES

[A insérer]

ANNEXE 4. REMARQUE SUR LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES JAPONAIS DE LA SÈCHERESSE OCULAIRE

La version japonaise précédente des critères diagnostiques de la sécheresse oculaire a été révisée en 1994 par la société japonaise de recherche sur la sécheresse oculaire (Japanese Dry Eye Research Society) après l'atelier tenu en 1994-95 par la NEI et l'Industrie (Miyawaki S, Nishiyama S. Classification criteria for Sjogren's syndrome—sensitivity and specificity of criteria of the Japanese Ministry of Health and Welfare (1977) and criteria of European community (1993). Nippon Rinsho 1995;53:2371-5). Ces critères, non publiés dans la littérature anglaise, omettaient, à l'époque, de mentionner certains symptômes appartenant aux critères diagnostiques car les résultats objectifs et subjectifs semblaient manquer de corrélation. Suite au DEWS de 2004, l'importance des symptômes a été prise en compte au Japon et les critères ont été modifiés.

Les critères japonais antérieurs au DEWS de 2004 étaient les suivants :

- 1) Trouble qualitatif ou quantitatif du film lacrymal (quantité : moins de 5 mm au test de Schirmer ou moins de 10 mm au test du fil au rouge de phénol ; qualité : BUT inférieur à 5 s)
- 2) Lésions épithéliales conjonctivo-cornéennes (uniquement pour les étiologies énumérées en 1)
 - Coloration à la fluorescéine supérieure à 1 point
 - Coloration au rose de Bengale supérieure à 3 points
 (La présence d'une coloration à la fluorescéine ou au rose de Bengale est un résultat pouvant satisfaire le critère numéro 2)

La présence simultanée de 1 et 2 = sécheresse oculaire formelle. La présence de 1 ou 2 = sécheresse oculaire probable

Les critères diagnostiques japonais ont été révisés par la société japonaise de recherche sur la sécheresse oculaire en août 2005 afin d'inclure les symptômes suivants.

Nouveaux critères diagnostiques de la société japonaise de recherche sur la sécheresse oculaire (Japan Dry Eye Research Society) : révisés en août 2005

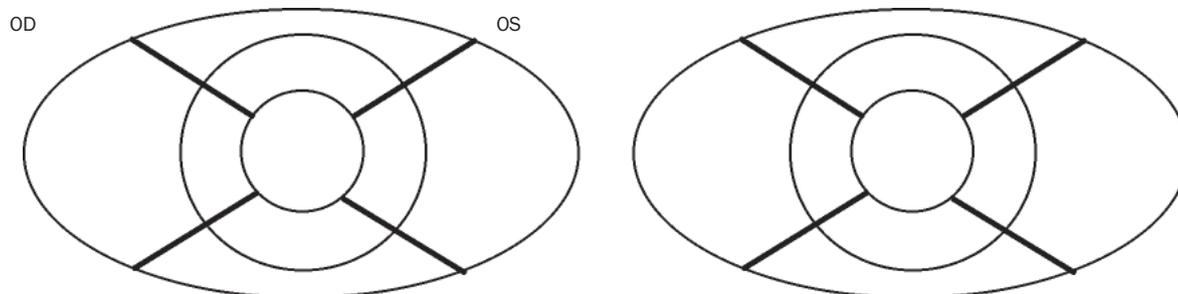
	Sécheresse oculaire formelle		Sécheresse oculaire probable	
	Oui	Non	Oui	Non
Symptômes	Oui	Non	Oui	Non
Trouble de la qualité/ quantité du film lacrymal	Oui	Non	Oui	Oui
Lésions épithéliales	Oui	Non	Oui	Oui

Le test du fil au rouge de phénol a été retiré des critères diagnostiques.

Un score supérieur à 3 points à la coloration à la fluorescéine est nécessaire pour considérer la coloration comme positive (au lieu de 1 point)

ANNEXE 5

DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	A.J. Bron	22 octobre 2004
TEST	GRADUATION DE LA COLORATION : Représentation de CLEK	
POUR DIAGNOSTIQUER	La représentation sert à évaluer les lésions de la surface oculaire dans la sécheresse oculaire.	RÉFÉRENCES
VERSION du TEST	[V1] [Étude de CLEK]	Barr et al. 1999 Lemp 1995
DESCRIPTION	Lésions de la surface de l'œil exposé, évaluées par coloration, sont graduées par rapport aux tableaux de mesure classiques.	
NATURE de L'ETUDE	<p>Nature de l'étude Dans cette étude, 75 patients considérés comme atteints de sécheresse oculaire légère à modérée ont été évalués sur les points suivants : symptômes, dysfonction des glandes de Meibomius, qualité des larmes, hauteur du ménisque, qualité du clignement, TBUT par coloration au rose de Bengale et à la fluorescéine, test au rouge de phénol et Schirmer. 70,7 % de femmes. 61 % d'utilisateurs de larmes artificielles 21,9 % remplissaient les critères européen de sécheresse oculaire modérée à sévère. 30 % environ de porteurs de lentilles de contact.</p>	Nichols et al. 2004
DEROULEMENT du TEST	<p>Instillation de fluorescéine : Humidification de la bandelette de fluorescéine avec une solution saline tamponnée. Installation de la goutte sur la conjonctive palpébrale inférieure. Clignements répétés plusieurs fois. Coloration au rose de Bengale : une bandelette ophtalmique au rose de Bengale type Rosets™ est humidifiée avec une solution saline tamponnée stérile et instillée sur la conjonctive bulbaire inférieure. (« prendre soin d'instiller le colorant qui convient »)</p> <p>COLORATION : 5 zones cornéennes et 4 zones conjonctivales selon la description faite dans l'étude de CLEK (Barr et al. 1999).</p> <p>L'échelle de coloration allait de 0 à 4, avec des incréments de 0,5 pour chacune des 5 zones cornéennes. Des photos ont servies à illustrer la sévérité. Le « score total » correspondait à une addition ou une moyenne.</p>	Nichols et al. 2004 Barr et al. 1999 [Étude de CLEK]



C I N T S = Central Inferieur Nasal Temporal Supérieur
 Échelle de 0 à 4 avec incréments de 0,5

	entourer	localisation	Cocher la case qui convient				
OD	Localisation	Cornée/ conj.	Ponctuée	Corps étranger	Coalescée	Pleine épaisseur	Autre
Tâche 1	C I N T S						
Tâche 2	C I N T S						
Tâche 3	C I N T S						
Tâche 4	C I N T S						
Tâche 5	C I N T S						
Tâche 6	C I N T S						
Tâche 7	C I N T S						
Tâche 8	C I N T S						
Tâche 9	C I N T S						

suite

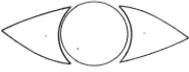
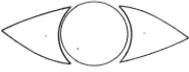
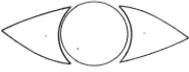
ANNEXE 5 suite

Vidéo Internet	Non disponible.																																				
Matériaux	<ul style="list-style-type: none"> • Bandelette ophtalmique de fluorescéine sodique type Barnes-Hind Ful-Glo[®] • Bandelette ophtalmique au rose de Bengale type Rosets™ (Chauvin Pharmaceuticals) • Solution saline tamponnée sans conservateur. 																																				
Normalisation	Pas de complément																																				
Répétabilité	<p>Accord intra-observateur.</p> <p>Coloration conjonctivale et cornéenne Somme de toutes les zones : Coloration à la fluorescéine : la valeur pondérée de κ était de : 0,69 (95 % CI = 0,35 ; 0,81) et le coefficient de corrélation interclasse était de 0,76 (95 % CI = 0,58 ; 0,87). Coloration au rose de Bengale : la valeur pondérée de κ était de : 0,33 (95 % CI = 0,45 ; 0,93) et le coefficient de corrélation interclasse était de 0,40 (95 % CI = 0,09 ; 0,64).</p> <p>Remarque 1 : l'accord du test à la fluorescéine était supérieur à celui du rose de Bengale. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le rendu de la coloration des bandelettes au rose de Bengale est moins intense que celui des bandelettes à la fluorescéine.</p> <p>Remarque 2 : l'accord était inférieur pour les zones évaluées séparément et indépendamment comme suit :</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="5">Valeur non-pondérée de κ pour la présence vs absence de coloration à la fluorescéine et rose de Bengale. (valeurs de κ ; [% de l'accord])</td> </tr> <tr> <th style="width: 15%;">Zone</th> <th style="width: 15%;">Cornée Fluorescéine</th> <th style="width: 15%;">Cornée Rose de Bengale</th> <th style="width: 15%;">Conjonctive Fluorescéine</th> <th style="width: 15%;">Conjonctive Rose de Bengale</th> </tr> <tr> <td>Inf.</td> <td>0,18 (58,7)</td> <td>0,02 (81,3)</td> <td>0,25 (70,7)</td> <td>0,14 (60,0)</td> </tr> <tr> <td>Nas.</td> <td>0,23 (70,7)</td> <td>-0,02 (94,7)</td> <td>0,14 (56,0)</td> <td>0,09 (65,3)</td> </tr> <tr> <td>Temp.</td> <td>0,47 (82,7)</td> <td>0,49 (97,3)</td> <td>0,10 (54,7)</td> <td>0,46 (92,0)</td> </tr> <tr> <td>Sup.</td> <td>0,28 (82,7)</td> <td>N/A</td> <td>0,31 (90,7)</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>Centr.</td> <td>0,29 (81,3)</td> <td>N/A</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>N/A Non disponible pour absence de coloration K : 0-0,2 accord léger ; 0,21-0,40 accord moyen ; 0,41-0,60 accord modéré ; 0,61-<1,0 excellent ; 1,0 = accord parfait</p> <p>Remarque : même les régions pour lesquelles la coloration de la cornée est la plus fréquente, $\kappa = 0,21$ Les conclusions décrivent une variation potentielle des scores des zones entre les consultations mais une constance de la somme totale des scores.</p>	Valeur non-pondérée de κ pour la présence vs absence de coloration à la fluorescéine et rose de Bengale. (valeurs de κ ; [% de l'accord])					Zone	Cornée Fluorescéine	Cornée Rose de Bengale	Conjonctive Fluorescéine	Conjonctive Rose de Bengale	Inf.	0,18 (58,7)	0,02 (81,3)	0,25 (70,7)	0,14 (60,0)	Nas.	0,23 (70,7)	-0,02 (94,7)	0,14 (56,0)	0,09 (65,3)	Temp.	0,47 (82,7)	0,49 (97,3)	0,10 (54,7)	0,46 (92,0)	Sup.	0,28 (82,7)	N/A	0,31 (90,7)	N/A	Centr.	0,29 (81,3)	N/A			Nichols et al. 2004
Valeur non-pondérée de κ pour la présence vs absence de coloration à la fluorescéine et rose de Bengale. (valeurs de κ ; [% de l'accord])																																					
Zone	Cornée Fluorescéine	Cornée Rose de Bengale	Conjonctive Fluorescéine	Conjonctive Rose de Bengale																																	
Inf.	0,18 (58,7)	0,02 (81,3)	0,25 (70,7)	0,14 (60,0)																																	
Nas.	0,23 (70,7)	-0,02 (94,7)	0,14 (56,0)	0,09 (65,3)																																	
Temp.	0,47 (82,7)	0,49 (97,3)	0,10 (54,7)	0,46 (92,0)																																	
Sup.	0,28 (82,7)	N/A	0,31 (90,7)	N/A																																	
Centr.	0,29 (81,3)	N/A																																			
Problèmes liés au test	<p>Environ 30 % de porteurs de lentilles de contact. Ils ne semble pas qu'ils aient fait l'objet d'une analyse indépendante.</p> <p>Seul un observateur unique était impliqué dans la répétabilité des mesures.</p> <p>Les patients avaient-ils interrompu l'utilisation de larmes artificielles avant l'évaluation ?</p>																																				
Glossaire	CLEK = Étude collaborative longitudinale du kératocône (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus)																																				

RÉFÉRENCES

- Barr JT, Schechtman KB, Fink BA, et al. Corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: baseline prevalence and repeatability of detection. *Cornea* 1999;18(1):34-46
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21(4):221-31
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23(3):272-85

