

## Recherche sur la sécheresse oculaire : *Rapport de la sous-commission Recherche du Dry Eye WorkShop international (2007)*

**RESUME** Les membres de la sous-commission Recherche ont analysé les recherches menées sur les mécanismes qui sous-tendent la sécheresse oculaire. Ils ont évalué les preuves issues de la recherche sur le film lacrymal, les glandes lacrymales principale et accessoires, l'épithélium de la surface oculaire (cornée et conjonctive comprises), les glandes de Meibomius, les voies lacrymales et le système immunitaire. Les résultats issus de la recherche chez l'Homme et chez l'animal ont été pris en compte et résumés dans des tableaux récapitulatifs. La sous-commission a également tenté d'identifier les domaines à explorer pour de futures recherches.

**MOTS-CLÉS** DEWS, sécheresse oculaire, œil sec, Dry Eye WorkShop, mécanismes de la sécheresse oculaire, pathologie de l'œil sec, syndrome sec oculaire

### I. INTRODUCTION

**L**es membres de la sous-commission Recherche, scindés en groupes d'expert, ont analysé les résultats de travaux de recherche sur les mécanismes fondamentaux du syndrome de sécheresse oculaire, domaine par domaine. Pour faciliter cette tâche, un modèle standard fut élaboré (DEWS Research Committee Report Form — Annexe 1 [accessible sur le site : [www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)] dans lequel les membres des groupes d'experts ont présenté le fruit de leur travail. Des tableaux récapitulatifs furent ensuite développés à partir des données dérivées des rapports soumis par chacun

Publication acceptée en janvier 2007.

Membres du sous-comité de recherche : **Ilene K. Gipson, PhD (Présidente)**; Pablo Argüeso, PhD; Roger Beuerman, PhD; Stefano Bonini, MD; Igor Butovich, PhD; Reza Dana, MD, MPH; Darlene Dartt, PhD; Dan Gamache, PhD; Bryan Ham, PhD; Marcia Jumblatt, PhD; Donald Korb, OD; Friederich Kruse, MD; Yoko Ogawa, MD; Friedrich Paulsen, MD, PhD; Michael Stern, PhD; Deborah F. Sweeney, PhD; John Tiffany, PhD; John Ubels, PhD; Mark Willcox, PhD.

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

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

Toute correspondance concernant ce chapitre du Rapport DEWS doit être adressée à : Ilene K. Gipson PhD, Schepens Eye Research Inst, 20 Staniford Street, Boston, MA 02114-2500. Tél. : 617-912-0210. Fax : 617-912-0126. E-mail : [gipson@vision.eri.harvard.edu](mailto:gipson@vision.eri.harvard.edu)

Pablo Argüeso a participé à la rédaction du manuscrit.

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (Aucun auteur mentionné). La recherche dans le domaine de la sécheresse oculaire : rapport de la sous-commission Recherche du International Dry Eye WorkShop (2007). 2007;5(2):179-193.

des groupes d'experts.

Les résultats d'études chez l'Homme et chez l'animal sur le film lacrymal, les glandes lacrymales principale et accessoires, l'épithélium de la surface oculaire (cornée et conjonctive comprises), les glandes de Meibomius, le système de canaux lacrymaux et le système immunitaire ont été évalués. Les résultats sont présentés dans des tableaux identifiant les connaissances actuelles, référence à l'appui, avec identification des domaines demeurant à explorer.

### II. OBJECTIFS DE LA SOUS-COMMISSION RECHERCHE

La sous-commission Recherche s'est fixée les objectifs suivants :

A. Considérer si les preuves actuelles sont suffisantes pour définir les mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la sécheresse oculaire.

1. Récapituler l'état des connaissances sur les modifications primaires et/ou les réponses secondaires des éléments systémiques et oculaires contribuant à la dysfonction du film lacrymal.
  - a. Film lacrymal
  - b. Glandes lacrymales principale et accessoires
  - c. Epithélium de la surface oculaire, de la cornée et de la conjonctive
  - d. Glandes de Meibomius
  - e. Système de canaux lacrymaux
  - f. Système immunitaire

2. Elaborer une matrice d'informations identifiant les domaines dans lesquels la connaissance est insuffisante et déterminer s'il existe des pathologies communes à l'ensemble des manifestations du syndrome sec oculaire.

3. Identifier les domaines où les informations cliniques sont disponibles et ceux où elles ne le sont pas.

B. Sur la base des données dérivées de la partie A, répondre à la question 2 : Les connaissances actuelles sur les mécanismes de la sécheresse oculaire permettent-elles de déterminer comment ils déclenchent les symptômes de la maladie ?

C. Développer, si possible, la définition physiopathologique de l'œil sec ou les principales hypothèses démontrables de ce mécanisme.

### III. LES LARMES ET LE FILM LACRYMAL

#### A. La maladie chez l'Homme

Le rapport publié à l'issue du dernier atelier sur la sécheresse oculaire (National Eye Institute [NEI]/Industry Workshop du 1995, ci-après « Workshop de 1995 ») démontre

## TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction
II. Objectifs de la sous-commission Recherche
III. Les larmes et le film lacrymal
A. La maladie chez l'Homme
B. Modèles animaux
IV. Surface oculaire
A. La maladie chez l'Homme
B. Modèles in vitro et modèles animaux
V. Système immunitaire
A. La maladie chez l'Homme
B. Modèles in vitro/animaux de sécheresse oculaire – système immunitaire
VI. Hypothèses sur les mécanismes d'inflammation aiguë et chronique dans la sécheresse oculaire
VII. Glandes lacrymales principale et accessoires/Canaux nasolacrymaux
A. La maladie chez l'Homme
B. Modèles in vitro et modèles animaux
VIII. Glandes de Meibomius
A. La maladie chez l'Homme
B. Modèles in vitro et modèles animaux
IX. Mécanismes sous-jacents de la sécheresse oculaire

que l'osmolarité du film lacrymal augmente dans toutes les formes de la sécheresse oculaire (**DE**, de l'anglais Dry Eye), et que le volume des larmes et de certaines protéines lacrymales, telles que la lysozyme et la lactoferrine, diminue dans l'œil sec par déficience aqueuse.<sup>1</sup> Ce rapport reconnaît également une forme de sécheresse oculaire par évaporation, induite par exemple par l'altération de la couche lipidique du film lacrymal.

Depuis le Workshop de 1995, la recherche a montré que la composition et la répartition lipidiques des glandes de Meibomius sont modifiées dans la sécheresse oculaire, et que la production d'un certain nombre de protéines lacrymales bioactives, plasmine et matrice métalloprotéinase comprises (**MMP**), de molécules de défense et de phospholipase A2 IIa est accrue. Sont également connues l'augmentation des cytokines inflammatoires dans l'œil sec non lié au syndrome de Sjögren (**NSS**) tout comme dans l'œil sec lié au syndrome de Sjögren (**SS**), et la baisse des mucines MUC5AC dans les cellules caliciformes, dans le cas de kératoconjonctivite sèche (**KCS**) et dans l'œil sec lié au syndrome de Sjögren (Tableau 1).

Ces informations limitées sur les modifications de la composition du film lacrymal ne permettent pas d'établir clairement la relation entre ces changements et la dysfonction lacrymale. Pour mieux comprendre le mécanisme de la sécheresse oculaire, des analyses protéomiques, lipidomiques et glycomiques des larmes doivent être effectuées dans le cadre d'essais incluant de larges populations bien définies de sujets sains ou de patients, à différents stades de la maladie et dans des tranches d'âge homogènes, dans le but de développer des marqueurs biologiques spécifiques de la sécheresse oculaire. Plusieurs études fondamentales protéomiques portent sur les protéines lacrymales, mais il n'existe pas d'étude comparative

entre les yeux sains et les yeux atteints de sécheresse.<sup>41-44</sup> La spectrométrie de masse est un puissant outil analytique pour l'identification<sup>45</sup> des molécules et des composés, et cette technique est actuellement utilisée pour développer un profil lipidique standard des larmes normales afin d'identifier les différences spécifiques de ce profil dans les larmes de modèles d'yeux secs.

L'application de la spectrométrie de masse à la caractérisation et à l'identification des lipides dans les sécrétions des glandes de Meibomius démontre que les compositions rapportées précédemment doivent être reconsidérées. Les très nombreuses classes de lipides, avec leurs fonctionnalités propres, compliquent les efforts faits dans ce sens. Plusieurs méthodes analytiques d'isolation et de détection doivent être mises en œuvre pour différencier les classes de lipides.

Les méthodologies telles que la spectroscopie de masse

## Abréviations employées dans le texte et les tableaux

↑ = Augmentation/augmenté
↓ = Diminution/diminué
Δ = Modification
-/- = Homozygote nul (souris)
- = déplétion totale
ACAT-1 = Acyl-CoA : cholestérol acyltransférase-1
Auto-AG = Auto-antigène
BUT = (Breakup time) Temps de rupture du film lacrymal
CALT = (Conjunctiva-associated lymphoid tissue) Tissu lymphoïde associé à la conjonctive
Bléph. chr = Blépharite chronique
CIC = (Cicatrizing disease) Maladie Fibrosante
Conj = Conjonctive/conjonctival
Lentilles = Lentilles de contact
DE = (Dry eye) Sécheresse oculaire
DES = (Dry eye syndrome) Syndrome sec oculaire
EDA = (Ectodermal dysplasia) Dysplasie ectodermique
STR ENV = Stress environnemental
épi = Epithélium/épithélial
Diff. épi/métaplasie sq.= Différentiation épithéliale/métaplasie squameuse
GVHD = (Graft vs host disease) Maladie du greffon
KCS = (Keratoconjunctivitis sicca) Kératoconjonctivite sèche
Lac = Lacrymal
Meibom = de Meibomius
JMG = Perte des glandes de Meibomius
MGD = (Meibomian Gland Dysfunction) Dysfonction des glandes de Meibomius
NSS = (Non Sjögren syndrome) Non lié au syndrome de Sjögren
NSS/ACQ = (Aqueous deficient Non Sjögren syndrome) Déficience aqueuse non liée au syndrome de Sjögren
Nasolac = Naso-lacrymal
NLD = (Nasolacrimal duct) Canal nasolacrimal
RA-MGD = (Retinoic acid induced MGD) MGD induite par l'acide rétinolique
SCOP = Scopolamine
siRNA = (Small interfering RNA) Petit ARN interférent
Spont DE = (Spontaneous dry eye) Sécheresse oculaire spontanée
SS = Syndrome de Sjögren
TALT = (Tear duct-associated lymphoid tissue) Tissu lymphoïde associé au canal lacrymal
TBUT = (Tear Breakup time) Temps de rupture du film lacrymal
KCS indif. = Kératoconjonctivite sèche indifférenciée
↓Vit A = Carence en vitamine A
-Vit A = Déplétion totale en vitamine A