ANNEXE 6

DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE																						
RAPPORTEUR	A.J.Bron	21 octobre 2004																					
TEST	GRADUATION DE LA COLORATION : Schéma d'Oxford																						
POUR	La représentation sert à évaluer les lésions de la surface oculaire dans la sécheresse oculaire.	RÉFÉRENCES																					
VERSION du TEST	[V 1]																						
DESCRIPTION	Lésions de la surface de l'œil exposé, évaluées par coloration, sont graduées par rapport aux tableaux de mesure classiques.																						
DEROULEMENT du TEST	<p>Schéma de mesure : La coloration est représentée par des points éparpillés sur une série de panels (de A à E). L'échelle de la coloration varie de 0 à 5 pour chaque panel et de 0 à 15 pour l'exposition totale de la conjonctive interpalpébrale et de la cornée. Les points sont classés sur une échelle logarithmique</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>PANEL</th> <th>Degré</th> <th>Critères</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A </td> <td>0</td> <td>Égal ou inférieur au panel A</td> </tr> <tr> <td>B </td> <td>I</td> <td>Égal ou inférieur au panel B, supérieur à A</td> </tr> <tr> <td>C </td> <td>II</td> <td>Égal ou inférieur au panel C, supérieur à B</td> </tr> <tr> <td>D </td> <td>III</td> <td>Égal ou inférieur au panel D, supérieur à C</td> </tr> <tr> <td>E </td> <td>IV</td> <td>Égal ou inférieur au panel E, supérieur à D</td> </tr> <tr> <td>>E</td> <td>V</td> <td>Supérieur au panel E</td> </tr> </tbody> </table> <p>Déroulement du test :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instillation du colorant. • Réglage de la lampe à fente (par ex., agrandissements par 16 avec des oculaires x10 de marque Haag-Streit). • Cornée : soulever la paupière supérieure pour graduer la totalité de surface cornéenne. • Conjonctive : pour graduer la région temporale, le sujet regarde dans la direction nasale ; pour graduer la région nasale, le sujet regarde dans la direction temporale. • (Les conjonctives inférieure et supérieure peuvent aussi être graduées). <p>Choix des colorants : Une liste des colorants et des filtres est disponible dans le journal original. Avec la fluorescéine, la coloration doit être graduée dans les plus brefs délais après instillation, étant donné la diffusion rapide du colorant dans les tissus et l'importance de sa luminosité qui trouble les contours des points. La coloration au rose de Bengale ou vert de Lissamine persiste à des niveaux de contraste élevés et peut donc être observée dans des délais plus conséquents. Cela permet de faciliter la graduation et la prise de photographies.</p> <p>Sodium de fluorescéine 1. Instillation quantifiée de gouttes par ex., 2 µl de fluorescéine stérile à 2 % instillés dans chaque sac conjonctival à l'aide d'une micro-pipette à embout stérile. Si l'œil est très sec, il est possible que des volumes importants gênent la bonne dilution s'agissant de la fluorescence.</p> <p>2. Instillation non quantifiée— bandelettes de papier imprégnées En pratique clinique, cette méthode présente bien des avantages lorsqu'elle est appliquée ainsi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une simple goutte d'une solution saline en dose est instillée sur la bandelette imprégnée de fluorescéine. • Lorsque la goutte a saturé l'embout imprégné, l'excédant est éliminé par agitation dans un bac à déchets doté d'un couvercle à ouverture/ fermeture rapide. • La paupière inférieure droite est ensuite tirée vers le bas et la bandelette est déposée sur la conjonctive tarsale inférieure. Procéder de même pour la paupière gauche. <p>Si le volume du liquide administré est trop important, la concentration dans le film lacrymal sera trop élevée et le schéma du film lacrymal et de la coloration ne sera alors pas fluorescent.</p>		PANEL	Degré	Critères	A 	0	Égal ou inférieur au panel A	B 	I	Égal ou inférieur au panel B, supérieur à A	C 	II	Égal ou inférieur au panel C, supérieur à B	D 	III	Égal ou inférieur au panel D, supérieur à C	E 	IV	Égal ou inférieur au panel E, supérieur à D	>E	V	Supérieur au panel E
PANEL	Degré	Critères																					
A 	0	Égal ou inférieur au panel A																					
B 	I	Égal ou inférieur au panel B, supérieur à A																					
C 	II	Égal ou inférieur au panel C, supérieur à B																					
D 	III	Égal ou inférieur au panel D, supérieur à C																					
E 	IV	Égal ou inférieur au panel E, supérieur à D																					
>E	V	Supérieur au panel E																					
		Bron Evans Smith 2003																					

suite

ANNEXE 6 suite

3. Durée

Le calcul du temps de rupture du film lacrymal à la fluorescéine (FBUT) est généralement antérieur à la graduation de la coloration. Étant donné la diffusion rapide de la fluorescéine dans les tissus, les points de coloration se troublent après une courte durée. D'où l'importance d'une évaluation rapide et consécutive de la coloration, dans l'œil droit puis le gauche, afin que les schémas de la coloration observés soient tous immédiatement identifiés.

La photographie des schémas de coloration pour réaliser la graduation, le cas échéant, doit avoir lieu immédiatement après chaque instillation.

Filtre-barrière et filtre d'excitation

L'absorption maximale du sodium de fluorescéine intervient entre 465 et 490 nm et l'émission maximale entre 520 et 530 nm. Une paire de filtres a été suggérée pour la détection de la coloration à la fluorescéine avec, un filtre-barrière jaune Kodak Wratten N° 12 (transmission supérieure à 495 nm) ou un filtre orange Wratten N° 15 (transmission supérieure à 510 nm) en association avec un filtre d'excitation bleu Wratten N° 47 ou 47A. Le filtre N° 47A a montré une transmission supérieure à celle du Wratten N° 47 en termes d'absorption. L'utilisation des filtres cobalt qui équipent certaines lampes à fente est compatible avec les filtres Wratten N° 12 ou N° 15.

Si la prise de photographie requiert une luminosité supérieure, des filtres interférentiels à bande étroite peuvent être utilisés.

L'utilisation simultanée de filtres-barrière et d'excitation permet d'évaluer la cornée ainsi que la conjonctive à l'aide d'une seule coloration. Cela représente un avantage considérable dans le cadre des essais cliniques pour remplacer l'utilisation courante de deux colorants, soit la fluorescéine pour graduer la coloration de la cornée et le rose de Bengale ou le vert de Lissamine pour graduer la coloration de la conjonctive.

Désavantages de la coloration à la fluorescéine

Le schéma se trouble si la lecture tardive. Les images du schéma de la coloration sont troubles si la prise photographique des résultats de la coloration à la fluorescéine est tardive.

Rose de Bengale

L'intensité de la coloration au rose de Bengale dépend du dosage. Si la taille ou la concentration de la goutte est diminuée afin de réduire au minimum les picotements, l'importance de la coloration sera aussi réduite. L'utilisation de bandelettes imprégnées entraîne une coloration plus faible qu'avec une goutte complète de solution à 1 %. Les meilleurs résultats sont obtenus avec, par exemple, une dose de 25 µl à 1 % instillée directement dans le sac conjonctival. Le rose de Bengale entraînant des picotements, son instillation est précédée d'une anesthésie locale.

Technique d'instillation

- 1) Exemple : l'installation d'une goutte de Proxymétacaine dans le sac conjonctival est suivi, après récupération, de ;
- 2) l'instillation d'une goutte de rose de Bengale à 1,0 %. Elle est instillée sur la conjonctive bulbaire supérieure, la paupière supérieure en position rétractée et le regard du patient tourné vers le bas.
- 3) L'anesthésiant et la goutte étant tous deux susceptibles de provoquer un larmolement réflexe, le test doit être consécutif à la mesure du FBUT et au test de Schirmer. (Il est normalement possible d'établir la différence entre une coloration conjonctivale due à l'insertion du papier de Schirmer ou à un syndrome sec oculaire).

Les deux yeux peuvent être instillés de colorant avant l'étape de graduation. En effet, le schéma de coloration du premier œil coloré ne risque pas de disparaître pendant la graduation du deuxième œil coloré. L'article cité en référence apporte des conseils pour éviter les débordements des gouttes.

Visibilité

La coloration au rose de Bengale sur la conjonctive ressort bien par rapport à la sclère. Elle peut néanmoins être accentuée à l'aide d'une source lumineuse verte. La coloration de la cornée est souvent bien visible sur un iris de couleur bleue, mais peut s'avérer plus difficile à lire sur un iris de couleur marron foncé.

Phototoxicité

La photoactivation du rose de Bengale avec la lumière du soleil augmente les symptômes post-installation, en particulier dans les cas de sécheresse oculaire sévère avec une coloration importante. Il est possible de réduire la douleur consécutive à l'instillation en irrigant la surface avec une solution saline classique une fois le test terminé.

Vert de Lissamine est identique à celle du rose de Bengale, et sa tolérance est identique à celle de la fluorescéine. La visibilité et la relation effet-dose sont identiques à celles du rose de Bengale, et la propriété persistante de la coloration n'oblige pas la prise de photographies immédiatement après l'instillation. Le vert de Lissamine est disponible en bandelettes imprégnées ou sous forme d'une solution prête à l'emploi. Une goutte de 25 µl à 1 % permettra d'obtenir une coloration plus intense. Le produit étant bien toléré, le recours à un anesthésiant n'est pas nécessaire.

suite

ANNEXE 6 suite

DEROULEMENT du TEST	<p>Visibilité Comme pour le rose de Bengale, la coloration au vert de Lissamine est très visible sur la conjonctive. Sur la cornée, la coloration est bien visible en présence d'un iris bleu clair mais plus difficile à lire sur un iris de couleur marron foncé. Les colorants - qu'ils agissent du rose de Bengale et de vert de Lissamine - sont peu visibles à l'intérieur du film lacrymal. Leur présence dans le film ne constitue ainsi aucune gêne pour la lecture du schéma de coloration. De plus, les deux colorants ne diffusent pas dans la substantia propria de la conjonctive, le schéma de coloration reste en place plus longtemps.</p> <p>La visibilité de la coloration peut être accentuée à l'aide d'une source lumineuse blanche et d'un filtre-barrière rouge afin de former un schéma noir sur fond rouge. Pour cela, utiliser un filtre Hoya N° 25A, ou Kodak Wratten N° 92.</p>																									
Vidéo Internet	Non disponible																									
Matériaux	Schéma d'Oxford, lampe à fente, choix d'un colorant.																									
Normalisation	Voir ci-dessus.																									
Répétabilité	<p>Une petite étude inter et intra-observateur a été menée en 1986. Elle a été présentée mais non publiée :</p> <p>Étude intra-observateur : L'étude consistait à demander à deux ophtalmologistes de graduer une série de diapositives classiques représentant des colorations cornéennes et conjonctivales à la fluorescéine, en temps deux séparés. [remarque : cette étude ne concerne que la graduation réalisée à partir de photographies, et non directement sur les patients.]</p> <table border="1" data-bbox="292 853 1134 1055"> <tr> <td colspan="3">Intra-observateur κ pour graduer les photographies de la coloration à l'aide du schéma d'Oxford. Deux observateurs.</td> </tr> <tr> <td></td> <td align="center">Cornée</td> <td align="center">Conjonctive</td> </tr> <tr> <td align="center">Observateur 1</td> <td align="center">0,86</td> <td align="center">0,69</td> </tr> <tr> <td align="center">Observateur 2</td> <td align="center">0,65</td> <td align="center">0,83</td> </tr> </table> <p>Remarque : les valeurs sont toutes comprises entre « bon » et « excellent ».</p> <p>Étude inter-observateur : Dans cette étude, les 2 mêmes observateurs ont gradué la coloration à la fluorescéine (filtre bleu d'excitation, filtre jaune) sur 13 patients atteints de sécheresse oculaire dans un intervalle de 2 à 3 semaines.</p> <table border="1" data-bbox="292 1227 1134 1429"> <tr> <td colspan="3">Inter-observateur κ pour graduer les photographies de la coloration à l'aide du schéma d'Oxford. Deux observateurs. Fluorescéine, rose de Bengale</td> </tr> <tr> <td align="center">Observateur 1 vs 2</td> <td align="center">Cornée</td> <td align="center">Conjonctive</td> </tr> <tr> <td align="center">Fluorescéine</td> <td align="center">0,88</td> <td align="center">0,48</td> </tr> <tr> <td align="center">Rose de Bengale</td> <td align="center">0,87</td> <td align="center">0,54</td> </tr> </table> <p>Il est important que les observations faites avec les deux colorants se situent dans la catégorie « excellent » pour la cornée et « moyen » pour la conjonctive.</p>	Intra-observateur κ pour graduer les photographies de la coloration à l'aide du schéma d'Oxford. Deux observateurs.				Cornée	Conjonctive	Observateur 1	0,86	0,69	Observateur 2	0,65	0,83	Inter-observateur κ pour graduer les photographies de la coloration à l'aide du schéma d'Oxford. Deux observateurs. Fluorescéine, rose de Bengale			Observateur 1 vs 2	Cornée	Conjonctive	Fluorescéine	0,88	0,48	Rose de Bengale	0,87	0,54	Hardman Lea et al 1986 AER abstract.
Intra-observateur κ pour graduer les photographies de la coloration à l'aide du schéma d'Oxford. Deux observateurs.																										
	Cornée	Conjonctive																								
Observateur 1	0,86	0,69																								
Observateur 2	0,65	0,83																								
Inter-observateur κ pour graduer les photographies de la coloration à l'aide du schéma d'Oxford. Deux observateurs. Fluorescéine, rose de Bengale																										
Observateur 1 vs 2	Cornée	Conjonctive																								
Fluorescéine	0,88	0,48																								
Rose de Bengale	0,87	0,54																								
Problèmes liés au test	Le test dépend des schémas de reconnaissance applicables aux états de sécheresse oculaire.																									
Solutions au test	Utilisation plus diffuse pour évaluer toutes les formes de coloration de la surface oculaire en attribuant un score à la coloration de plusieurs segments de la surface oculaire et en conservant un nombre de points d'une grande densité																									

RÉFÉRENCES

Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22(7):640-50.

ANNEXE 7

DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	Mark B. Abelson et George W. Ousler III	5 novembre 2004
Relecteurs	-J Paugh	27 décembre 2007
TEST	Temps de rupture du film lacrymal (TFBUT) et : BUT (temps de rupture) et FBUT (temps de rupture à la fluorescéine)	
POUR DIAGNOSTIQUER	Stabilité du film lacrymal	
VERSION	Version I	
DESCRIPTION	Le temps de rupture du film lacrymal est défini comme l'intervalle entre le dernier clignement complet et la première apparition d'un point sec, ou cassure du film lacrymal.	Lemp 1970 Lemp 1995
ETUDE	100 sujets en bonne santé oculaire et 100 patients avec des « antécédents de sécheresse oculaire ». 5 µl de fluorescéine à 2 % ont été instillés. Moyenne des 3 lectures.	Abelson et al. 2002
DEROULEMENT du TEST [V1]	<p>La normalisation du volume instillé est importante. Johnson et Murphy (2005) ont découvert qu'une augmentation du volume de la fluorescéine instillée de 1 à 2,7 µl entraînait une augmentation du TFBUT. En revanche, une augmentation à hauteur de 7,4 µl n'était pas associée à des modifications supplémentaires.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Instiller de 1 à 5 microlitres de fluorescéine sodique à 2 % sans conservateur sur la conjonctive bulbaire sans déclencher de larmoiement reflexe à l'aide d'une micro-pipette ou d'une bande de D.E.T. (Dry Eye Test) ; 2. Demander au patient de cligner naturellement des yeux, sans forcer, et ce plusieurs fois afin de répartir la fluorescéine ; 3. De 10 à 30 secondes après l'instillation de fluorescéine, demander au patient de regarder fixement droit devant sans cligner des yeux, et ce jusqu'à nouvel ordre ; 4. Régler la lampe à fente sur agrandissement x10, garder constante l'intensité de l'éclairage de fond (cobalt bleu clair) et utiliser un filtre jaune Wratten N° 12 pour favoriser l'observation du film lacrymal sur l'ensemble de la cornée ; 5. Utiliser un chronomètre pour enregistrer le temps entre le dernier clignement complet et la première apparition d'une micelle en formation ; 6. Lorsque le TFBUT a été observé, informer le patient qu'il peut cligner librement des yeux. <p>Un certain nombre d'auteurs plaident en faveur de l'utilisation d'un filtre-barrière jaune (Kodak Wratten N° 12) pour augmenter la visibilité de la rupture du film lacrymal fluorescent. (Eliason and Maurice 1990; Cho and Brown 1993; Nichols et al. 2003; Bron et al. 2003. Johnson et al. 2005).</p>	Johnson and Murphy 2005
DEROULEMENT du TEST [V2]	2,5 µl de fluorescéine à 1 %	Vitale et al. 1994
Résultats de l'étude	Le TFBUT moyen était de 7,1 s (entre 4,7 et 11,4 s) pour les sujets témoins, et de 2,2 s (entre 0,9 et 5,2 s) pour les patients atteints de sécheresse oculaire. A partir de ces données, une valeur limite du diagnostic de sécheresse oculaire ≤ 5 s a été préconisée.	Abelson et al. 2002
Vidéo	*Lampe à fente, caméra vidéo en ligne peut servir à retranscrire le TFBUT. La capture d'images vidéo avec affichage d'un minuteur à l'écran permet de mesurer précisément le temps écoulé entre le dernier clignement complet et la première apparition d'une micelle en formation. Cela permet de constituer un support photographique pour les études cliniques	Welch et al. 2003
Vidéo Internet	Non disponible	
Matériaux	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorescéine sodique à 2 % sans conservateur, • Micro-pipette, • Ou bandelette de D.E.T., • Lampe à fente • Minuteur • Filtre Kodak Wratten N° 12. Voir les variantes ci-dessous. 	
Variations techniques	La technique d'évaluation du TFBUT souffre depuis toujours d'un manque de cohérence. Les quantités de fluorescéine sodique utilisées étaient plus ou moins variables et importantes, allant jusqu'à 50 µl. Le temps était décompté à voix haute et les instruments étaient moins sophistiqués. Ces techniques étaient à l'origine d'une variabilité des résultats.	
Normalisation	Moment de la journée [√] Température [√] Humidité [√] Vitesse de l'air [√] Éclairage[√] <ul style="list-style-type: none"> • Instructions patient, • Agrandissement à la lampe à fente • Filtre-barrière. 	

suite

ANNEXE 7 suite

Valeur diagnostique	<p>Cette version (micro-quantités de fluorescéine) : TFBUT ≤ 5 secondes = sécheresse oculaire, TFBUT > 5 secondes = normal.</p> <p>Cette version (quantités plus importantes de fluorescéine) : TFBUT ≤ 10 secondes = sécheresse oculaire, TFBUT > 10 secondes = normal.</p>	Lemp 1995 Abelson et al. 2002
Sensibilité	(vrais positifs) [72,2 %] 184/ 255 patients (valeur limite ≤ 10 s)	Vitale et al. 1994
Spécificité	(100 – faux positifs) [61,6 %] 69/ 112 sujets témoins	
Problèmes liés au test	<p>Instillation de la fluorescéine doit être réalisée avec précaution de manière à ne pas déclencher un larmolement réflexe. Des modifications du volume lacrymal peuvent provoquer une augmentation artificielle de la durée du TFBUT.</p> <p>La précision des consignes données aux patients est capitale. Si la consigne de cligner librement après la mesure du TFBUT n'est pas donnée au patient, un larmolement réflexe risque de se produire, rendant toute autre mesure impossible.</p> <p>Des volumes trop importants ou mal maîtrisés risquent également d'être à l'origine d'une augmentation artificielle du TFBUT.</p> <p>L'étude rapportée ne fait pas mention de l'âge ou du sexe des sujets, des critères diagnostiques de sécheresse oculaire, d'aucun calcul de la sensibilité ni de la spécificité pour la valeur limite. Cependant, il était possible d'établir certains rapprochements entre les courbes de répartition normale et anormale.</p>	Abelson et al. 2002
Glossaire	TFBUT = Temps de rupture du film lacrymal (Tear film break-up time) : BUT = Temps de rupture (Break-up time) et FBUT = Temps de rupture à la fluorescéine (Fluorescein break-up time)	

RÉFÉRENCES

- Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506,Part B:1121-1125.
- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.
- Cho P, Brown B. Review of the tear break-up time and a closer look at the tear break-up time of Hong Kong Chinese. *Optom Vis Sci* 1993;70(1):30-8.
- Craig JP, Blades K, et al. (1995). Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 15(6):569-74.
- Eliason AJ, Maurice DM. Staining of the conjunctiva and conjunctival tear film. *Br J Ophthalmol* 1990;74:519-22.
- Farrell J, Grierson DJ, et al. (1992). A classification for dry eyes following comparison of tear thinning time with Schirmer tear test. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 70(3):357-60.
- Johnson ME, Murphy PJ. The effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TBUT measurements. *Cornea* 2005;24:811-7.
- Lemp MA, Dohlman CH, Holly FJ. Corneal desiccation despite normal tear volume. *Ann Ophthalmol* 1970;284:258-261.
- Lemp MA. Report of National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-232.
- Madden RK, Paugh JR, et al. (1994). Comparative study of two non-invasive tear film stability techniques. *Curr Eye Res* 13(4):263-9.
- Marquardt R, Stodtmeiser R, Christ T. Modification of tear film break-up time test for increased reliability. In: Holly FJ, ed. *The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Texas: Dry Eye Institute, 1986:57-63.
- Mengher LS, Pandher KS, et al. (1986). Non-invasive tear film break-up time: sensitivity and specificity. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 64(4):441-4.
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85.
- Pflugfelder SC, Tseng SC, et al. (1998). Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 17(1):38-56.
- Vitali C, Moutsopoulos HM, et al. (1994). The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 53(10):637-47.
- Welch D, Ousler G. An approach to a more standardized method of evaluating tear film break-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 2485/B324.

ANNEXE 8

DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	A.J.Bron	19 octobre 2004
TEST	Test de Schirmer 1 – sans anesthésie	
POUR DIAGNOSTIQUER	Syndrome sec oculaire	RÉFÉRENCES
VERSION	[V1]	
DESCRIPTION	Calcul du flux lacrymal par stimulation réflexe en insérant un filtre papier dans le sac conjonctival.	
NATURE de L'ETUDE	Valeur diagnostique du test Schirmer 1, coloration au rose de Bengale et test sur la concentration en lysozymes dans la composition lacrymale dans le syndrome sec. Sujets témoins : 550 Âgés de 20 à 74 ans M=F par tranche de 5 ans Syndrome sec : 43 F32 ; M11	
DEROULEMENT du TEST	Test de Schirmer 1 : Œil non-anesthésié Bandelettes papier de Schirmer Insertion des bandelettes du test de Schirmer sur le bord inférieur de la paupière, à mi-chemin entre la partie centrale et le tiers extérieur (estimation). Fermeture de l'œil (supposition). Lecture au bout de 5 minutes [Pas d'autres détails]	van Bijsterveld 1969
RESULTATS de L'ETUDE	Schirmer 1 : Avec une valeur limite $\leq 5,5$ mm la probabilité d'une classification erronée était de 15 % pour les patients et de 17 % pour les sujets témoins. Pas de différences significatives entre les hommes et les femmes pour chaque tranche d'âge de 5 ans, mais une décroissance de la valeur au test de Schirmer avec l'âge. Remarque : chez 107 sujets témoins, la mesure du taux d'humification était > 30 mm	
Vidéo	Non disponible	
Matériaux	• Papiers de Schirmer (5x35 mm Whatman N°1)	
Normalisation	Moment de la journée [√] Température [√] Humidité [√] Vitesse de l'air [√] Éclairage [√]. Facteurs supposés avoir une influence.	
Variations techniques	• Papiers gradués et teintés (Eagle Vision - bleu) • Papier conditionné dans un emballage hermétique afin de réduire l'évaporation.	Esquivel et Holly
Sensibilité	Différences entre les patients (syndrome sec) et les sujets témoins : (vrais positifs) [85 %] $\leq 5,5$ mm comme valeur limite	van Bijsterveld 1969
Spécificité	(100 – faux positifs) [83 %] $\leq 5,5$ mm comme valeur limite	van Bijsterveld 1969
Problèmes liés au test	Les détails complets du test de Schirmer ne sont pas mentionnés dans cet article. Les données relatives aux deux yeux ont été groupées pour analyse, pour l'ensemble des mesures (rose de Bengale et lysozymes inclus)	
Glossaire	'syndrome sec' = kératoconjonctivite sèche = sécheresse oculaire. Dans cet étude, cela correspond probablement à une sécheresse oculaire aquo-déficiente.	