**Tableau 1.** Matrice d'informations : film lacrymal chez l'Homme

	KCS*	NSS	SS	MGD	Déficience androgénique	Lentilles /DE	Réf.
<b>Volume/osmolarité lacrymal :</b>							
↑ Osmolarité, ↓ Volume	✓	✓	✓	✓	✓	✓	2-6
↑ Evaporation	✓			✓			1, 7-9
↓ Ménisque	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5, 10-13
Corrélation : Evaporation et osmolarité et couche lipidique	✓						14, 15
↓ BUT, ↑ Tension superficielle	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5, 12, 16-20
<b>Mucines :</b>							
↓ Glycoprotéines, MUC5AC	✓		✓	✓			21-23
<b>Lipides :</b>							
Δ Schémas, distribution			✓	✓			24, 25
↓ Lipides polaires	✓						26
↓ Couche lipidique ↑ Evaporation	✓						14
<b>Protéines :</b>							
Δ Protéines	✓						27, 28
↑ Niveaux de plasmine	✓						29
↑ MMP				✓			30, 31
↑ Marqueurs d'inflammation, PRP	✓			✓			32
↓ Lactoferrine							33
↑ Neuf molécules de défense				✓			34
↓ Lysozyme, Lactoferrine							35
↑ Phospholipase A2 IIa	✓					✓	36, 37
<b>Médiateurs d'inflammation :</b>							
Cytokines pro-inflammatoires : IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α			✓	✓			38-40

\*Type non défini

haut débit et la « glycan array » permettent aujourd'hui l'analyse glycomique ; elles doivent être utilisées pour analyser les glycanes des larmes chez les sujets sains et chez les patients atteints de sécheresse oculaire. De même, les ratios et les quantités de mucines liées à la membrane et sécrétées dans le film lacrymal doivent être déterminés. Il est également important d'établir la relation entre les différentes mesures de la stabilité lacrymale (par ex., le temps de rupture du film lacrymal [TFBUT]) et la quantité de mucines et de lipides dans les larmes ainsi que leurs caractéristiques.

## B. Modèles animaux

Un modèle de lapins, qui a fait l'objet de discussions lors du Workshop de 1995, a montré que l'ablation des glandes lacrymales, des glandes de Meibomius et de la membrane nictitante provoquait l'hyperosmolarité et l'endommagement de la surface oculaire, mimant les

caractéristiques de la sécheresse oculaire chez l'Homme.

Depuis, plusieurs projets de recherche ont porté sur des modèles animaux : 1) modèles de souris avec sécheresse oculaire soumises à un stress environnemental desséchant et à la scopolamine qui montrent l'augmentation des cytokines inflammatoires et de l'osmolarité des larmes ; 2) souris déficientes en neurturine développant une sécheresse oculaire, dont les médiateurs de l'inflammation augmentent dans le film

**Tableau 2.** Matrice d'informations : film lacrymal chez l'animal

	Lapin	Souris	Réf.
<b>Volume/osmolarité lacrymal</b>			
↑ Osmolarité + ↓ volume lacrymal	-Glandes de Meibomius	Scop et Str env	48-49
↑ Osmolarité, ↑ lésion de la surface	-Glande lacrymale		50
↓ BUT, ↓ lésion de la surface avec dexaméthasone	-Glande lacrymale		51
<b>Lipides</b>			
↑ Acylglycérol	-Glande lacrymale/memb. nictitante		45
Corresp. lipidique chez le lapin/l'Homme	-Glande lacrymale/memb. nictitante		45
<b>Protéines</b>			
↓ Protéine	-Nerfs		52
↑ IL-1β		-Neurturine	53

lacrymal ; 3) modèle de lapins sur lesquels a été pratiquée l'ablation des glandes lacrymales, qui montre que le traitement à la dexaméthasone augmente le TFBUT, et fait rétrocéder les lésions de la surface oculaire ; et 4) modèles de lapins avec dénervation de la glande lacrymale qui montrent la modification des profils protéiques et lipidiques des larmes (Tableau 2).

Sur la base de ces indices, la recherche doit être poursuivie pour établir la corrélation entre l'osmolarité du film lacrymal, le temps de rupture du film lacrymal et la réponse inflammatoire au stress. A cet effet, des lignées cellulaires humaines immortalisées de l'épithélium conjonctival et cornéen, avec caractéristiques de différenciation de l'épithélium natif, sont actuellement disponibles.<sup>46,47</sup> Elles seront utilisées pour étudier les effets de l'osmolarité lacrymale, des médiateurs d'inflammation sur l'épithélium de la surface oculaire.

La spectrométrie de masse, les analyses lipidomiques et protéomiques doivent être employées dans le cadre de modèles animaux de sécheresse oculaire pour approfondir nos connaissances sur le syndrome sec oculaire. La comparaison protéomique, lipidomique et glycomique des larmes chez les animaux permettra de déterminer les modèles pertinents les plus adaptés (par ex., le chloroforme total extractible des larmes de lapins correspond étroitement à celui des larmes humaines).<sup>45</sup>

#### IV. SURFACE OCULAIRE

##### A. La maladie chez l'Homme

Parmi les aspects de la physiopathologie de la sécheresse oculaire qui ont fait l'objet de discussions au cours du Workshop de 1995 figuraient : la fonction de barrière déficiente

au niveau de l'épithélium mise en évidence par la résorption élevée de colorant (aucune donnée expliquant ce mécanisme n'a été présentée), l'augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et ses conséquences sur la surface oculaire, la perte de cellules caliciformes de la conjonctive, et la métaplasie squameuse plus importante des cellules épithéliales de surface (observations morphologiques).

Depuis, les résultats de projets de recherche rendent compte d'altérations des cellules épithéliales superficielles particulièrement au niveau des mucines sécrétées, et des protéines liées à la kératinisation. Des modifications de la densité et de la sensibilité de l'innervation cornéenne sont également rapportées. Des études documentent le renouvellement plus rapide des cellules épithéliales de la conjonctive, cellules qui participent à la réponse immunitaire et qui sont une des sources de la production de médiateurs de l'inflammation<sup>85</sup> (Tableau 3).

En dépit des connaissances actuelles, les informations sur le film lacrymal et la surface oculaire dans la sécheresse oculaire sont insuffisantes. Il serait très utile de déterminer le protéome et le glycome de l'épithélium conjonctival dans le cadre d'un essai comparant une population bien définie de sujets atteints de sécheresse oculaire, à différents stades de la maladie, à des sujets de contrôle de même âge et de même sexe afin d'identifier les modifications les plus courantes des composants apexiens de la surface oculaire. Cela permettrait de déterminer si l'âge et le sexe, ou une combinaison de ces deux facteurs, ont une influence sur les effets du stress environnemental sur l'épithélium de la surface oculaire. Les facteurs génétiques prédisposant à la sécheresse oculaire

**Tableau 3.** Matrice d'informations : surface oculaire chez l'Homme

	KCS indif.	NSS/ACQ	SS	CIC	↓ Vit A	Lentilles	LASIK	Réf.
Altér. des cellules épi. corn. et conj. confirmée par la pénétration du colorant : fluorescéine, vert de lissamine, rose bengale	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Nombreuses
<b>Mucines :</b>								
↓ Cellules caliciformes	✓	✓	✓	✓	✓	↑	✓	54-61
↓ MUC5AC	✓		✓					22, 23
Mucines glycosylées altérées	✓					✓		62-65
Δ Glycosyl-transférase				✓				66
Δ Mucines membranaires		✓	✓					22, 57, 65, 67
<b>Δ Cellules épithéliales de la conjonctive :</b>								
↓ Microvilosités			✓					68
Kératite filamenteuse	✓							69
↑ Stratification	✓			✓				66, 70
Prolifération épi.			✓					71
Δ Structure nucléaire/ chromatine	✓		✓					72-74
↑ Apoptose	✓	✓	✓					75
Δ Innervation		✓	✓				✓	76-80
↑ Infection	✓							35, 81
↑ Protéines liées à la kératinisation			✓		✓			82-84
Marqueurs d'inflammation sur cellules épi. de la conj.	✓	✓	✓					75, 85

**Tableau 4.** Matrice d'informations : épithélium de la surface oculaire chez l'animal

Epi. surf. oc. in vitro/humain	Lapin	Souris	Rat	Chien	Réf.
<b>Cellules calciformes ; mucines/ glycoprotéines :</b>					
Pénétration du rose bengale	-MUC16				86
↓ Cellules calciformes, MUC5AC	-Vit A -Glandes de Meibomius -Kératite neurotrophique	Scop et Str env -/- Neururine -/- I κβ-ζ	-Vit A		48, 53, 87-91
Δ Glycosylation des mucines				Spont. DE	92
↓ Mucines associées à la membrane	-Vit A -Sérum	-/- Neururine	-Vit A		53, 89, 93, 94
↓ Glycogène	-Glandes de Meibomius -Glande lacrymale -Kératite neurotrophique				48, 50, 88
<b>Diff. épi/ métaplasie sq. :</b>					
↑ Kératinisation	-Vit A		-Vit A	Spont. DE	95-97
↑ Prolifération dans épi. conj.		Scop et Str env			90
↑ Apoptose		Scop et Str env			98
<b>↑ Cytokines inflammatoires/ MMP :</b>					
	+Str hyperosmolaire	-/- Neururine Scop et Str env + Str hyperosmolaire			49, 53, 99-101
<b>Réversibilité des lésions/ inflammation de la surface oculaire sans glandes de Meibomius :</b>					
		EDA « knockin »			102

doivent être identifiés. Enfin, la comparaison des stades précoces intermittents de la pathologie avec le stade chronique permettrait de faire la distinction entre les voies primaires et les réponses secondaires associées à la maladie.