RÉFÉRENCE

van Bijsterveld OP (1969). Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 82:10-14

Holly FJ, Esquivel ED. Lacrimation kinetics as determined by a novel technique, in Holly FJ (ed). *The preocular tear film*. Lubbock TX, Lubbock Dry Eye Institute, 1986, pp 76-88

ANNEXE 9

DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	Michael A. Lemp	16 octobre 2004 ; 15 mars 2006
TEST	Osmolarité lacrymale	
POUR DIAGNOSTIQUER	Test global de la sécheresse oculaire	Sullivan 2004
VERSION du TEST	Mesure de la pression osmotique indépendamment du volume lacrymal avec OcuSense (OcuSense Volume Independent Tear Osmometer)	
DESCRIPTION	Ce test sous forme de « laboratoire intégré » est basé sur l'utilisation combinée d'informations sur l'impédance et de mathématiques complexes pour définir l'osmolarité du film lacrymal. A l'aide d'une micropipette classique, un petit nanolitre d'échantillon lacrymal est prélevé et transféré automatiquement sur une puce électronique. Une mesure précise s'affiche quelques secondes après le transfert.	
DEROULEMENT du TEST	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fixer la micro-puce en place 2. Toucher l'embout inférieur à l'aide d'une micro-pipette 3. Prélever quelques nanolitres à l'aide de la pipette 4. Placer l'échantillon dans la machine 5. Lire l'osmolarité 	
Vidéo Internet	Disponible : [Non]	
Matériaux	<ul style="list-style-type: none"> • microcapillaire type lambda 1 • micro-puce • Produits tous deux disponibles auprès de OcuSense 	
Normalisation	Moment de la journée [√] Température [√] Humidité [√] Vitesse de l'air [√] Éclairage[√] Facteurs supposés avoir une influence Autre : [Éviter le larmoiement reflexe] White et al. ont montré que l'utilisation d'une lampe à fente entraîne une augmentation de 7 mOsm/kg de la valeur de l'osmolarité liée au déclenchement d'un larmoiement réflexe. Il n'est pas conseillé de procéder à une stimulation excessive lors du prélèvement. Les larmes issues d'un larmoiement réflexe possèdent une osmolarité plus faible (≈ 5 %, Nelson, 1986) que les larmes basales.	White et al. 1993 Nelson et al. 1986
Répétabilité	Accord intra-observateur. [] Accord inter-observateur. [< 2,6 % 1er prototype]	Sullivan B 2004
Sensibilité	(vrais positifs) [projection de 94 %] ≥ 318 mOsm : -prévisionnel	Sullivan B 2004
Spécificité	(100 - faux positifs) [projection de 84 %]	Sullivan B 2004
Problèmes liés au test	Disponibilité limitée	
Solutions au test	Développement commercial	
PERSPECTIVES	C'est un test haut débit pouvant être réalisé par un technicien, et dont le code d'identification actuel est classé sous « autres ».	

RÉFÉRENCES

Farris RL. Tear osmolarity—a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 350:495-503, 1994

Nelson JD, Wright JC. Tear film osmolality determination: an evaluation of potential errors in measurement. *Curr Eye Res* Sep;5(9):677-81, 1986

Sullivan B, et al. 4th International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film & Ocular Surface and Dry Eye Syndromes, 11/20/04

White KM, Benjamin WJ, Hill RM. Human basic tear fluid osmolality. I. Importance of sample collection strategy. *Acta Ophthalmol* (Copenh) Aug;71(4):524-9, 1993

ANNEXE 10

DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	Mark Willcox	10 janvier 2006
TEST	Rayon du ménisque de larmes, hauteur et zone transversale	
POUR DIAGNOSTIQUER	Insuffisance lacrymale aqueuse (ATD)	RÉFÉRENCES
VERSION	[V 1] Méniscométrie	Yokoi Komuro 2004
DESCRIPTION	Système de projection rotatif équipé d'une cible, comprenant des bandelettes noires et blanches, projetée sur la partie centrale inférieure du ménisque du film lacrymal. Les images sont enregistrées et transférées vers un ordinateur afin de calculer le rayon de la courbure	
DEROULEMENT du TEST	<ol style="list-style-type: none"> 1. Le sujet est assis devant une lampe à fente 2. Un système de projection rotatif équipé d'une cible comprenant des bandelettes noires et blanches (4 noires et 5 blanches, de 4mm de large chacune), est introduit dans l'axe coaxial à l'aide d'un miroir semi-argenté. 3. Enregistrement des images du ménisque de larmes (d'un œil ou des deux) à l'aide d'une caméra numérique 4. Transfert des images vers un ordinateur et analyse par un logiciel afin de calculer le rayon de courbure du ménisque en appliquant la formule du miroir concave 	
Vidéo Internet	Non disponible	
Matériaux	<ul style="list-style-type: none"> • Lampe à fente • Système de projection rotatif (voir ci-dessus) équipé d'un miroir semi-argenté • Caméra numérique et téléviseur • Ordinateur et logiciel • Imprimante couleur 	Oguz et al. 2000
Variations techniques	Différentes méthodes ont été publiées dont : <ol style="list-style-type: none"> 1. Utilisation d'un rayon de hauteur variable sur la lampe à fente 2. Mesure et graduation de l'intégrité du ménisque à l'aide d'une lampe à fente 3. Utilisation d'un biomicroscope vidéo lampe à fente sans projection de bandelettes 4. Mesure après instillation de la fluorescéine 	Nichols et al. 2004a Cermak et al. 2003 Glasson et al. 2003 Farrell et al. 2003 Oguz et al. 2000
Normalisation	Facteurs supposés avoir une influence : Moment de la journée [√] Température [√] Humidité [√] Vitesse de l'air [√] Éclairage [√]	
Répétabilité	Accord intra-observateur. [Non-enregistré pour V1 - mais faible pour le système de Nichols et al.]	
Sensibilité	Hauteur du ménisque de larmes : valeur limite : < 0,18 mm (vrais positifs) technique de Farrell et al. = [72,8 %]	Farrell et al. 2003
Spécificité	(100 - faux positifs) technique de Farrell = [66,6 %]	
Sensibilité	Hauteur du ménisque de larmes : Petit volume de fluorescéine : valeur limite < 0,35 mm (vrais positifs) Mainstone et al. = [93,3 %]	Mainstone et al. 1996
Spécificité	(100 - faux positifs) Mainstone et al. = [66,7 %]	
Autres statistiques	Pour V1 - hauteur du ménisque significativement inférieure chez les sujets atteints de sécheresse oculaire. L'occlusion des points lacrymaux a entraîné une augmentation significative de la hauteur du ménisque. Corrélation significative entre la hauteur du ménisque et le test de Schirmer Cermak et al. : hauteur du ménisque significativement inférieure chez les sujets féminins insensibles aux androgènes qui présentaient des yeux secs Farrell et al. : diminution significative chez les sujets atteints de sécheresse oculaire comparée au sujets témoins, diminution significative chez les sujets atteints de sécheresse oculaire avec occlusion des points lacrymaux Corrélations entre la courbe et la hauteur du ménisque avec ou sans fluorescéine Diminution de la hauteur de larmes et de la surface chez les sujets intolérants aux lentilles de contact, comparée aux sujets tolérants Nichols et al. (2004b) ont démontré le manque de corrélation entre la hauteur de ménisque de larmes et les symptômes de sécheresse oculaire.	Yokoi and Komuro 2004 Cermak et al. 2003 Farrell et al. 2003 Oguz et al. 2000 Glasson et al. 2003 Nichols et al. 2004b
Problèmes liés au test	Maintien du sujet en position et utilisation d'équipements spéciaux	
Perspectives	Adapter la méthode V1 pour une large utilisation	

suite

RÉFÉRENCES

- Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. 2003. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomium gland and ocular surface. *Cornea* 22:516-521
- Farrell J, Patel S, Grierson DG, Sturrock RD. 2003. A clinical procedure to predict the value of temporary occlusion therapy in keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalm Physiol Opt* 23:1-8
- Glasson MJ, Stapleton F, Keay L, et al. 2003. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:5116-5124
- Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. 1996. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 15:653-661
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. 2004a. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 23:272-285
- Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. 2004b. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 23:762-770.
- Oguz H, Yokoi N, Kinoshita S. 2000. The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. *Cornea* 19:497-500
- Yokoi N & Komuro A. 2004. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 78:399-407

ANNEXE 11

DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	Eiki Goto, MD	15 mars 2006
TEST	Interférométrie de la couche lipidique du film lacrymal	
POUR DIAGNOSTIQUER	Sécheresse oculaire liée à une insuffisance lacrymale aqueuse (ATD) ou une insuffisance lipidique lacrymale précornéenne	RÉFÉRENCES
VERSION	[V6]	Goto et al. 2003
DESCRIPTION	Observation de la couche lipidique lacrymale superficielle à l'aide d'un appareil photo capable de capturer les interférences lacrymales. Les images d'interférence sont graduées pour déterminer la sévérité de la sécheresse oculaire ou analysées pour quantifier l'épaisseur de la couche lipidique.	Korb et Greiner 1994 ; King-Smith et al. 1999 ; Yokoi et al. 1996 ; Mathers et al. 1997 ; Goto et al. 2003
DEROULEMENT du TEST	<ol style="list-style-type: none"> 1. Le sujet est assis confortablement devant l'appareil photo destiné à capturer les interférences lacrymales, la tête reposant sur le support prévu pour le menton. 2. Le clignement normal des yeux est observé sur les images d'interférence. 3. Après quelques secondes, pendant lesquelles le patient cligne normalement des yeux, l'image d'interférence se stabilise et est capturée. 4. L'épaisseur de la couche lipidique est calculée à l'aide d'un tableau de comparaison des couleurs (Korb and Greiner). 5. La quantité des images d'interférence sont partiellement graduées en fonction du schéma et de la couleur. (Yokoi et al.) 6. Dans une analyse cinétique, les images d'interférence sont enregistrées sur une vidéo pendant une durée correspondant à plusieurs intervalles de 30 secondes entre les clignements naturels. Dans un intervalle entre les clignements représentatif, le temps nécessaire à répartition des lipides, soit entre l'ouverture de l'œil et l'immobilisation des lipides, est calculé. (Goto et Tseng) 7. S'il est nécessaire de réaliser une analyse d'image, celle-ci est effectuée selon le profil des couleurs de l'image d'interférence fixe qui a été capturée. La quantification de l'épaisseur de la couche lipidique est quant à elle réalisée selon l'organigramme du système des couleurs. (Goto et al.) 	Doane 1989 ; Korb et Greiner 1994 ; Yokoi et al. 1996 ; Goto et Tseng 2003 Goto et al. 2003 Korb et al. 2005
Vidéo Internet	Non disponible	
Matériaux	<ul style="list-style-type: none"> • Appareil photo capable de capturer les interférences lacrymales (DR-1, Kowa, Nagoya, Japon), appareil photo du Dr. Korb, appareil photo du Dr. Doane ou Tearscope (Keeler, Windsor) • Imprimante numérique • PC (si possible) pour la capture des images 	Yokoi et al. 1996 Goto et Tseng 2003
Normalisation	Moment de la journée [√] Température [√] Humidité [√] Vitesse de l'air [√] Éclairage [√] Autre : [clignement √]. Facteurs supposés avoir une influence	
Variations techniques	<p>V1, Observation des images d'interférence de la couche lipidique à l'aide de dispositifs tels que le Tearscope.</p> <p>V2, Calcul de l'épaisseur de la couche lipidique à l'aide d'une méthode de comparaison des couleurs.</p> <p>V3, Capture des images par microscopie spéculaire modifiée et graduation des images pour déterminer la sévérité de la sécheresse oculaire dans le syndrome de Sjögren.</p> <p>V4, Complexité Appareil photo capable de capturer les interférences (DR-1, Kowa, Japon) et graduation des images pour déterminer la sévérité de la sécheresse oculaire.</p> <p>V5, Analyse cinétique des images d'interférence à l'aide d'un DR-1 pour mesurer le temps nécessaire à répartition des lipides.</p> <p>V6, Quantification de l'épaisseur de la couche lipidique précornéenne à l'aide d'un système colorimétrique intégré dans le DR-1.</p> <p>V7, Traitement de la topographie de l'épaisseur de la couche lipidique.</p> <p>* Les schémas de l'interférence lacrymale sur les lentilles de contact ont également été évalués par Guillon et Maruyama.</p>	Guillon 1992 Korb et Greiner 1994 Danjo et Hamano 1995 Yokoi et al. 1996 Tiffany et al. 2001 Goto et Tseng 2003 Goto et al. 2003 Goto et al. 2004 Maruyama et al. 2004
Valeur diagnostique	Voir références 4 et 5.	
Répétabilité	Accord intra-observateur. [+], V4 sur la graduation et V5 sur la graduation et l'analyse cinétique Accord inter-observateur. [-]	Yokoi et al. 1996 Yokoi et al. 1999 Yokoi et al. 1996 ; Yokoi et al. 1999 ; Goto et Tseng 2003 ; Goto et Tseng 2003