## B. Modèles in vitro et modèles animaux

Au moment du Workshop de 1995, les informations suivantes avaient été recueillies à partir de modèles in vitro et animaux : fonction de barrière déficiente au niveau de l'épithélium démontrée par la résorption du colorant dans des modèles animaux de SO sévère, perte de cellules calciformes dans des modèles animaux de SO sévère, et kératinisation de l'épithélium de la surface oculaire suite à une carence en vitamine A.

Depuis, la recherche a identifié le rôle de barrière protectrice joué par les mucines membranaires (cellules épithéliales humaines in vitro), l'augmentation du renouvellement des cellules (recherche expérimentale de la SO murine) et l'expression élevée des cytokines de l'inflammation (recherche expérimentale de la SO murine). De nouveaux modèles de souris ont été développés pour étudier les mécanismes moléculaires de la surface oculaire endommagée. Des modèles de souris présentant des dysfonctions au niveau des glandes lacrymales et/ou meibomiennes ont permis une meilleure caractérisation des pathologies de la surface oculaire (coloration, densité des cellules calciformes, etc. [Tableau 4]).

La recherche doit maintenant déterminer le rôle de la pathologie de la surface oculaire dans le mécanisme de dysfonctionnement des larmes. La comparaison des larmes humaines et des larmes chez la souris, et des gylcomes/

protéomes de l'apex épithélial de la surface oculaire identifierait les composants communs, permettrait de valider les modèles animaux et faciliterait l'interprétation des données issues de modèles de SO. D'autres modèles inducteurs de pathologies spécifiques et des modèles de pathologies chroniques doivent être développés. Les mécanismes de différenciation des cellules calciformes et des cellules souches épithéliales, de même que les mécanismes de perte de cellules calciformes doivent être précisés car la perte de ces cellules est caractéristique de toutes les formes de sécheresse oculaire. Le développement de tests fonctionnels in vitro utilisant les techniques siRNA permettrait d'élucider la contribution des différentes molécules cellulaires de la surface au maintien de la fonction de barrière de l'épithélium cornéen. Les techniques de transgénèse ciblée et de recombinaison homologue (knockout, knockin et knockdown) pour la réalisation de tests fonctionnels sur modèles animaux doivent être explorées. La base de coloration à la fluorescéine, au vert de lissamine et au rose bengale doit être déterminée. Il serait également utile d'établir si les interactions épithélium-stroma influencent le développement de la SO.

## V. SYSTÈME IMMUNITAIRE

### A. La maladie chez l'Homme

Le SSDE est défini dans le rapport du Workshop de 1995 comme une maladie auto-immune dans laquelle des auto-antigènes déclenchent une réponse inflammatoire destructrice du tissu lacrymal. Depuis, de nouvelles données ont mis en évidence la production accrue de cytokines pro-inflammatoires et de lymphocytes T dans les tissus conjonctivaux et lacrymaux, aussi bien dans le cas de NSSDE que de SSDE.

**Tableau 5.** Matrice d'informations : système immunitaire chez l'Homme

	KCS indif.	NSS	DE Rosacée	SS	GVHD	Réf.
<b>Conjonctive :</b>						
↑ Cellules CD3, CD8				✓	✓	103
↑ Lymphocytes T et CD4		✓		✓	✓	104-108
↑ Chémorécepteurs CCR5	✓	✓		✓	✓	109, 110
↑ Fas		✓				75
↑ ICAM-1					✓	111
<b>Conjonctive et larmes :</b>						
↑ IL-1, TNF- $\alpha$ et IL-8, IL-6			✓	✓		38-40
<b>Conjonctive et glande lacrymale :</b>						
↑ MHC classe II, HLA-DR	✓	✓		✓	✓	75, 105, 107, 110-113
↑ CD40, ligand CD40, CD80, CD86	✓	✓		✓	✓	75, 107
Fibrose					✓	107, 108, 114
<b>Glandes lacrymales :</b>						
Glandes lacrymales :	✓			✓	✓	108, 115-117
↑ Lymphocytes CD4, T et B						
↑ ICAM-1	✓				✓	107, 118
Infiltrat inflammatoire		✓		✓		119, 120
Auto-antigènes communs, glandes lacrymales et salivaires		✓				115
↑ Fas-ligand Fas, IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , molécule d'adhésion cellulaire 1 et molécule d'adhésion intercellulaire 1 infiltrant les lymphocytes, apoptose		✓				121-123

Les chémokines et les chémorécepteurs augmentent dans l'œil sec. Dans la maladie du greffon (GVHD, graft vs host disease), l'œil sec est associé à l'inflammation et à l'infiltration des cellules immunes au niveau de la glande lacrymale et de l'épithélium de la surface oculaire. Cette maladie est également caractérisée par une fibrose ou une myélofibrose induite par l'infiltration de cellules. Il est clair que les cellules épithéliales de la surface oculaire peuvent moduler les réponses inflammatoires (Tableau 5).

Nous manquons toujours d'informations sur le rôle joué par le système immunitaire dans la dysfonction des larmes humaines associée à la sécheresse oculaire. Il existe peu ou pas d'informations sur les altérations de la cornée (par

rapport à celles du film lacrymal ou de la conjonctive), sur les altérations initiales des facteurs immuns et sur le rôle de ces derniers dans la physiopathologie des SOC. Les altérations primaires et secondaires ne sont pas clairement différenciées, et cette information est indispensable pour établir le rapport de cause à effet.

Le rôle des protéines immunomodulatrices et des peptides présents dans la cornée et le film lacrymal (TGF- $\beta$ ,  $\alpha$ -MSH, IL-1Ra, etc.) doit être déterminé, de même que doit être précisé le rôle de l'immunité innée dans la sécheresse oculaire (lactoferrine, lysozyme, récepteurs, complément, kinine-kininogène, métabolites arachidoniques, neuropeptides, etc.).

**Tableau 6.** Matrice d'informations : système immunitaire chez l'animal

	Lapin	Souris	Chien	Réf.
IFN- $\gamma$ ↑ HLA-DR, ICAM-1	Culture primaire conj.			124
Inflammation ↑ conj., apoptose des glandes lacrymales			Scop et Str env	Spont. DE 96, 98
IFN- $\gamma$ dans inflammations de type TH1 et DE			Scop et Str env, Str env	118, 125
Lymphocytes T médiant l'inflammation locale et la sécheresse oculaire			Scop et Str env	126
<b>Inflammation lacrymale et DE</b>				
↑ Lymphocytes T, en particulier CD4			Dacryoadénite auto-immune	127
↑ Lymphocytes T CD3 ; CD8, CD4			Modèle de GVHD	128
↑ ICAM-1			Souris MRL/lpr	118
↑ MHC classe II		DE		129

## B. Modèles in vitro/animaux de sécheresse oculaire--système immunitaire

Les modèles présentés lors du Workshop de 1995 confirmaient l'efficacité de la cyclosporine A dans le traitement d'un modèle canin spontané de sécheresse oculaire. Depuis, de nouvelles données montrent que l'IFN- $\gamma$  peut réguler positivement le HLA-DR et l'ICAM-1 dans les cellules conjonctivales humaines ; les cellules de la surface oculaire répondent donc à l'inflammation et ont une action modulatrice. Des modèles murins de sécheresse oculaire, qui emploient soit la scopolamine et le stress environnemental, soit uniquement le stress environnemental, montrent que l'agression de la surface oculaire peut induire la modification des lymphocytes T/d'inflammation observée chez l'Homme atteint de sécheresse oculaire. Les preuves issues de modèles animaux suggèrent que l'inflammation induite par la dessiccation est médiée par les lymphocytes T<sup>126</sup> (Tableau 6).

Quelles sont les questions qui demeurent sans réponse, et quels sont les types de recherche fondamentale prometteurs à mettre en œuvre dans des systèmes de modèles afin de déterminer le rôle du système immunitaire dans le mécanisme de dysfonction lacrymale caractéristique de la sécheresse oculaire ? La recherche doit se pencher sur le rôle des lymphocytes T dans l'immunopathogenèse de la maladie de la surface oculaire (indépendamment de la dysfonction des glandes lacrymales). L'importance des lymphocytes T comme médiateurs de la pathologie de la surface oculaire doit être clarifiée. Il faut également déterminer le rôle de l'auto-immunité dans cette affection et la nature des auto-antigènes. L'action des cytokines de l'inflammation sur les gènes muciniques et sur les protéines doit être étudié, et le rôle du système immunitaire inné dans le syndrome sec oculaire doit être précisé (lactoferrine, lysozyme, complément, kinine/kininogène, métabolites arachidoniques, neuropeptides, récepteurs et protéine D surfactante).

### VI. HYPOTHÈSES SUR LES MÉCANISMES D'INFLAMMATION AIGUË ET CHRONIQUE DANS LA SÉCHERESSE OCULAIRE

Le symposium Cullen sur l'inflammation de la cornée et de la surface oculaire (Baylor College of Medicine, Houston, TX, Janvier 2005, *The Ocular Surface*, Vol. 3, Supplement) a tenté d'illustrer dans un schéma unifié le mécanisme de l'inflammation aiguë et chronique de la surface oculaire (Figure

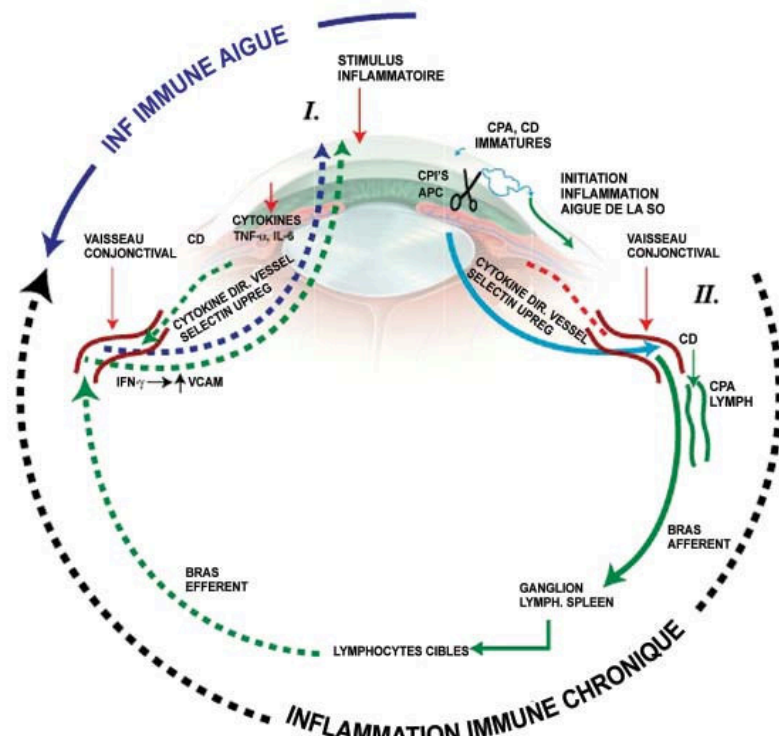


Figure 1. Hypothèses sur les mécanismes d'inflammation immunitaire aiguë et chronique.