suite

ANNEXE 11 suite

Problèmes liés au test	<ul style="list-style-type: none"> a. L'intensité des couleurs des images d'interférence dépend des indices de réfraction des couches lipidique lacrymale et aqueuse, ainsi que de l'angle spéculaire. b. Les images d'interférence dépendent de la manière de cligner des yeux. Il est par conséquent important que le sujet cligne naturellement des yeux lors de l'enregistrement de l'état non-invasif de la couche lipidique. c. L'interférométrie n'a pas permis de déterminer la qualité lipidique. d. Manque de corrélation parfois observé entre la sécrétion des glandes de Meibomius au niveau du bord de la paupière et l'épaisseur de la couche lipidique précornéenne (constitue un phénomène, et non un problème lié au test) 	<p>Goto et al. 2003 King-Smith et al. 1999</p> <p>Tiffany 1986</p>
Solutions au test	<ul style="list-style-type: none"> a. Développement supplémentaire de l'analyse d'image pour la quantification de l'épaisseur lipidique. 	
PERSPECTIVES	<ul style="list-style-type: none"> a. Déterminer une valeur limite pour le diagnostic d'une atteinte des glandes de Meibomius (MGB), et d'une insuffisance lacrymale aqueuse (ATD). b. Intégrer le diagnostic d'une atteinte des glandes de Meibomius au diagnostic des yeux secs par évaporation ou d'insuffisance lipidique précornéenne. c. Analyser les images à partir d'images d'interférence brutes et quantification de l'épaisseur de la couche lipidique sous forme d'une cartographie. Utilité d'un indice cartographique, dans le domaine clinique, pour établir des comparaisons et des statistiques. 	
Glossaire	ATD = Yeux secs aquo-déficients (Aqueous tear deficient dry eye)	

RÉFÉRENCES

- Danjo Y, Hamano T. Observation of precorneal tear film in patients with Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:501-5
- Doane MG. An instrument for in vivo tear film interferometry. *Optom Vis Sci* 1989; 66: 383-8
- Goto E, Dogru M, Kojima T, Tsubota K. Computer-synthesis of an interference color chart of human tear lipid layer by a colorimetric approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4693-7
- Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80
- Goto E, Tseng SC. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1897-905
- Goto E, Dogru M, Kojima T, et al. Color mapping of tear lipid layer thickness distribution from the image analysis in DR-1 tear lipid layer interference images (ARVO abstract). ARVO 2004:www.arvo.org
- Guillon JP. Tear film photography and contact lens wear. *J Br Contact Lens Assoc* 1982;5:84-7
- King-Smith PE, Fink BA, Fogt N. Three interferometric methods for measuring the thickness of layers of the tear film. *Optom Vis Sci* 1999;76:19-32
- Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:293-8
- Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2005; 82: 594-601
- Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Assessment of the tear film with tandem scanning confocal microscopy. *Cornea* 1997;16:162-8
- Maruyama K, Yokoi N, Takamata A, Kinoshita S. Effect of environmental conditions on tear dynamics in soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(8):2563-8
- Tiffany JM. Refractive index of meibomian and other lipids. *Curr Eye Res* 1986;5:887-9
- Tiffany JM, Bron AJ, Grande EF, Gouveia SM. Meniscometry using the Tearscope-plus (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42, s37
- 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
- Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9

ANNEXE 12

DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	Murat Dogru	24 octobre 2004
TEST	Système d'analyse de la stabilité lacrymale (TSAS)	
POUR DIAGNOSTIQUER	Test utilisé pour diagnostiquer – Instabilité lacrymale Références :	Kojima 2004 Goto 2004a,b
VERSION	[TMS-2N]	Kojima 2004
DESCRIPTION	Test non-invasif et objectif de l'analyse de la stabilité du film lacrymal	
Étude	Comparer la sensibilité et spécificité du TSAS avec le BUT (à partir d'une analyse à la lampe à fente avec fluorescéine). 48 volontaires ne présentant aucune affection oculaire, et n'ayant pas d'opération chirurgicale ou de prise de médicaments programmées pendant la durée de l'étude (1 an), ont été recrutés. Voir ci-dessus.	Goto 2004a
DEROULEMENT du TEST	Le sujet est assis devant l'unité de type TMS-2N servant à établir la topographie cornéenne. Le sujet reçoit l'ordre de ne pas cligner des yeux pendant 10 secondes à partir du début du test. Toutes les secondes, le dispositif capture automatiquement le topogramme cornéen pendant 11 secondes consécutives, et affiche les courbes SRI, SAI et BUT sur un graphique de temps.	
Résultats de l'étude	Voir étude ci-dessus. 42,5 % (34 yeux) des 80 yeux des volontaires étudiés présentaient un BUT normal et 57,5 % présentaient un BUT anormal. Sur la base des symptômes de sécheresse oculaire des sujets tels que douleur, sécheresse etc., la sensibilité et la spécificité du BUT étaient de 75 % et 60 % respectivement. Sur les 34 yeux présentant un BUT normal, 11 (32,35 %) avaient un TMS BUT anormal. 9 de ces yeux (81,8 %) appartenaient à des sujets qui présentaient des symptômes de sécheresse oculaire, déterminés par leurs réponses aux questionnaires. D'un point de vue symptomatologique, la sensibilité et la spécificité du TMS BUT étaient de 97,5 % et 62,5 % respectivement. La différence de sensibilité entre SLE BUT et TMS BUT était significative, contrairement à la différence de spécificité.	
Vidéo Internet	Non disponible	
Matériaux	Unité de type TMS-2N servant à établir la topographie cornéenne Logiciel de TSAS (Tomey Inc)	
Normalisation	Moment de la journée [√] Température [√] Humidité [√] Vitesse de l'air [√] Éclairage [√]. Facteurs supposés avoir une influence	
Sensibilité	(vrais positifs) [97,5 %]	Goto 2004a
Spécificité	(100 - faux positifs) [62,5 %]	
Problèmes liés au test	Bien que le test semble prometteur en termes de méthode d'analyse non-invasive de la stabilité du film lacrymal, il n'est pas encore clairement établi que le test permette d'évaluer la stabilité lacrymale grâce à la couche lipidique ou aux modifications globales du film lacrymal. Seule une étude compare le test avec la méthode de mesure invasive du BUT avec de la fluorescéine. Les valeurs normales de ce test ainsi que les limites d'âge restent encore à déterminer sur un large groupe de sujets. Des études comparatives avec d'autres tests invasifs et non-invasifs de la stabilité lacrymale n'ont pas encore été réalisées. Nécessité de posséder un dispositif servant à établir la topographie cornéenne plus le logiciel, rendant le coût bien supérieur au test du BUT à la fluorescéine.	
Solutions au test	Les études citées ci-dessus vont préparer ce test pour l'utilisation clinique à grande échelle.	
Perspectives	Le dispositif est en voie d'amélioration avec l'ajout de nouveaux paramètres tels que la surface du BUT. Pour l'analyse dynamique des fonctions lacrymales dans la sécheresse oculaire et les troubles de la surface oculaire, il est fort à penser que ce nouveau système jouera à l'avenir un rôle majeur.	
Glossaire	TSAS : Système d'analyses de la stabilité du film lacrymal (Tear Stability Analyses System)	

RÉFÉRENCES

- Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. Tear Film Stability Analysis System: Introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 2004a Nov;23(8):S65-S70
- Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. Evaluation of the tear film stability after laser in situ keratomileusis using the tear film stability analysis system. *Am J Ophthalmol* 2004b Jan;137(1):116-20
- Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 May;45(5):1369-74

ANNEXE 13

DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	John M. Tiffany	12 novembre 2004
TEST	MEIBOMETRIE	
POUR DIAGNOSTIQUER	Dysfonction des glandes de Meibomius – (MGD)	
VERSION du TEST	[V1]	Komuro et al. 2002
DESCRIPTION	L'empreinte des lipides présents sur le bord inférieur central de la paupière est prélevée à l'aide d'un adhésif plastique et lue par densitométrie optique. Cela permet d'obtenir une mesure indirecte du niveau des lipides de glandes de Meibomius à l'état stable.	
DEROULEMENT du TEST	<ol style="list-style-type: none"> 1. Le sujet est assis, la tête reposant confortablement sur le support prévu à cet effet sur la lampe à fente. 2. Les yeux tournés vers le haut, la paupière inférieure droite est légèrement tirée vers le bas sans exercer de pression sur la zone tarsale. 3. Application d'un morceau d'adhésif plastique classique - maintenu par un poussoir ou un support de sonde ultrasonographique - sur le tiers central du bord de la paupière retournée, avec une pression exercée de 0 mmHg. 4. L'adhésif est séché à l'air libre pendant 3 minutes pour permettre aux larmes de s'évaporer, le cas échéant. 5. L'augmentation de la transparence induite par l'empreinte lipidique est lue au moyen d'un laser mesurant les lipides des glandes de Meibomius (meibomètre). 6. Le calcul de la quantité de lipides (exprimée arbitrairement en unités de densité optique) correspond à C-B, où C représente la quantité lue, et B représente la quantité lue sur l'adhésif immaculé (fond). 	Komuro et al. 2002
Vidéo	Non disponible.	
Matériaux	<ul style="list-style-type: none"> • Adhésif plastique : 8 mm de large (Courage et Khazaka, Cologne) • Poussoir pour maintenir l'adhésif : (support de sonde ultrasonographique de type NIDEK par exemple). • Laser mesurant les lipides des glandes de Meibomius (Laser meibometer). Taille de la fenêtre (2,5 x 5,0 mm2) 	
Normalisation	Moment de la journée [x] La quantité est la plus importante dans l'heure qui suit le réveil, et se maintient ensuite à un niveau quasiment constant tout au long de la journée.	
Variations techniques	<p>Dans la version originale, [V2] la densité optique était lue à l'aide d'un sébomètre de type Courage et Khazaka. Un point de lecture était prélevé au centre de l'empreinte.</p> <p>D'autres méthodes existent où l'empreinte est numérisée et l'augmentation de la transparence est intégrée sur la longueur de l'empreinte. La pince servant à maintenir le ruban adhésif peut-être fixée avec de la cire, de la pâte à modeler ou des pastilles adhésives (type patafix) à l'extrémité d'une fine tige de bois (un pic à brochette en bois par exemple) et maintenue bien droite par une boule de cire jusqu'à la plaque de montage de l'ultrasonographe ; cela permet de n'exercer aucune pression sur la paupière.</p> <p>Une fois l'empreinte prélevée, le ruban est ouvert et fixé à une surface très réfléchissante (miroir ou métal poli) pour être numérisé.</p>	<p>Chew et al. 1993a,b</p> <p>Yokoi et al. 1999</p>
Problèmes liés au test	<ol style="list-style-type: none"> a. Chez les sujets témoins, l'empreinte lipidique est uniforme et les résultats peuvent être extrapolés à l'ensemble de la longueur de la paupière. En cas d'un dysfonctionnement des glandes de Meibomius, il se peut que l'obstruction de la glande focale ne soit pas totalement représentative de l'ensemble du tableau. b. Il est nécessaire d'avoir recours à des étalonnages et suppositions pour convertir les données de lecture obtenues par densitométrie en valeurs équivalentes pour les lipides des glandes de Meibomius. 	
Solutions au test	<ol style="list-style-type: none"> a. La mesure doit être prise sur l'ensemble de la longueur de la paupière inférieure afin de refléter les variations de la dysfonction des glandes de Meibomius. b. Le recours à la numérisation offre deux possibilités de lecture : moyenne comprenant les zones atteintes d'un dysfonctionnement des glandes, ou sélective comprenant une zone déterminée de l'empreinte complète. Pour cela, il est nécessaire d'intégrer respectivement soit la plus grande surface possible de l'empreinte, soit une surface transversale très étroite. 	
Perspectives	<ol style="list-style-type: none"> a. Développer un système pour intégrer les lipides sur la longueur totale de la paupière. b. Déterminer une valeur limite pour le diagnostic d'une atteinte des glandes de Meibomius (MGB). c. Intégrer le diagnostic d'une atteinte des glandes de Meibomius au diagnostic des yeux secs par évaporation. 	
Glossaire	MGD : Dysfonction des glandes de Meibomius (Meibomian gland dysfunction)	

RÉFÉRENCES

- Chew CKS, Jansweijer C, Tiffany JM, et al. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. *Curr Eye Res* 1993a;12:247-254
- Chew CKS, Hykin PG, Jansweijer C, et al. The casual level of meibomian lipids in humans. *Current Eye Research* 1993b;12:255-259
- Komuro A, Yokoi N, Kinoshita S, et al. Assessment of meibomian gland function by a newly developed laser meibometer. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:517-520
- Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, et al. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-729

ANNEXE 14

DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	Gary N. Foulks	19 octobre 04
TEST	MEIBOGRAPHIE/ MEIBOSCOPIE	RÉFÉRENCES
POUR DIAGNOSTIQUER	Morphologie, densité et retrait des glandes de Meibomius. Diagnostic de dysfonction des glandes de Meibomius (MGD)	Robin et al. 1985 Jester et al. 1982
VERSION	[V1]	<i>référence 1 ci-dessus</i>
DESCRIPTION	La radioscopie des glandes de Meibomius ou meiboscopie est la visualisation de la glande de Meibomius par une transillumination de la paupière. La radiographie des glandes de Meibomius ou meibographie implique des supports photographiques	Mathers et al. 1994
DEROULEMENT du TEST	Meiboscopie : La version de base utilise une lumière blanche provenant d'un transilluminateur type Finoff II convient de l'appliquer sur la partie cutanée de la paupière retournée et d'observer la surface conjonctivale, la présence et morphologie des glandes, et de quantifier la perte glandulaire ou « retrait ». La meibographie est le support photographique d'une image de la glande exposée à un éclairage tel que celui de la transillumination. A ce sujet, il est possible d'utiliser la photographie infrarouge ou la vidéophotographie.	
Vidéo Internet	Non disponible	
Matériaux	<ul style="list-style-type: none"> • Source lumineuse type Finoff, biomicroscope à lampe à fente • (variation : source et capteur lumineux infrarouges ; vidéographie) 	
Variations techniques	1) photographie infrarouge 2) vidéographie Variations des systèmes de mesure.	Pflugfelder 1998 Shimazaki 1998 Yokoi 2007
Normalisation	Éclairage [√]	
Valeur diagnostique	Cette version : [x] Test d'une grande fiabilité sur les patients atteints d'une dysplasie ectodermique Autre version : []	Kaercher et al. 2004
Autres statistiques	La valeur la plus haute détermine la présence ou l'absence des glandes. Les variations morphologiques, bien qu'intéressantes, sont plus difficilement quantifiables.	
Problèmes liés au test	La limite réside dans la nature subjective de l'observation.	
Solutions au test	Une amélioration pourrait être apportée par des photographies standardisées servant de référence.	
Perspectives	Amélioration des supports photographiques.	
Glossaire	MGD : Dysfonction des glandes de Meibomius (Meibomian gland dysfunction)	

RÉFÉRENCES

Kaercher R. Ocular symptoms and signs in patients with ectodermal dysplasia syndromes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;495-500

Jester JV, Rife L, Luttrull JK, et al. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:660-7

Mathers WD, Daley T, Verdick R. Video imaging of the meibomian gland. *Arch Ophthalmol* 1994;112:448-9

Pflugfelder SC, Tseng SC, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17(1):38-56

Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 1985;92:1423-6

Shimazaki J, Goto E, et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105(8):1485-8

Yokoi N, Komuro A, Yamada H, et al. A newly developed video-meibography system featuring a newly designed probe. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51: 53-6

ANNEXE 15

DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	Kazuo Tsubota	14 décembre 2004
TEST	Technique de prélèvements cytologiques par brossage	
POUR DIAGNOSTIQUER	Un ensemble de maladies de la surface oculaire	RÉFÉRENCES
VERSION	[1]	
DESCRIPTION	La cytologie par brossage est une technique qui permet de recueillir des échantillons d'épithélium conjonctival sur le patient, dans le un cadre clinique. Cette méthode est différente de la cytologie d'impression dans la mesure où la cytologie par brossage permet d'obtenir simultanément des cellules basales et superficielles.	Tsubota 1990 (a) Tsubota 1990 (b) Tsubota, 1991 Fukagawa 1993 Fujihara 1997 Miyoshi 2001 Takano 2004
DEROULEMENT du TEST	La cytologie par brossage de la conjonctive est modérément invasive et permet néanmoins de fournir un aperçu satisfaisant de la surface de l'œil permettant d'évaluer un grand nombre d'affections conjonctivales.	
Vidéo	Non disponible	
Matériaux	<ul style="list-style-type: none"> • Petite brosse (Teikokuzouki Pty. Ltd., Japon), • Solution tamponnée de Hank, • Filtre millipore (Millipore Corp., Bedford, Massachusetts) 	
Normalisation	La pression exercée sur la conjonctive avec la brosse doit être modérée.	
Valeur diagnostique	Cette version est utile pour évaluer : 1) métaplasie squameuse, 2) détection des cellules inflammatoires, 3) expression de certains marqueurs de surface au niveau de l'épithélium de la surface oculaire.	Tsubota 1990 (b)
Problèmes liés au test	L'intervention est considérée comme légèrement invasive puisqu'elle consiste à prélever des cellules de la surface oculaire	
Solutions au test	Utiliser une brosse très douce (ne pas utiliser de brosse dure)	
Perspectives	La cytologie par brossage permettant de recueillir plus de 100 000 cellules, elle est considérée comme une bonne technique pour visualiser l'expression moléculaire de chaque cellule. C'est pourquoi cette technique, associée à la cytométrie de flux permet d'apporter des informations détaillées sur les événements qui surviennent à la surface oculaire au niveau cellulaire.	

RÉFÉRENCES

- Fukagawa K, Shimmura S, Shimazaki J, et al. Histological evaluation of brush cytology of rabbit conjunctiva. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1993;97:1173-8. Japanese
- Fujihara T, Takeuchi T, Saito K, et al. Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique. *Diagn Cytopathol* 1997;17:456-60
- Miyoshi T, Fukagawa K, Shimmura S, et al. Interleukin-8 concentrations in conjunctival epithelium brush cytology samples correlate with neutrophil, eosinophil infiltration, and corneal damage. *Cornea* 2001;20:743-7
- Takano Y, Fukagawa K, Dogru M, et al. Inflammatory cells in brush cytology samples correlate with the severity of corneal lesions in atopic keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1504-5
- Tsubota K, Ugajin S, Hasegawa T, Kajiwara K. Brush cytology for the evaluation of dry-eye. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1990 a ;94:224-30. Japanese
- Tsubota K, Kajiwara K, Ugajin S, Hasegawa T. Conjunctival brush cytology. *Acta Cytol* 1990 b;34:233-5
- Tsubota K, Takamura E, Hasegawa T, Kobayashi T. Detection by brush cytology of mast cells and eosinophils in allergic and vernal conjunctivitis. *Cornea* 1991;10:525-31

ANNEXE 16

DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	Christophe Baudouin	7 novembre 2004
TEST	Cytométrie de flux dans la cytologie d'impression	
POUR DIAGNOSTIQUER	Inflammation conjonctivale / apoptose	RÉFÉRENCES
VERSION du TEST	[V 1] [V2] Également disponible : Cytologie par brossage pour prélèvement cellulaire avant la cytométrie de flux (Fujihara et al., 1997).	Baudouin et al. 1997 Fujihara et al. 1997
DESCRIPTION	Cette technique est dotée d'une haute sensibilité et spécificité s'agissant de l'analyse de tous les marqueurs des cellules épithéliales de la conjonctive, ou l'identification des cellules inflammatoires et calciformes. Expression des HLA-DR normalement absente ou faible. Sur-expression importante en cas d'inflammation de la surface oculaire	
NATURE de L'ETUDE	Technique particulièrement importante dans la sécheresse et l'allergie oculaires, et dans l'évaluation des gouttes ophtalmiques dans le traitement des glaucomes.	Brignole et al. 2000, 2001
DEROULEMENT du TEST	<ol style="list-style-type: none"> 1. Application délicate d'un ou plusieurs filtres de 13 x 6,5 mm sur la surface conjonctivale, avec ou sans recours à un anesthésiant topique sous forme d'une goutte d'oxibuprocaine à 0,04 %. 2. Une fois retirées, les membranes sont introduites dans des tubes contenant du paraformaldéhyde à 0,05 %. Les tubes doivent être conservés à une température de 4 °C avant et après le prélèvement afin d'éviter une dégradation des échantillons au cours de la phase de fixation. Ces filtres ayant servi au prélèvement conjonctival peuvent ainsi être conservés pendant plusieurs jours et envoyés au laboratoire dans des containers réfrigérés pour traitement par cytométrie de flux. 3. L'extraction cellulaire est réalisée manuellement par une légère agitation. Après centrifugation dans le PBS, les cellules conjonctivales sont ensuite soumises à une immunocoloration puis analysées par cytométrie de flux. 4. Possibilité d'utiliser une immunofluorescence directe ou indirecte. Possibilité de réaliser couramment une analyse avec une ou plusieurs couleurs à l'aide de 2 à 4 anticorps couplés à différents fluorochromes. Des immunoglobulines de même isotype provenant d'un sérum non-immun de souris doivent servir de contrôle isotypique négatif, couplées ou non à un fluorochrome, en fonction du type d'immunofluorescence : directe ou indirecte. 5. Au terme de l'incubation avec des anticorps spécifiques, les cellules sont centrifugées dans le PBS (à 1600 tpm pendant 5 minutes) puis remises en suspension dans le PBS et analysées à l'aide d'un cytomètre de flux. Les marqueurs intracytoplasmiques peuvent également être détectés grâce à des techniques de perméabilisation à la saponine à 0,5 % saponine, au X100 triton X ou à l'éthanol par exemple. 6. Présence d'un nombre considérable de marqueurs fournissant des informations importantes sur les troubles de la surface oculaire. Expression des HLA DR par les cellules épithéliales, considérées comme le critère de choix dans l'évaluation de l'inflammation. 	Brignole et al. 2004
Vidéo Internet	Non disponible	
Matériaux	<ol style="list-style-type: none"> 1. Filtres en polyéthersulfone (Supor®, Gelman Sciences Ann Arbor, MI, États-Unis), 13 mm de diamètre et pores de 0,20 µm 2. Paraformaldéhyde récemment préparé et conservé à 4 °C, anticorps monoclonaux et matériel d'immunocoloration 3. Cytomètre de flux 	
Variations techniques	[V2] Cytologie par brossage pour prélèvement cellulaire avant la cytométrie de flux.	Fujihara et al. 1997
Valeur diagnostique	Cette version : [V] Nombre d'HLA DR inférieur à 45 % des cellules positives et 18 000 molécules d'équivalent soluble de fluorochrome (MESF) dans les yeux des sujets témoins. Ces valeurs sont bien supérieures en cas de troubles inflammatoires de la surface oculaire Veuillez citer des statistiques reflétant la valeur diagnostique du test.	Brignole et al. 2004
Répétabilité	Technique normalisée, de fiabilité constante dans le temps et entre les laboratoires	
Problèmes liés au test	Le degré de technicité de cette intervention est important et requiert que le laboratoire soit équipé d'un cytomètre de flux et de personnel ayant une pratique suffisante des techniques d'immunocoloration et d'analyses par cytométrie de flux de prélèvements paucicellulaires	
PERSPECTIVES	D'autres marqueurs restent à tester pour une large gamme d'applications, avec une amélioration des connaissances pathophysiologiques des maladies de la surface oculaire	
Glossaire	HLA-DR : Antigène leucocytaire humain, complexe majeur d'histocompatibilité, récepteur de classe II de la surface cellulaire	

suite

RÉFÉRENCES

- Baudouin C, Brignole F, Becquet F, et al. (1997a). Flow cytometry in impression cytology specimens. A new method for evaluation of conjunctival inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:1458-1464
- Bourcier T, De Saint-Jean M, Brignole F, et al. (2000). Expression of CD40 and CD40 ligand in the human conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:120-126
- Brignole F, Becquet F, Pisella PJ, et al. (1998). Expression of Fas antigen (CD95) in the human conjunctival epithelium. Positive correlation with class II HLA DR expression in inflammatory conditions. *Exp Eye Res* 67:687-697
- Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, et al. (2000) Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1356-1363
- Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. and Baudouin C. (2001) Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:90-95
- Brignole F, Ott AC, Warnet JM, Baudouin C. (2004) Flow cytometry in conjunctival impression cytology: a new tool for exploring ocular surface pathologies. *Exp Eye Res* 78:473-481
- Fujihara T, Takeuchi T, Saito K, et al. (1997) Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique. *Diagn Cytopathol* 17:456-460
- Pisella PJ, Brignole F, Debbasch C, et al. (2000) Flow cytometric analysis of conjunctival epithelium in ocular rosacea and keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 107:1841-1849
- Pisella, PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. (2004) Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost, preserved timolol and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:1360-1368