I. Le stimulus inflammatoire (antigènes microbiens, trauma, rayonnement ultraviolet, stress hyperosmolaire) amorce l'inflammation immunitaire aiguë en stimulant la production et la libération de cytokines de l'inflammation (par ex., IL-1, TNF- $\alpha$  et IL-6) par les cellules épithéliales de la surface oculaire ; ce processus active les cellules présentant l'antigène (CPA) et augmente l'expression de molécules d'adhésion (par ex., ICAM-1) et de sélectines par l'endothélium de la conjonctive, facilitant ainsi la mobilisation des cellules d'inflammation sur la surface oculaire.

II. Inflammation immunitaire chronique dans laquelle les CPA de la surface oculaire acquièrent et traitent les antigènes qui migrent vers les ganglions lymphatiques régionaux et le spleen via les vaisseaux lymphatiques et les veines conjonctivales, respectivement, et qui sensibilisent les lymphocytes T naifs. Une fois les lymphocytes T CD4 sensibilisés, ils transigent vers la conjonctive, où ils adhèrent aux substances vaso-actives de l'endothélium et pénètrent le tissu par diapédèse. Les cytokines produites par les lymphocytes T activés, telles que l'IFN- $\gamma$ , amplifient la réponse immunitaire en augmentant l'expression des molécules d'adhésion (par ex., VCAM) par les vaisseaux sanguins conjonctivaux.

CPA = cellules présentant l'antigène ; PC = protéases cornéennes ; CD = cellule dendritique ; TNF- $\alpha$  = facteur nécrosant des cellules malignes ; IL-6 = interleukine 6 ; IFN- $\gamma$  = interféron gamma. (D'après McDermott AM et al. Pathways of corneal and ocular surface inflammation: a perspective from the Cullen Symposium. *Ocul Surf* 2005;3(4):S131-S138.)

1) telle qu'elle est observée dans la sécheresse oculaire.<sup>130</sup>

1) *Aiguë* : L'irritation de la surface oculaire (virale, bactérienne, environnementale) déclenche l'expression rapide de sélectines endothéliales vasculaires et de diapédèse de lymphocytes T non sensibilisés (pas ciblés) dans la conjonctive.

2) *Chronique* : La provocation prolongée de la surface oculaire active et draine les cellules présentatrices d'antigène (dendritiques comprises) vers les organes lymphoïdes, permettant la sensibilisation des lymphocytes T et leur ciblage de la surface oculaire.

3) Les symptômes sont principalement corrélés aux lésions épithéliales de la cornée, probablement dues à l'endommagement médié par les effets cytotoxiques cumulés des stimuli inflammatoires et pro-apoptotiques, et de l'hyperosmolarité. L'excitation des terminaisons nerveuses

nociceptives de la cornée est concomitante à la perte/mort des cellules épithéliales.

## VII. GLANDES LACRYMALES PRINCIPALE ET ACCESSOIRES/CANAU NASOLACRYMAUX

### A. La maladie chez l'Homme

Lors du Workshop de 1995, il fut démontré que les glandes lacrymales des patients atteints de SSDE sont infiltrées de lymphocytes et que le volume de sécrétion lacrymale de ces patients est réduit. Certaines données suggéraient un lien entre l'infection du virus Epstein-Barr et la sécheresse oculaire, mais cette relation a donné lieu à controverse. A cette époque, les meilleurs résultats du test de coloration de la surface oculaire suite à l'occlusion du canal nasolacrimal était connue.

Les preuves accumulées depuis le Workshop de 1995 ont identifié les types de lymphocytes, l'expression du Fas-ligand Fas, et les marqueurs apoptotiques présents dans les glandes lacrymales des patients atteints du syndrome de Sjögren. Certains résultats de recherche suggèrent une relation entre l'hépatite C et le VIH, et le NSDE et le SSDE. Un auto-anticorps dirigé contre les récepteurs muscariniques M3 de l'acétylcholine a été identifié, de même que l'interdépendance entre niveaux sériques de cet auto-Ac accrus, moindre valeur du test de Schirmer avec stimulation nasale et score de coloration au rose bengale plus élevé. On note également une augmentation des mucines lacrymales chez les patients atteints de sécheresse oculaire (Tableaux 7 et 8).

Le rôle de la glande lacrymale principale, des glandes lacrymales accessoires et des canaux nasolacrymaux n'est pas clairement identifié. Il serait utile de comparer les protéomes lacrymaux dans une population de sujets sains et dans une population de patients atteints de sécheresse oculaire de même âge et de même sexe, ainsi que dans des populations de patients

**Tableau 7.** Matrice d'informations : glandes lacrymales/canaux nasolacrymaux chez l'Homme

	KCS	SS	GVHD	Age	Réf.
<b>Glandes lacrymales</b>					
Infiltrat inflammatoire		✓	✓		107, 108, 119, 120
auto-antigènes partagés, glandes lacrymales et salivaires		✓			115
↑ FAS-ligand FAS, IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , VCAM-1, ICAM-1, Infiltration lymphocytaire, apoptose		✓			121-123
Etiologie virale de l'hépatite C, VIH, Epstein Barr	✓	✓			131-135
Auto-anticorps aux récepteurs muscariniques M3 de l'acétylcholine		✓			136
Corrélation : Niveaux d'anticorps sériques, Schirmer avec stimulation nasale et coloration au rose bengale/fluorescéine			✓		137
↑ MUC 4, 5A et 5B dans la glande lacrymale humaine (4 cadavres avec DE)				✓	138
↓ Innervation dans glandes lacrymales	✓	✓			139
↑ Fibrose				✓	140
<b>Canaux nasolacrymaux (NLD, de l'anglais Nasolacrimal Ducts)</b>					
Occlusion du syst. nasolac. (bouchons méatiques, etc.) améliore la surf. oc. de DE	✓	✓			>100 réf.
DE et pathol. nasolac. fréquentes chez la femme d'âge moyen à senior	✓	✓			141

atteints de différentes formes de KCS, afin d'identifier les biomarqueurs potentiels des types de pathologies.

Nous ne possédons pas d'informations sur le rôle des glandes lacrymales accessoires et des canaux nasolacrymaux dans la sécheresse oculaire. Toutes les données histologiques et immunohistochimiques sur les glandes lacrymales accessoires proviennent de tissus sains ; nous n'avons aucune information sur ces glandes dans la sécheresse oculaire, quelque forme qu'elle prenne. Nous ne savons pas dans quelle mesure ces glandes sont affectées par la sécheresse oculaire ; pourtant, ancrées dans le tissu sous-conjonctival de la surface oculaire, ce sont des cibles importantes de sécrétagogues lacrymaux topiques. L'expression génique dans les glandes accessoires et dans la glande lacrymale principale n'a pas été comparée. Les contributions respectives de la glande lacrymale principale et des glandes accessoires à la sécrétion basale des larmes ou à la déficience de cette sécrétion ne sont pas connues.

Les informations manquent aussi sur la fonction des canaux nasolacrymaux dans l'œil sec. Des études à long terme doivent être menées sur les bénéfices que peut apporter

**Tableau 8.** Matrice d'informations : glandes lacrymales accessoires chez l'Homme (non liées à la DE)

	Réf.
Structure acineuse équivalente dans les glandes principale et accessoires	142, 143
Système immunitaire sécrétoire équivalent dans les glandes principale et accessoires	142, 144, 145
Innervation équivalente dans les glandes principale et accessoires	146, 147
Sécrétion protéique et voies de signalisation équivalentes dans les glandes principale et accessoires	145, 148, 149