ANNEXE 17

DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	Maurizio Rolando	1 novembre 2004 11 janvier 2006
TEST	Ferning Test (TFT) (test de la feuille de fougère)	RÉFÉRENCES
POUR DIAGNOSTIQUER	Qualité des larmes (concentration des électrolytes), kératoconjonctivite sèche (KCS), hyperosmolarité	
VERSION du TEST	[V1] Tear ferning test (recueil lacrymal à l'aide d'une tige) [V2] recueil lacrymal à l'aide d'un verre capillaire	Rolando 1984 Norn 1994
DESCRIPTION	Une goutte de larmes est recueillie dans le ménisque inférieur et déposée sur une lame de microscope puis laissée à l'air libre pour évaporation. La cristallisation laisse apparaître des schémas à différentes branches, qu'il est possible d'observer et de classer. Le test permet de déterminer les yeux sains des yeux secs, en mettant évidence une cristallisation en feuille de fougère pour les yeux secs.	Golding et al. 1994 Rolando 1986-1988 Pearce, Tomlinson 2000
DEROULEMENT du TEST	<ol style="list-style-type: none"> 1. Le sujet est assis confortablement, la tête reposant confortablement sur le support prévu à cet effet, avec une lumière douce. 2. Les yeux tournés vers le haut, prélever 1 microlitre environ de larmes par capillarité dans l'écoulement lacrymal du ménisque inférieur à l'aide d'une micropipette. 3. Le liquide est ensuite déposé sur une lame de microscope puis laissé pour évaporation à 20 ± 3 C° pendant 10 minutes 4. L'échantillon est ensuite observé au microscope avec une puissance d'agrandissement x 100-400 (visibilité accrue avec un microscope à contraste de phase) 5. Les schémas de cristallisation (en fougère) sont classés en 4 catégories : Type 1 : arborescence large et uniforme, Type 2 : feuilles de fougère abondantes mais de petite taille, Type 3 : feuilles de fougères incomplètes partiellement présentes, Type 4 : pas de feuilles de fougère. <p>Les types 1 et 2 sont dits « normaux » et les types 3 et 4 sont dits anormaux</p>	Rolando 1984-1986
Vidéo Internet	Non disponible	
Matériaux	<ul style="list-style-type: none"> • verre capillaire • lames de microscope propres [] • microscope optique (microscope à contraste de phase utile mais pas indispensable) 	
Normalisation	<p>Moment de la journée : [à tout moment] Température: [20-28°C] Humidité: [haut taux d'humidité ralenti le temps d'apparition des feuilles de fougère] Vitesse de l'air : [les conséquences d'une vitesse excessive de l'air n'ont pas été étudiées mais une augmentation de la vitesse d'évaporation pourrait affecter le schéma de cristallisation en feuille de fougère]. Éclairage : [le niveau d'éclairage semble ne plus avoir d'impact sur la formation des schémas en forme de feuille de fougère une fois l'échantillon prélevé et déposé]</p> <p>Autre : [Éviter un éclairage trop fort et le contact avec le bord de la paupière afin de ne pas déclencher le larmolement réflexe.]</p>	
Variations techniques	Dans la version originale, [V1] le recueil des larmes était réalisé par attraction capillaire à l'aide d'une tige de 0,5 mm placée contre les larmes massées dans le fornix inférieur du cul de sac. La version suivante utilise un tube capillaire placé contre le liquide du ménisque inférieur. Cela augmente la reproductibilité, avec un coefficient de 6,4 %.	Norn 1994
Valeur diagnostique	Cette version : [] Autre version : [2] valeur pronostique de 86,6 %	Albach et al. 1994
Répétabilité	<p>Accord intra-observateur. [Accord intra-observateur de 94,50 % (kappa = 0,76 ; CI = 0,67-0,86). -]</p> <p>Accord inter-observateur. [Accord inter-observateur 92,10 % (kappa = 0,65 ; CI = 0,56-0,75)]</p>	Pensyl et Dillehay 1998
Sensibilité	(vrais positifs) [82,2 %] [Valeur limite : type III ou plus en fonction de la classification précédente rapportée 6-7]	Albach et al. 1994
Spécificité	(100 - faux positifs) [92,5 %]	Albach et al. 1994
Autres statistiques	<p>sensibilité de 94 % spécificité de 75 % [Valeur limite : type III ou plus en fonction de la classification précédente rapportée 6-7]</p> <p>sensibilité de 92 % spécificité de 83 % [Valeur limite : type III ou plus en fonction de la classification précédente rapportée 6-7]</p>	Norn 1994 Rolando 1986

suite

ANNEXE 17 suite

Problèmes liés au test	Prendre soin de ne pas déclencher de larmoiement réflexe lors du prélèvement Microscope optique rarement disponible au cabinet. En dépit du potentiel important de différenciation des yeux sains et secs, la véritable signification des résultats est inconnue [Le test est affecté par des conditions de température et d'humidité extrêmes]	
Perspectives	Il serait intéressant d'explorer la corrélation entre les schémas de cristallisation (test de types I à IV) et le taux d'osmolarité du film lacrymal	
Glossaire	TFT : Tear ferning test (cristallisation en feuille de fougère)	

RÉFÉRENCES

- Albach KA, Lauer M, Stolze HH. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca in rheumatoid arthritis. The value of various tests *Ophthalmologie* 1994 Apr;91(2):229-34
- Golding TR, Baker AT, Rechberger J, Brennan NA. X-ray and scanning electron microscopic analysis of the structural composition of tear ferns. *Cornea* 1994 Jan;13(1):58-66
- Norn M. Quantitative tear ferning. Clinical investigations. *Acta Ophthalmol* (Copenh) 1994 Jun;72(3):369-72
- Pearce EI, Tomlinson A. Spatial location studies on the chemical composition of human tear ferns. *Ophthalmic Physiol Opt* 2000 Jul;20(4):306-13
- Pensyl CD, Dillehay SM. The repeatability of tear mucus ferning grading. *Optom Vis Sci* 1998 Aug;75(8):600-4
- Rolando M. Tear mucus ferning test in normal and keratoconjunctivitis sicca eyes. Chibret *Int J Ophthalmol* 1984;2(4):32-41
- Rolando M, Baldi F, Calabria G. Tear mucus ferning test in keratoconjunctivitis sicca. In: Holly FJ, Lamberts DW, MacKeen DL (eds.): The preocular tear film in health, disease, and contact lens wear. 1st Intern Tear Film Symposium. Lubbock (Texas, USA), *Dry Eye Institute*, 1986, 203-210
- Rolando M, Baldi F, Zingirian M. The effect of hyperosmolarity on tear mucus ferning. *Fortschr Ophthalmol* 1986;83:644-646
- Rolando M, Baldi F, Calabria G. Tear mucus crystallization in children with cystic fibrosis. *Ophthalmologica* 1988;197(4):202-6

ANNEXE 18

DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	Mark B. Abelson et George W. Ousler III	5 novembre 2004
TEST	Indice de protection oculaire (OPI)	Ousler et al. 2002
POUR DIAGNOSTIQUER	Protection de la surface oculaire Risque de lésions de la surface oculaire	
VERSION	[V1]	
DESCRIPTION	Le test repose sur le principe suivant : lorsque le temps de rupture du film lacrymal (TFBUT) est inférieur à l'intervalle entre les clignements (IBI), les yeux sont exposés au risque de lésions de la surface oculaire focale. L'indice de protection oculaire(OPI) est le rapport entre le TFBUT et l'IBI (TFBUT/IBI). Si le score à l'OPI est < 1, le risque d'exposition de la cornée du patient est présent, et inversement absent si le score à l'OPI est ≥ 1.	Ousler et al. 2002
Remarque générale	L'étude de la relation entre le TFBUT et l'intervalle entre les clignements (IBI = temps écoulé entre deux clignements complets) permet de suggérer que certaines interactions participent à la régulation de l'intégrité de la surface oculaire. La surface oculaire est par exemple protégée lorsque le TFBUT est soit égal ou supérieur à l'IBI. La surface est en revanche non protégée lorsque le TFBUT est inférieur à l'IBI. Cette relation n'est cliniquement significative qu'à partir du moment où elle présente une répétabilité. Les expositions intermittentes de la cornée, avec présence d'une insuffisance du film lacrymal, sont à l'origine de symptômes et de signes tels que kératite et rougeur. L'indice de protection oculaire (OPI) peut servir à quantifier le degré d'interactions entre l'IBI et le TFBUT. L'indice de l'OPI est obtenu en divisant le TFBUT par l'IBI. Si le score à l'OPI est < 1, le risque d'exposition de la cornée du patient est présent, et inversement absent si le score à l'OPI est ≥ 1. Cette approche qui consiste à mesurer les altérations du TFBUT s'est avérée utile à l'évaluation des facteurs responsables de la sécheresse oculaire et des traitements.	
DEROULEMENT du TEST	<ol style="list-style-type: none"> Compter le nombre des clignements par minute pendant que votre patient lit l'organigramme ETRS, Calcul de l'IBI = 60 divisé par le nombre de clignements par minute, Mesure du TFBUT, Division du TFBUT par l'IBI pour obtenir le score à l'OPI. <p align="center">Indice de protection oculaire (OPI)</p> <div style="text-align: center;"> $OPI = \frac{TFBUT}{IBI}$ <pre> graph LR A[TFBUT ≥ IBI] --> B[Surface oculaire préservée] B --> C[Signes / Symptômes minimaux] D[TFBUT < IBI] --> E[Surface oculaire non préservée] E --> F[Signes / Symptômes exacerbés] C --- G["OPI > 1 = favorable"] F --- H["OPI > 1 = non favorable"] </pre> </div>	Ousler et al. 2002
Vidéo Internet	Non disponible	
Matériaux	Dispositif d'enregistrement de la fréquence des clignements - <ul style="list-style-type: none"> Organigramme ETRS ou tâche visuelle classique, Mesure du TFBUT - <ul style="list-style-type: none"> Fluorescéine sodique à 2 % sans conservateur, Micro-pipette, Ou bandelette de D.E.T. 	Voir modèle du TFBUT pour obtenir des informations détaillées sur le test TFBUT
Normalisation	Moment de la journée [√] Température [√] Humidité [√] Vitesse de l'air [√] Éclairage[√]	
Valeur diagnostique	Score à l'OPI ≥ 1 = surface oculaire protégée Score à l'OPI < 1 = surface oculaire non protégée	Ousler et al. 2002 Abelson et al. 2002
Glossaire	OPI = Indice de protection oculaire (Ocular Protection Index) : TFBUT = Temps de rupture du film lacrymal (Tear film break-up time) : IBI = Intervalle entre les clignements (Inter-blink Interval) :	

RÉFÉRENCES

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:www.arvo.org

Nally L, Ousler G, Abelson M. Ocular discomfort and tear film break-up time in dry eye patients: A correlation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4:1436

Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B. Adv Exp Med Biol* 2002; 506:1121-1125

Abelson M, Ousler G, Emory T. Dry eye syndrome: diagnosis, clinical trials, and pharmaceutical treatment—'improving clinical trials'. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B. Adv Exp Med Biol* 2002; 506:1079-86