**Tableau 9.** Matrice d'informations : glandes lacrymales/canaux nasolacrymaux chez l'animal

	In Vitro	Lapin	Souris	Rat	Chien	Réf.
<b>Glandes lacrymales :</b>						
Coculture de cellules/lymphocytes acineux lacrymaux activant les lymphocytes et entraînant l'inflammation dans la glande lacrymale hôte	Glande lacrymale	✓				153-157
↑ Infiltration lymphocytaire, CD4, CD8 ; ↑ Fas, ligand Fas et cytokine			souris MRL/ lpr Modèle NOD de souris avec SS			158-166
Androgènes ↓ l'inflammation sont immunosuppresseurs et diminuent les récepteurs androgéniques			MRL/ Mp-lpr/ lpr souris ; NZB/ NZW F1 Souris	Dacryoadénite auto-immune exp.	DE	161, 167-176
Auto-antigènes de la glande lacrymale (ou extraits) induisent l'infiltration lymphocytaire de la glande lacrymale			Souris in vivo	Rat in vivo		177, 178 172, 173,
ICA69 est l'auto-antigène dans le syndrome de Sjögren avec fonction cholinergique altérée			Modèle NOD de souris avec SS			179, 180
Dans le syndrome de Sjögren, l'infiltration lymphocytaire bloque la sécrétion des glandes lacrymales en empêchant la libération de neurotransmetteurs			Modèle MRL/ lpr de souris avec SS			181
α-fodrin est un auto-antigène des glandes lacrymales lié au syndrome de Sjögren			Modèle NFS de souris avec SS			182
↑ vulnérabilité à l'herpès			Cellules de glandes lacrymales femelles			174
Δ Expression génique des glandes lacrymales dans lésion cornéenne			Souris normale			183
<b>Canaux nasolacrymaux (NLD, de l'anglais Nasolacrimal duct) :</b>						
<sup>3</sup> Cortisol H incorporé dans le sang du lapin à partir des NLD		Absorpt. de substances lipophilliques du fluide lacrymal par épi. des NLD		Pas d'absorption de substance lipophillique des larmes par épi. des NLD		184, 185
Anatomie utile à l'investigation des NLD		Etudes comparatives			Etudes comparatives	184-186
↓ Sécrétion ↓ Innervation ↑ Lipofusci			Modèle de souris âgées			187

l'occlusion des points lacrymaux. Yen et al<sup>150</sup> a montré que la sensation de la surface oculaire et la production de larmes diminuaient après l'occlusion provisoire des points lacrymaux chez les sujets sains, mais il semble qu'un mécanisme autorégulateur normalise la production et la clairance des larmes de 14 à 17 jours après une occlusion chez ces sujets, ce qui n'apparaît pas être le cas chez les patients atteints de sécheresse oculaire.<sup>150</sup> Cela pourrait indiquer que l'absorption de composants lacrymaux fluides dans les vaisseaux sanguins des corps caverneux entourants<sup>151,152</sup> agit comme un signal de production de fluide lacrymal, qui cesse en cas de déficience lacrymale. La recherche doit porter sur la caractérisation des systèmes rétroactifs entre l'épithélium du canal nasolacrimal et les vaisseaux sanguins, et de leurs connexions avec la surface oculaire.

## B. Modèles in vitro et modèles animaux

Le rapport du Workshop de 1995 indiquait qu'il avait été démontré dans des modèles murins de syndrome de Sjögren que les androgènes réduisaient l'inflammation lacrymale.

Depuis ce rapport, des études réalisées avec des outils analytiques de type « microarray », ont montré une modification frappante de l'expression génique des glandes lacrymales chez la souris après une lésion cornéenne aiguë. Cytokines et chémokines ont été identifiées dans un modèle de souris atteintes du syndrome de Sjögren, avec une fonction cholinergique altérée et relargage de neurotransmetteurs. La molécule alpha-fodrine a été identifiée comme auto-antigène dans le modèle de souris avec syndrome de Sjögren NFS, tandis que l'ICA69 est l'auto-antigène dans le modèle de souris avec syndrome de Sjögren NOD. Dans un modèle de rats, les récepteurs muscariniques sont les auto-antigènes du

syndrome de Sjögren. Il a également été démontré que les canaux nasolacrymaux absorbaient le cortisol marqué, ce qui indique que l'absorption des composants lacrymaux se produit au niveau des canaux (Tableau 9).

Pour valider les modèles animaux de sécheresse oculaire, la caractérisation et la comparaison du transcriptome et du protéome des glandes lacrymales chez l'Homme et chez la souris doivent être réalisées. Il serait également intéressant de comparer les protéomes des glandes lacrymales de souris saines et atteintes de sécheresse oculaire. Il faut aussi identifier les voies de signalisation dont l'altération provoque la baisse de sécrétion des glandes lacrymales observée dans des modèles de souris et de rats âgés. Le rôle des cellules myoépithéliales dans les glandes lacrymales pathologiques reste à déterminer sur des modèles animaux. Il serait utile de déterminer, par analyse des lymphocytes autologues d'un modèle de lapins, si l'exposition à des antigènes cryptiques suite à une erreur de recyclage peut être à l'origine du syndrome de Sjögren. Ces mêmes lymphocytes autologues permettraient également de déterminer les mécanismes cellulaires induisant la maladie auto-immune dans les glandes lacrymales, si le processus exocytotique de sécrétion protéique est une cible dans la dysfonction des glandes lacrymales et enfin, le rôle des cellules des canaux lacrymaux dans la dysfonction des glandes lacrymales après microdissection au laser.

En ce qui concerne les canaux nasolacrymaux, nous manquons d'information sur les cellules de ces canaux et n'avons aucune information sur les lignées cellulaires de l'épithélium de ces canaux. Les modèles animaux doivent répondre aux questions suivantes : l'absorption des composants du fluide lacrymal dans les vaisseaux sanguins du corps caverneux entourant les canaux nasolacrymaux est-elle modifiée ou stoppée dans les modèles de sécheresse oculaire, et que devient le fluide lacrymal drainé dans le passage nasolacrimal ?

## VIII. GLANDES DE MEIBOMIUS

### A. La maladie chez l'Homme

Le rapport du Workshop de 1995 documentait une diminution et/ou une altération des lipides meibomiens dans la sécheresse oculaire, ainsi que des anomalies morphologiques des acinus et tubules de ces glandes.

Depuis ce rapport, de nouvelles recherches ont identifié la kératinisation de l'épithélium canalaire, la métaplasie de l'orifice et la baisse de la qualité des sécrétions meibomiennes dans les cas suivants: vieillissement, thérapie anti-androgène et/ou déficience en androgène chez la femme (syndrome d'insensibilité totale à l'androgène). Des corrélations ont été établies entre la prise de nutriment (par ex., acides gras oméga 3, vitamine B6, vitamine D) et les profils des lipides polaires des sécrétions meibomiennes chez les femmes atteintes du syndrome de Sjögren. Il a également été déterminé qu'une maladie des glandes de Meibomius pouvait être un facteur contribuant chez plus de 60 % des patients atteints de sécheresse oculaire (Tableau 10).

Nous manquons toujours d'information sur le rôle joué par les glandes de Meibomius dans la dysfonction des larmes humaines associée à la sécheresse oculaire. Les facteurs influençant la kératinisation des canaux meibomiens doivent être explorés plus avant, en partant de l'hypothèse, qui n'est pas nouvelle, que l'hyperkératinisation de ces canaux est un facteur courant et un événement clé menant à la dysfonction des glandes de Meibomius (MGD) dans sa forme primaire et secondaire.

La littérature fournit certains indices sur la toxicité adrénergique chez le lapin et peut-être plus pertinemment sur la toxicité rétinienne chez l'Homme. D'autres indices issus d'une littérature insuffisante mais intéressante suggèrent que la conjonctivite (allergique ou chronique) ou les yeux secs liés au syndrome de Sjögren sont associés à la MGD, l'implicite étant que les médiateurs (pro-inflammatoires ou autres) sont transférés aux glandes et canaux meibomiens à travers la conjonctive.

Les travaux de recherche pourraient porter sur les domaines suivants :

- 1) analyse de la littérature sur les processus de kératinisation dans divers épithélium ;
- 2) analyse des mécanismes de l'action rétinienne et des processus génétiques intervenant dans la kératinisation de la muqueuse, de l'épithélium de transition (par ex., épithélium des canaux meibomiens) et de la peau ;
- 3) analyse comparative des points potentiels d'interaction des voies de signalisation sous le contrôle de la rétinienne et sous le contrôle des récepteurs adrénergiques, notamment les alpha-récepteurs, dans le processus de

**Tableau 10.** Matrice d'informations : glandes de Meibomius chez l'Homme

	KCS	Bléph. chr	MGD	NSS	SS	Déficit en androgènes	Age	Lentilles	Réf.
Perte/obstruction/distorsion des glandes de Meibomius diminue les sécrétions		✓	✓	✓18,5 %	✓60 %		✓	✓	6, 188-195
Δ profils lipidiques						✓	✓	✓	36, 196-198
Kératinisation, métaplasie de l'orifice						✓	✓		5, 10
Pt de fusion des lipides 3° au-dessus de la normale			✓						199
Souches bactériennes associées à la bléph. chronique		✓							200
↑ Fluorescéine, rose bengale			✓						195
Δ Couche lipidique ; ↑ Epaisseur	✓					✓	✓	✓	36, 197, 198, 201, 202

**Tableau 11.** Matrice d'informations : glandes de Meibomius chez l'animal

	Lapin	Souris	Hamster	Réf.
↓ MG, Erythème conj.	Modèle RA-MGD	-/- EDA	Modèle RA-MGD	102, 203, 204
↑ Kératinisation des canaux	Modèle MGD/ épinéphrine			205
↑ Stéroïdes et céramides	Modèle MGD/ épinéphrine			206
MG atrophique avec lésions sur la surface oculaire		-/- ACAT-1		207
↓ Androgènes ΔLipides, expression génique dans les glandes de Meibomius	modèle de mâles castrés	modèle de mâles castrés		208-210

kératinisation ;

- 4) histochimie et ultrastructure de la kératinisation aux niveaux cellulaires, marqueurs de kératinisation ;
- 5) recherche des rétinoides ou autres composés capables de bloquer ou de s'opposer à l'action des composés des rétinoides anti-acné ;
- 6) essais cliniques sur la fréquence de MGD dans les glaucomes traités avec des agonistes adrénergiques, en particulier lorsque ces agonistes sont utilisés seuls.

Nous devons connaître le nombre minimum requis de glandes qui fournira au film lacrymal une couche lipidique adéquate, et les mécanismes moléculaires menant à la perte ou aux anomalies morphologiques des glandes de Meibomius. Déterminer comment la couche lipidique se lie à la couche aqueuse et savoir si cette liaison est modifiée dans la sécheresse oculaire est important, de même que définir le rôle des autres vecteurs de lipides dans la stabilité du film lacrymal. Nous avons besoin d'une évaluation qualitative et quantitative complète des sécrétions des glandes de Meibomius chez les sujets sains et chez les patients atteints de sécheresse oculaire, obtenue via des techniques analytiques avancées notamment la spectrométrie de masse et la chromatographie liquide, pour déterminer si le ratio molaire des espèces essentielles de lipides présentes dans les sécrétions meibomiennes change avec le développement de la sécheresse oculaire. Il serait utile de créer un modèle artificiel de la couche lipide du film lacrymal simulant la composition lipidique des sécrétions meibomiennes recueillies sur des sujets sains et possédant les mêmes propriétés biophysiques. L'étiologie de l'obstruction des glandes de Meibomius n'est pas connue ; pourquoi, par exemple, chaque obstruction ne donne-t-elle pas lieu à la formation d'un chalazion ?

La recherche doit être poursuivie sur les changements fonctionnels des glandes de Meibomius liés à l'âge et sur la relation entre l'obstruction de ces glandes et la nutrition. Le rôle des lipides dans la lubrification de la paupière et de la surface oculaire doit être clarifié. Le clignement de la paupière et l'épithéliopathie de ce clignement joue-t-il un rôle dans la MGD ?

## B. Modèles in vitro et modèles animaux

Le Workshop de 1995 fournit très peu d'information sur les modèles animaux de la MGD, autre que la kératinisation de l'épithélium des canaux observée après traitement par l'épinéphrine dans un modèle chez le lapin. Depuis, plusieurs modèles ont montré que l'hypo-androgénie, qui chez l'Homme est associée à la dysfonction des glandes de

Meibomius, modifie les profils lipidiques des sécrétions meibomiennes et conduit à l'instabilité du film lacrymal et à la sécheresse oculaire par évaporation. Chez la souris et le lapin, l'hypo-androgénie est associée à la modification des profils lipidiques et de l'expression génique dans les glandes de Meibomius (Tableau 11).

La recherche fondamentale doit déterminer à l'aide de modèles, outre le rôle des glandes de Meibomius dans diverses formes de sécheresse oculaire et dans le mécanisme de dysfonctionnement lacrymal, la structure et la composition de la couche lipidique et ses modifications dans la MGD expérimentale. Plus particulièrement, quels sont les composants de la sécrétion meibomienne disséminés sur le film lacrymal, et quelle modification de la composition changerait de manière significative le point de fusion et d'expression de l'huile ? Enfin, nous devons connaître la structure de la couche lipidique et ses modifications dans la MGD.

## IX. MÉCANISMES SOUS-JACENTS DE LA SÉCHERESSE OCULAIRE

Sur la base des données émanant des rapports précédents, le groupe a exprimé l'opinion que l'information disponible ne permettait pas de définir le mécanisme fondamental de la sécheresse oculaire, mais qu'une hypothèse de quelques mécanismes pouvait être avancée. Les preuves suggèrent que la sécheresse oculaire est multifactorielle : âge, état hormonal, génétique, sexe, état immun, état d'innervation, nutrition, pathogénicité, stress environnemental sont autant de facteurs altérant les composantes de la fonction/structure cellulaire et moléculaire du système de la surface oculaire. Le terme et concept de *système de la surface oculaire* a été adopté par consensus lors de la réunion DEWS à Miami en Floride, en mai 2006.

Ce terme est défini comme *l'épithélium glandulaire et mouillé de la cornée, la conjonctive, les glandes lacrymales principale et accessoires, les canaux nasolacrux et les glandes de Meibomius, leurs matrices apexiennes et basales, formant un système fonctionnel de par la continuité de l'épithélium, l'innervation et les systèmes endocrinaux et immuns* (Pour plus d'informations, voir Gipson, 2007<sup>21</sup>). Certaines parties des paupières sont également incluses dans le système de surface oculaire. La description de l'ensemble en tant que *système de la surface oculaire* repose sur plusieurs faits reconnus par l'observation. En premier lieu, les fonctions primaires du système sont de fournir une surface de réflexion lisse à la cornée (la surface oculaire), de la protéger et de la préserver. D'où le nom, *système de la surface oculaire*,

lié à la fonction principale de la surface. Deuxièmement, l'intégralité de l'épithélium de la surface oculaire est continu et embryologiquement dérivé de l'ectoderme de la surface. L'épithélium de la cornée et de la conjonctive, les glandes lacrymales principale et accessoires, l'épithélium glandulaire, les glandes de Meibomius et le système nasolacrymal sont continus par le biais de l'épithélium des canaux. Les systèmes glandulaires sont essentiellement des invaginations et des spécialisations de l'épithélium de la surface oculaire. Troisièmement, toutes les régions de l'épithélium produisent des composantes du film lacrymal. Les systèmes nerveux, endocrinien, immunitaire et vasculaire intègrent les fonctions des diverses régions de l'épithélium continu, soutenu par le tissu conjonctif et ses cellules résidentes. Enfin, l'œil sec affecte la surface oculaire et est détecté sur cette surface.

\*Le terme de *système de la surface oculaire* est élaboré à partir de celui d'*unité fonctionnelle lacrymale*, préalablement proposé et décrit par Stern, Pflugfelder et Beuerman<sup>212-215</sup>, et présenté dans le chapitre 1 : Définition et classification.<sup>216</sup> Toute altération de l'une ou de plusieurs composants du système de la surface oculaire ou de ses sécrétions entraîne une modification de la composition de la surface épithéliale de la cornée ou du film lacrymal (par ex., osmolarité, volume lacrymal) susceptible de conduire à la dessiccation et à des lésions épithéliales (mises en évidence par la pénétrance d'un colorant). Les lésions épithéliales induisent la libération de médiateurs d'inflammation, l'inflammation concomitante amplifiant et entretenant d'autres lésions provoquées par la dysrégulation chronique du système de la surface oculaire.

## RÉFÉRENCES

- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-2
- Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J 2nd. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677-81
- Farris RL, Gilbard JP, Stuchell RN, Mandell UD. Diagnostic tests in keratoconjunctivitis sicca. *CLAO J* 1983;9:23-8
- Nichols JJ, Sinnott, LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1319-28
- Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4874-82
- Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10:277-285
- Tsubota, K and Yamada, M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2942-50
- Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996;103:664-9
- Goto E, Endo K, Suzuki A, et al. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:533-9
- Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003;22:516-21
- Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653-61
- Kallarackal GU, Ansari EA, Amos N, et al. A comparative study to assess the clinical use of fluorescein meniscus time (FMT) with tear break up time (TBUT) and Schirmer's tests (ST) in the diagnosis of dry eyes. *Eye* 2002;16:594-600
- Savini G, Barboni P, Zanini M. Tear meniscus evaluation by optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:112-8
- Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74:8-13
- Craig JP, Singh I, Tomlinson A, et al. The role of tear physiology in ocular surface temperature. *Eye* 2000;14 ( Pt 4):635-41
- Tiffany JM, Winter N, Bliss G. Tear film stability and tear surface tension. *Curr Eye Res* 1989;8:507-15
- Nagyova, B, Tiffany JM. Components responsible for the surface tension of human tears. *Curr Eye Res* 1999;19:4-11.
- Glasson MJ, Stapleton F, Keay 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
- Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-61
- Yamada M, Mochizuki H, Kawai M, et al. Decreased tear lipocalin concentration in patients with meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2005;89:803-5
- Dohlman CH, Friend J, Kalevar V, et al. The glycoprotein (mucus) content of tears from normals and dry eye patients. *Exp Eye Res* 1976;22:359-65
- Argueso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1004-11
- Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea* 2001;20:873-7
- Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80
- Danjo Y, Hamano T. Observation of precorneal tear film in patients with Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:501-5
- Shine WE, McCulley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch Ophthalmol* 1998;116:849-52
- Grus FH, Sabuncuo P, Herber S, Augustin AJ. Analysis of tear protein patterns for the diagnosis of dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:1213-6
- Ohashi Y, Ishida R, Kojima T, et al. Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003;136:291-9
- Virtanen T, Kontinen YT, Harkonen M, Tervo T. Tear fluid plasmin activity of dry eye patients with Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:137-41
- Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, et al. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1alpha concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2506-12
- Sobrin L, Liu A, Monroy DC, et al. Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1703-9
- 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
- Danjo Y, Lee M, Horimoto K, Hamano T. Ocular surface damage and tear lactoferrin in dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:433-7
- Koo BS, Lee DY, Ha HS, et al. Comparative analysis of the tear protein expression in blepharitis patients using two-dimensional electrophoresis. *J Proteome Res* 2005;4:719-24
- Seal DV. The effect of aging and disease on tear constituents. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985;104 ( Pt 4):355-62
- Glasson, M, Stapleton F, Willcox M. Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers. *Curr Eye Res* 2002;25:227-35
- Aho VV, Nevalainen TJ, Paavilainen V, Saari KM. Group IIA phospholipase A2 content of tears in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002 Jul;240(7):521-3
- Tishler M, Yaron I, Geyer O, et al. Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:2327-9
- Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201-11
- Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2283-92
- Molloy MP, Bolis S, Herbert BR, et al. Establishment of the human reflex tear 2D-PAGE reference map: a first step towards the diagnosis of disease. *Electrophoresis* 1997;18: 2811-5
- Tsai PS, Evans JE, Green KM, et al. Proteomic analysis of human meibomian gland secretions. *Br J Ophthalmol* 2006;90:372-7
- Mulvenna I, Stapleton F, Hains PG, et al. Low molecular weight analysis of tears using matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000;28:205-7
- Fung K, Morris C, Duncan M. Mass spectrometric techniques applied to the analysis of human tears: a focus on the peptide and protein constituents. *Adv*