ANNEXE 19

DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	Alan Tomlinson	10 janvier 2006
TEST	Fluorophotométrie (Fluorimétrie) – Flux lacrymal	
DIAGNOSTICS	Modifications du flux lacrymal dans l'insuffisance lacrymale aqueuse (ATD)	RÉFÉRENCES
VERSION du TEST	[Version 1] Fluorophotométrie automatiquement numérisée (Fluorotron Master, Coherent Inc, Palo, Alto, Californie)	
DESCRIPTION	Pour calculer le flux lacrymal à partir des mesures du volume et du débit lacrymal.	
DEROULEMENT du TEST	<p>Débit de sécrétion lacrymale</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Le sujet est assis, le menton posé sur le support prévu à cet effet sur le Fluorotron (avec l'adaptateur du segment antérieur en place). Réglages horizontaux et verticaux afin d'aligner les yeux du sujet avec le rayon optique de l'instrument. 2) Réalisation de 3 balayages pour établir l'autofluorescence cornéenne intrinsèque. 3) Une goutte de 1 µl de fluorescéine sodique à 2 % est instillée dans le fornix inférieur à l'aide d'une pipette. 4) Les premiers balayages sont effectués dans la minute suivant l'instillation, puis toutes les 2 minutes pendant 20 minutes. 5) La valeur de l'autofluorescence cornéenne intrinsèque est soustraite de l'ensemble des valeurs obtenus à partir de la fluorescence du film lacrymal, avant l'analyse des données. 6) La concentration en fluorescéine à chaque point est calculée à partir des balayages du Fluorotron obtenus à tous les points de temps au-delà de 4 minutes suivant l'instillation, afin d'éviter un larmoiement réflexe provoqué par l'instillation. 7) La baisse de la fluorescence est calculée à partir du logarithme de la courbe obtenue avec la formule suivante : $T_0(t_0) = 100 \frac{[C_i(t_0) - C_i(t_0+1)]}{C_i(t_0)} \quad (\% / \text{min})$ <p>Où Ct(t) = concentration en fluorescéine dans le film lacrymal au moment t(min).</p> <p>En supposant une baisse monophasique de la fluorescence à 5 minutes après instillation avec une durée constante de la baisse β (min⁻¹) :</p> $C_i(t) = C_i(0).e^{\beta t} \quad (\text{ng} / \text{ml})$ <p>on obtient :</p> $T_1(t_0) = 100 (1 - e^{\beta t}) \quad (\% / \text{min})$ <p>Ce calcul peut être effectué à l'aide du pack logiciel « ANT_SEGMENT tear ».</p> <p>Volume lacrymal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Le sujet est assis, le menton posé sur le support prévu à cet effet sur le Fluorotron (avec l'adaptateur du segment antérieur en place). Réglages horizontaux et verticaux afin d'aligner les yeux du sujet avec le rayon optique de l'instrument. 2) Réalisation de 3 balayages pour établir l'autofluorescence cornéenne intrinsèque. 3) Une goutte de 1 µl de fluorescéine sodique à 2 % est instillée dans le fornix inférieur à l'aide d'une pipette. 4) Les premiers balayages sont effectués dans la minute suivant l'instillation, puis toutes les minutes pendant 4 minutes. 5) La valeur de l'autofluorescence cornéenne intrinsèque est soustraite de l'ensemble des valeurs obtenus à partir de la fluorescence du film lacrymal, avant l'analyse des données. 6) La concentration en fluorescéine à chaque point est calculée à partir des balayages du Fluorotron obtenus à tous les points de temps. 7) La baisse de la fluorescence est calculée à partir du logarithme de la courbe obtenue avec la formule suivante : $T_0(t_0) = 100 \frac{[C_i(t_0) - C_i(t_0+1)]}{C_i(t_0)} \quad (\% / \text{min})$ <p>Où C_i(t) = concentration en fluorescéine dans le film lacrymal au moment t(min).</p> <p>En supposant une baisse monophasique de la fluorescence à 5 minutes après instillation avec une durée constante de la baisse β (min⁻¹) :</p> $C_i(t) = C_i(0).e^{\beta t} \quad (\text{ng/ml})$ <p>on obtient :</p> $T_1(t_0) = 100 (1 - e^{\beta t}) \quad (\% / \text{min})$ <p>Ce calcul peut être effectué à l'aide du pack logiciel « ANT_SEGMENT tear ».</p> <p>Le volume lacrymal est ensuite calculé ainsi :</p> $V_t = (C_d.C_m^{-1}.k^{-1}-1) V_d$ <p>Où</p> <p>C_d = concentration en fluorescéine dans la goutte C_m = concentration initiale en fluorescéine calculée par rétro-extrapolation avec le Fluorotron en ng/ ml k = facteur de correction (k = 250) pour la résolution spatiale limitée du Fluorotron et V_d = volume de la goutte en ml</p> <p>Calcul du flux lacrymal :</p> $\text{Flux lacrymal} = \frac{V_t}{T_0(t_0)} \quad (\mu\text{l} / \text{min})$	<p>Kuppens 1992 Van Best 1995</p> <p>Van Best 1995</p> <p>Kuppens 1992</p> <p>Van Best 1995</p> <p>Kuppens 1992</p> <p>Mishima 1965</p>

suite

ANNEXE 19 suite

Vidéo Internet	Non disponible	
Matériaux	Fluorotron Master Collyre à fluorescéine sodique à 2 % (Minims, Chauvin, UK) Pipette permettant de chasser l'air de type P2 Pipetman (Gilson, Villiers-le-Bel, France) Embouts stériles à usage unique (Gilson, Villiers-le-Bel, France)	
Variations techniques	La concentration et le volume de fluorescéine instillée peuvent varier, 1 % et de 0,5 à 2 µl par exemple.	
Normalisation	Moment de la journée [X] Température [] Humidité [] Vitesse de l'air [stable] Éclairage [faible] Autre : [Un clignement est déclenché juste avant le balayage pour garantir une répartition uniforme de l'épaisseur lacrymale]	Pearce et al. 2000
Valeur diagnostique	Cette version : [] Détermination du flux lacrymal sur indication d'une insuffisance lacrymale aqueuse. Pour obtenir une estimation du drainage lacrymal de l'œil. Autre version : []	Mathers, Daley 1996 Mathers et al. 1996 Gobbels et al. 1992
Répétabilité	Variation intra-observateur. [Pas significative] Variation inter-observateur. [Pas significative]	Mishima et al. 1966 Van Best 1995
Problèmes liés au test	Coût élevé de l'équipement de base. Temps nécessaire pour effectuer les mesures. Mesures indirectes du débit et du volume lacrymal en supposant que la durée d'élimination de la fluorescéine et des larmes aqueuses est identique. Il est possible que l'absorption de la fluorescéine dans le tissu oculaire représente un facteur chez les patients atteints de sécheresse oculaire et diminue le taux apparent de la baisse.	
Solutions au test	Coupler avec des molécules de haut poids moléculaire.	McNamara et al. 1998
Perspectives	Fabrication d'un fluorophotomètre à balayage automatique moins onéreux. Développement d'un test simplifié comportant 6 mesures réalisées en 10 minutes (temps nécessaire à la sécrétion lacrymale). L'association du flux lacrymal (µl/ min) et du taux d'évaporation (µl/ min) donne une valeur du « flux lacrymal total » dans l'œil et une estimation de la production lacrymale totale. Cela permet d'analyser la proportion de larmes éliminées par évaporation et/ ou drainage dans différentes formes de sécheresse oculaire.	Pearce et al. 2000 Mathers, Daley 1996 Mathers 2004

RÉFÉRENCES

- Gobbels M, Goebels G, et al. Tear secretion in dry eyes as assessed by objective fluorophotometry. *Ger J Ophthalmol* 1992; 1:350-353
- Kuppens EV, Stolwijk TR, et al. Basal tear turnover and topical timolol in glaucoma patients and healthy controls by Fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:3442-3448
- Mishima S. Some physiological aspects of the precorneal tear film. *Arch Ophthalmol* 1965;73:233-241
- Mishima S, et al. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol* 1966; 5:264-275
- Mathers WD, Daley TE. Tear film and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996; 103:664-669
- Mathers WD, Lane J, Zimmerman M. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996; 15:229-334
- Mathers WD. Evaporation from the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004; 78:389-394
- Van Best JA, et al. Measurement of basal tear turnover using a standardised protocol. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233:1-7
- McNamara NA, et al. Fluorometry in contact lens research: The next step. *Optom Vis Sci* 1998; 75:316-322
- Pearce EI, Keenan BP, McRory C. An improved fluorophotometric method for tear turnover assessment. *Optom Vis Sci* 2001; 78:30-36

ANNEXE 20

ANNEXE 20		
DEWS	SECHERESSE OCULAIRE : MODELE DE TEST DIAGNOSTIQUE	
RAPPORTEUR	Stephen Kaye	18 avril 2006
TEST	Tear Function Index (Liverpool modification) (Indice de la fonction lacrymale) E-mail : TFI@clineng-liverpool-nhs.com	
POUR DIAGNOSTIQUER	Évaluation de la dynamique lacrymale de la production et du drainage et identification des sujets atteints de sécheresse oculaire	Ono et al. 1991 Xu et al. 1995(a) Xu et al. 1995(b) Kaye et al. 2001
VERSION du TEST	Ce test est une évolution de celui décrit par Xu et al. (1995) et repose sur l'utilisation de bandelettes-filtres en papier à la fluorescéine prêtes à l'emploi. Ce test a été conçu pour réaliser directement la mesure du TFI à l'aide de bandelettes prêtes à l'emploi.	Kaye et al. 2001
DESCRIPTION	TFI est le quotient de la valeur du test de Schirmer et du taux de clairance lacrymale (TCR = Tear clearance rate).	
DEROULEMENT du TEST	<p>Une bandelette ophtalmique enrobée de fluorescéine est placée sur le bord inférieur de la paupière à la jonction entre le tiers central et latéral de la paupière.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. L'œil est en position fermé et la bandelette est mise en place pour une durée de 3 minutes 2. Une fois retirée, la distance entre l'encoche de la bandelette et le colorant humide est enregistrée à l'aide de l'échelle fournie. 3. La bandelette est séchée à l'air libre et 4. L'intensité de la coloration est comparée à celle du panel de calibrage des dilutions (comprise entre 1:1 et 1:128), pour déterminer le TCR. 5. Le TFI est défini comme le quotient du test de Schirmer test et du TCR. 	
Vidéo Internet	Non disponible	
Matériaux	<ul style="list-style-type: none"> • Le kit classique comprend un emballage contenant un tableau de suivi et 4 sachets transparents. • Chaque sachet contient 4, bandelettes ophtalmiques enrobées de fluorescéine stériles et à usage unique, ainsi qu'une échelle de calibrage des couleurs pour référence. • Une règle de mesure graduée est imprimée sur l'emballage, avec • un nomogramme et • les instructions à suivre <p>Le kit composé des bandelettes prêtes à l'emploi, des instructions, de échelle de calibrage et de l'échelle des couleurs est disponible auprès de : Dept. Clinical Engineering of the Royal Liverpool University Hospital, Prescott Street Liverpool L7 8XP. Pour plus d'informations : E-mail : TFI@clineng-liverpool-nhs.com</p>	
Variations techniques	TFI tel que décrit par Xu et al. (1995)	
Normalisation	La procédure est normalisée. Les bandelettes sont calibrées dans chaque emballage, prêtes à l'emploi.	
Valeur diagnostique	Identification des sujets atteints d'une insuffisance lacrymale aqueuse telle que le syndrome de Sjögren à 15 (12 si recours à un anesthésiant) avec un intervalle de confiance à 95%.	
Sensibilité	Une valeur du TFI inférieure à 40 correspond à une sensibilité de 100 % chez les patients atteints d'une sécheresse oculaire liée au syndrome de Sjögren	Kaye et al. 2001
Spécificité	Les patients atteints d'un syndrome de Sjögren ont un TFI supérieur à 95 % avec un intervalle de confiance de 15 (12 si recours à un anesthésiant)	Kaye et al. 2001
Autres statistiques	Moins de différences inter-oculaires et moins de variabilité que la méthode originale	
Problèmes liés au test	Tout comme le test Schirmer, il est inconfortable. En outre, la coloration de la surface oculaire au niveau du contact avec la conjonctive se produit après usage de fluorescéine ou ros de Bengale.	
PERSPECTIVES	La réalisation du TFI à l'aide de bandelettes-filtres en papier avec la dilution de couleur correspondante est très sensible pour la détection des patients atteints d'une sécheresse oculaire liée au syndrome de Sjögren. Le test peut être réalisé par du personnel non-spécialisé en ophtalmologie. Les sujets présentant un TFI inférieur à 40 sont des candidats potentiels à une évaluation ophtalmique.	
Glossaire	TFI : Indice du fonctionnement lacrymal (Tear function index)	

RÉFÉRENCES

- Kaye SB, Sims G, Willoughby C, et al. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2001;85:193-199
- Ono M, Yoshino K, Ogawa Y, et al. Tear clearance rate in normal and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Suppl) 1991;32:1113
- Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear Function Index. A new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol* 1995a;113:84-88
- Xu KP, Tsubota K. Correlation of tear clearance rate and fluorophotometric assessment of tear turnover. *Br J Ophthalmol* 1995b;79:1042-1045