\*Note ajoutée par la commission de rédaction

- Exp Med Biol* 2002;506(PtA):601-5
45. Ham BM, Jacob JT, Keese MM, Cole RB. Identification, quantification and comparison of major non-polar lipids in normal and dry eye tear lipidomes by electrospray tandem mass spectrometry. *J Mass Spectrom* 2004;39:1321-36
  46. Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Argueso P, et al. Mucin gene expression in immortalized human corneal-limbal and conjunctival epithelial cell lines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2496-506
  47. Robertson DM, Li L, Fisher S, et al. Characterization of growth and differentiation in a telomerase-immortalized human corneal epithelial cell line. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:470-8
  48. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmology* 1989;96:1180-6
  49. Stewart P, Chen Z, Farley W, et al. Effect of experimental dry eye on tear sodium concentration in the mouse. *Eye Contact Lens* 2005;31:175-8
  50. Gilbard JP, Rossi SR, Gray KL, et al. Tear film osmolarity and ocular surface disease in two rabbit models for keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:374-8
  51. Nagelhout TJ, Gamache DA, Roberts L, et al. Preservation of tear film integrity and inhibition of corneal injury by dexamethasone in a rabbit model of lacrimal gland inflammation-induced dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21:139-48
  52. Salvatore MF, Pedroza L, Beuerman RW. Denervation of rabbit lacrimal gland increases levels of transferrin and unidentified tear proteins of 44 and 36 kDa. *Curr Eye Res* 1999;18:455-66
  53. Song XJ, Li DQ, Farley W, et al. Neurturin-deficient mice develop dry eye and keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4223-9
  54. Poon AC, Geerling G, Dart JK, et al. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1188-97
  55. Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1975;14:299-302
  56. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. Dry eye states. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1869-72
  57. Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K, et al. Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 1997;104:223-35
  58. Blodi BA, Byrne KA, Tabbara KF. Goblet cell population among patients with inactive trachoma. *Int Ophthalmol* 1988;12:41-5
  59. Sommer A. Treatment of corneal xerophthalmia with topical retinoic acid. *Am J Ophthalmol* 1983;95:349-52
  60. Lievens CW, Connor CG, Murphy H. Comparing goblet cell densities in patients wearing disposable hydrogel contact lenses versus silicone hydrogel contact lenses in an extended-wear modality. *Eye Contact Lens* 2003;29:241-4
  61. Albietsz JM, McLennan SG, Lenton LM. Ocular surface management of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2003;19:636-44
  62. Versura P, Maltarello MC, Cellini M, et al. Detection of mucus glycoconjugates in human conjunctiva by using the lectin-colloidal gold technique in TEM. II. A quantitative study in dry-eye patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986;64:451-5
  63. Garcher C, Bron AJ, Baudouin C, et al. CA 19-9 ELISA test: a new method for studying mucus changes in tears. *Br J Ophthalmol* 1998;82:88-90
  64. Versura P, Maltarello MC, Cellini M, et al. Detection of mucus glycoconjugates in human conjunctiva by using the lectin-colloidal gold technique in TEM. III. A quantitative study in asymptomatic contact lens wearers. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1987;65:661-7
  65. Hayashi Y, Kao WW, Kohno N, et al. Expression patterns of sialylated epitope recognized by KL-6 monoclonal antibody in ocular surface epithelium of normals and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2212-7
  66. Argueso P, Tisdale A, Mandel U, et al. The cell-layer- and cell-type-specific distribution of GalNAc-transferases in the ocular surface epithelia is altered during keratinization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:86-92
  67. Danjo Y, Watanabe H, Tisdale AS, et al. Alteration of mucin in human conjunctival epithelia in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2602-9
  68. Koufakis DI, Karabatsas CH, Sakkas LL, et al. Conjunctival surface changes in patients with Sjogren's syndrome: a transmission electron microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:541-4
  69. Albietsz J, Sanfilippo P, Troutbeck R, Lenton LM. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2003;80:420-30
  70. Murube J, Rivas L. Biopsy of the conjunctiva in dry eye patients establishes a correlation between squamous metaplasia and dry eye clinical severity. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:246-56
  71. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7
  72. Meller D. The fine structure of chromatin alterations in conjunctival epithelial cells in keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1999;18:225-32
  73. Albietsz JM, Bruce AS. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001;22:8-18
  74. Bjerrum KB. Snake-like chromatin in conjunctival cells of normal elderly persons and of patients with primary Sjogren's syndrome and other connective tissue diseases. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:33-6
  75. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1356-63
  76. Benitez del Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3030-5
  77. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1996;15:235-9
  78. Horwath-Winter J, Vidic B, Schantzer G, Schmut O. Early changes in corneal sensation, ocular surface integrity, and tear-film function after laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:2316-21
  79. Hovanesian JA, Shah SS, Maloney RK. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:577-84
  80. Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1082-7
  81. Scott IU, Flynn HW Jr, Feuer W, et al. Endophthalmitis associated with microbial keratitis. *Ophthalmology* 1996;103:1864-70
  82. Kawasaki S, Kawamoto S, Yokoi N, et al. Up-regulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res* 2003;77:17-26
  83. Nakamura T, Nishida K, Dota A, et al. Elevated expression of transglutaminase 1 and keratinization-related proteins in conjunctiva in severe ocular surface disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:549-56
  84. Nakamura T, Nishida K, Dota A, Kinoshita S. Changes in conjunctival clusterin expression in severe ocular surface disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1702-7
  85. Narayanan S, Miller WL, McDermott AM. Conjunctival cytokine expression in symptomatic moderate dry eye subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2445-50
  86. Argueso P, Tisdale A, Spurr-Michaud S, et al. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:113-9
  87. Hatchell DL, Sommer A. Detection of ocular surface abnormalities in experimental vitamin A deficiency. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1389-93
  88. Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 1990;97:308-12
  89. Tei M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Vitamin A deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:82-8
  90. Dursun D, Wang M, Monroy D, et al. A mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:632-8
  91. Ueta M, Hamuro A, Yamamoto M, et al. Spontaneous ocular surface inflammation and goblet cell disappearance in I kappa B zeta gene-disrupted mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:579-88
  92. Corfield AP, Donapaty SR, Carrington SD, et al. Identification of 9-O-acetyl-N-acetylneuraminic acid in normal canine pre-ocular tear film secreted mucins and its depletion in keratoconjunctivitis sicca. *Glycoconj J* 2005;22:409-16
  93. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5
  94. Hori Y, Spurr-Michaud S, Russo CL, et al. Differential regulation of membrane-associated mucins in the human ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:114-22
  95. Tseng SC, Hatchell D, Tierney N, et al. Expression of specific keratin markers by rabbit corneal, conjunctival, and esophageal epithelia during vitamin A deficiency. *J Cell Biol* 1984;99:2279-86
  96. Gao J, Schwab TA, Addeo JV, et al. The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical Cyclosporin A therapy. *Cornea* 1998;17:654-63
  97. Toshino A, Shiraishi A, Zhang W, et al. Expression of keratinocyte transglutaminase in cornea of vitamin A-deficient rats. *Curr Eye Res* 2005;30:731-9
  98. Yeh S, Song XJ, Farley W, et al. Apoptosis of ocular surface cells in experi-

- mentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:124-9
99. Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4293-301
  100. Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4302-11
  101. Li DQ, Luo L, Chen Z, et al. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82:588-96
  102. Cui CY, Smith JA, Schlessinger D, Chan CC. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia disruption yields a mouse model for ocular surface disease and resultant blindness. *Am J Pathol* 2005;167:89-95
  103. Rojas B, Cunha R, Zafirakis P, et al. Cell populations and adhesion molecules expression in conjunctiva before and after bone marrow transplantation. *Exp Eye Res* 2005;81:313-25
  104. Raphael M, Bellefgh S, Piette JC, et al. Conjunctival biopsy in Sjogren's syndrome: Correlations between histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 1988;13:191-202
  105. Stern ME, Gao J, Schwalb TA, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjogren's and non-Sjogren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2609-14
  106. Pflugfelder SC, Huang AJ, Feuer W, et al. Conjunctival cytologic features of primary Sjogren's syndrome. *Ophthalmology* 1990;97:985-91
  107. Ogawa Y, Kuwana M, Yamazaki K, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1888-96
  108. Ogawa Y, Yamazaki K, Kuwana M, et al. A significant role of stromal fibroblasts in rapidly progressive dry eye in patients with chronic GVHD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:111-9
  109. Gulati A, Sacchetti M, Bonini A, Dana MR. Chemokine receptor CCR5 expression in conjunctival epithelium of patients with dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2006;124:710-6
  110. Baudouin C, Liang H, Bremond-Gignac D, et al. CCR 4 and CCR 5 expression in conjunctival specimens as differential markers of T(H)1/T(H)2 in ocular surface disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:614-9
  111. Aronni S, Cortes M, Sacchetti M, et al. Upregulation of ICAM-1 expression in the conjunctiva of patients with chronic graft-versus-host disease. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:17-23
  112. Tsubota K, Fujihara T, Saito K, Takeuchi T. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica* 1999;213:16-9
  113. Jones DT, Monroy D, Ji Z, et al. Sjogren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3493-3504
  114. Ogawa Y, Kodama H, Kameyama K, et al. Donor fibroblast chimerism in the pathogenic fibrotic lesion of human chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4519-27
  115. Matsumoto I, Tsubota K, Satake Y, et al. Common T cell receptor clonotype in lacrimal glands and labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. *J Clin Invest* 1996;97:1969-77
  116. Pepose JS, Akata RF, Pflugfelder SC, Voight W. Mononuclear cell phenotypes and immunoglobulin gene rearrangements in lacrimal gland biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *Ophthalmology* 1990;97:1599-605
  117. Williamson J, Gibson AA, Wilson T, et al. Histology of the lacrimal gland in keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 1973;57:852-8
  118. Gao J, Morgan G, Tieu D, et al. ICAM-1 expression predisposes ocular tissues to immune-based inflammation in dry eye patients and Sjogren's syndrome-like MRL/lpr mice. *Exp Eye Res* 2004;78:823-35
  119. Sullivan D, et al. Aqueous tear deficiency in Sjogren's syndrome: Possible causes and potential treatment, in Pleyer U, et al (eds). *Oculodermatologic diseases--immunology of bullous oculo-muco-cutaneous disorders*. Buren, The Netherlands, Aeolus Press, 1997, pp 95-152
  120. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006;82:885-98
  121. Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K, Takeuchi T. Quantitative analysis of lacrimal gland function, apoptotic figures, Fas and Fas ligand expression of lacrimal glands in dry eye patients. *Exp Eye Res* 2003;76:233-40
  122. Saito I, Terauchi K, Shimuta M, et al. Expression of cell adhesion molecules in the salivary and lacrimal glands of Sjogren's syndrome. *J Clin Lab Anal* 1993;7:180-7
  123. Ono M, Yoshino K, Tsubota K, Saito I. Subclass expression of IgA in lacrimal glands of patients with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:185-8
  124. Zhan H, Towler HM, Calder VL. The immunomodulatory role of human conjunctival epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3906-10
  125. Barabino S, Shen L, Chen L, et al. The controlled-environment chamber: a new mouse model of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2766-71
  126. Niederkorn J, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Desiccating stress induces T cell-mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 2006;176:3950-57
  127. van Blokland SC, Versnel MA. Pathogenesis of Sjogren's syndrome: characteristics of different mouse models for autoimmune exocrinopathy. *Clin Immunol* 2002;103:111-24
  128. Hassan AS, Clouthier SG, Ferrara JL, et al. Lacrimal gland involvement in graft-versus-host disease: a murine model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2692-7
  129. Yang T, Zeng H, Zhang J, et al. MHC class II molecules, cathepsins, and La/SSB proteins in lacrimal acinar cell endomembranes. *Am J Physiol* 1999;277:C994-C1007
  130. McDermott A, Perez V, Huang AJ, et al. Pathways of corneal and ocular surface inflammation: A perspective from the Cullen Symposium. *Ocul Surf* 2005;3:S131-S138
  131. Lee-Wing MW, Hodge WG, Diaz-Mitoma F. Investigating a viral etiology for keratoconjunctivitis sicca among patients who are positive for human immunodeficiency virus. *Cornea* 1999;18:671-4
  132. Matoba AY. Ocular disease associated with Epstein-Barr virus infection. *Surv Ophthalmol* 1990;35:145-50
  133. Tsubota K, Fujishima H, Toda I, et al. Increased levels of Epstein-Barr virus DNA in lacrimal glands of Sjogren's syndrome patients. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:425-30
  134. Zegans ME, Aminger W, Chapman C, Gordon SR. Ocular manifestations of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:423-7
  135. Merayo-Lloves J, Baltatzis S, Foster CS. Epstein-Barr virus dacryoadenitis resulting in keratoconjunctivitis sicca in a child. *Am J Ophthalmol* 2001;132:922-3
  136. Bacman S, Perez-Leiros C, Sterin-Borda L, et al. Autoantibodies against lacrimal gland M3 muscarinic acetylcholine receptors in patients with primary Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:151-6
  137. Tsubota K, Fujihara T, Takeuchi T. Soluble interleukin-2 receptors and serum autoantibodies in dry eye patients: correlation with lacrimal gland function. *Cornea* 1997;16:339-44
  138. Paulsen F, Langer G, Hoffman W, Berry M. Human lacrimal gland mucins. *Cell Tissue Res* 2004;316:167-77
  139. Rivas L, Murube J, Toledano A. [Innervation of the lachrymal gland in patients with primary Sjogren's syndrome. An immunohistopathological study]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002;77:623-29
  140. Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995;102:678-86
  141. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9
  142. Gillette T, Allansmith MR, Greiner JV, Janusz M. Histologic and immunohistologic comparison of main and accessory lacrimal tissue. *Am J Ophthalmol* 1980;89:724-30
  143. Seifert P, Spitznas M, Koch F, Cusumano A. The architecture of human accessory lacrimal glands. *Ger J Ophthalmol* 1993;2:444-54
  144. Allansmith MR, Kajiyama G, Abelson MB, Simon MA. Plasma cell content of main and accessory lacrimal glands and conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1976;82:819-26
  145. Hunt S, Spitznas M, Seifert P, Rauwolf M. Organ culture of human main and accessory lacrimal glands and their secretory behaviour. *Exp Eye Res* 1996;62:541-54
  146. Seifert P, Spitznas M. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) innervation of the human eyelid glands. *Exp Eye Res* 1999;68:685-92
  147. Esmaeli-Gutstein B, Hewlett BR, Harvey JT. Characterization of adrenergic receptors in the accessory lacrimal glands of the upper eyelid. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1999;15:245-51
  148. Gillette TE, Greiner JV, Allansmith MR. Immunohistochemical localization of human tear lysozyme. *Arch Ophthalmol* 1981;99:298-300
  149. Obata H, Horiuchi H, Dobashi Y, et al. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in human main and accessory lacrimal glands. *Jpn J Ophthalmol* 1993;37:113-21
  150. Yen MT, Pflugfelder SC, Feuer WJ. The effect of punctal occlusion on tear production, tear clearance, and ocular surface sensation in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 2001;131:314-23.
  151. Ayub M, Thale AB, Hedderich J, et al. The cavernous body of the human efferent tear ducts contributes to regulation of tear outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4900-7
  152. Paulsen FP, Thale AB, Hallman UJ, et al. The cavernous body of the human efferent tear ducts: function in tear outflow mechanism. *Invest Ophthalmol*

- Vis Sci* 2000;41:965-70
153. Guo Z, Azzarolo AM, Schechter JE, et al. Lacrimal gland epithelial cells stimulate proliferation in autologous lymphocyte preparations. *Exp Eye Res* 2000;71:11-22
  154. Guo Z, Song D, Azzarolo AM, et al. Autologous lacrimal-lymphoid mixed-cell reactions induce dacryoadenitis in rabbits. *Exp Eye Res* 2000;71:23-31
  155. Zhu Z. Lacrimal histopathology and ocular surface disease in a rabbit model of autoimmune dacryoadenitis. *Cornea* 2003;22:25-32
  156. Franklin R, McGee DW, Shepard KF. Lacrimal gland-directed B cell responses. *J Immunol* 1985;135:95-99
  157. Liu S, Zhou DH, Franklin RM. Lacrimal gland-derived lymphocyte proliferation potentiating factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:650-7
  158. Jabs DA, Enger C, Prendergast RA. Murine models of Sjogren's syndrome. Evolution of the lacrimal gland inflammatory lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:371-80
  159. Jabs DA, Prendergast RA, Rorer EM, et al. Cytokines in autoimmune lacrimal gland disease in MRL/MpJ mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2567-71
  160. Akpek EK, Jabs DA, Gerard HC, et al. Chemokines in autoimmune lacrimal gland disease in MRL/MpJ mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:185-90
  161. Sato EH, Ariga H, Sullivan DA. Impact of androgen therapy in Sjogren's syndrome: hormonal influence on lymphocyte populations and Ia expression in lacrimal glands of MRL/Mp-lpr/lpr mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2537-45
  162. Rocha E, Wickham LA, Huang Z, et al. Presence and testosterone influence on the levels of anti- and pro-inflammatory cytokines in lacrimal tissues of a mouse model of Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:485-91
  163. Toda I, Wickham LA, Sullivan DA. Gender and androgen treatment influence the expression of proto-oncogenes and apoptotic factors in lacrimal and salivary tissues of MRL/lpr mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1998;86:59-71
  164. Toda I, Sullivan BD, Wickham LA, Sullivan DA. Gender- and androgen-related influence on the expression of proto-oncogene and apoptotic factor mRNAs in lacrimal glands of autoimmune and non-autoimmune mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;71:49-61
  165. Tornwall J, Lane TE, Fox RI, Fox HS. T cell attractant chemokine expression initiates lacrimal gland destruction in nonobese diabetic mice. *Lab Invest* 1999;79:1719-26
  166. Robinson CP, Cornelius J, Bounous DE, et al. Characterization of the changing lymphocyte populations and cytokine expression in the exocrine tissues of autoimmune NOD mice. *Autoimmunity* 1998;27:29-44
  167. Vendramini AC, Soo C, Sullivan DA. Testosterone-induced suppression of autoimmune disease in lacrimal tissue of a mouse model (NZB/NZW F1) of Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:3002-6
  168. Sullivan DA, Edwards JA. Androgen stimulation of lacrimal gland function in mouse models of Sjogren's syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;60:237-45
  169. Ariga H, Edwards J, Sullivan DA. Androgen control of autoimmune expression in lacrimal glands of MRL/Mp-lpr/lpr mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;53:499-508
  170. Sato E, Sullivan D. Comparative influence of steroid hormones and immunosuppressive agents on autoimmune expression in lacrimal glands of a female mouse model of Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2632-42
  171. Rocha F, et al. Effect of androgen analogue treatment and androgen withdrawal on lacrimal gland inflammation in a mouse model (MRL/Mp-lpr/lpr) of Sjogren's syndrome. *Reg Immunol* 1994;6:270-7
  172. Liu SH, Prendergast RA, Silverstein AM. Experimental autoimmune dacryoadenitis. I. Lacrimal gland disease in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:270-5
  173. Mizejewski G. Studies of autoimmune induction in the rat lacrimal gland. *Experientia* 1978;34:1093-5
  174. Huang Z, Lambert RW, Wickham LA, Sullivan DA. Analysis of cytomegalovirus infection and replication in acinar epithelial cells of the rat lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1174-86
  175. Stern M. Ocular surface inflammation: a causative factor in dry eye. *J Rheumatol* 1997;50(Suppl):42
  176. Gao J, Stern M. Modulators of apoptosis in the lacrimal gland of dry eye dogs. *J Rheumatol* 1997;50(Suppl):43
  177. Liu SH, Zhou DH, Hess AD. Adoptive transfer of experimental autoimmune dacryoadenitis in susceptible and resistant mice. *Cell Immunol* 1993;150:311-20
  178. Ono M, Rocha FJ, Sullivan DA. Immunocytochemical location and hormonal control of androgen receptors in lacrimal tissues of the female MRL/Mp-lpr/lpr mouse model of Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res* 1995;61:659-66
  179. Yamamoto H, Sims NE, Maccauley SP, et al. Alterations in the secretory response of non-obese diabetic (NOD) mice to muscarinic receptor stimulation. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;78:245-55
  180. Winer S, Astsaturov I, Cheung R, et al. Primary Sjogren's syndrome and deficiency of ICA69. *Lancet* 2002;360:1063-9
  181. Zoukhri D, Kublin CL. Impaired neurotransmitter release from lacrimal and salivary gland nerves of a murine model of Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:925-32
  182. Haneji N, Nakamura T, Takio K, et al. Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren's syndrome. *Science* 1997;276:604-7
  183. Fang Y, Choi D, Searles RP, Mathers WD. A time course microarray study of gene expression in the mouse lacrimal gland after acute corneal trauma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:461-9
  184. Paulsen FP, Foge M, Thale AB, et al. Animal model for the absorption of lipophilic substances from tear fluid by the epithelium of the nasolacrimal ducts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3137-43
  185. Paulsen F, Thale AB, Mentlein R. What happens to tears inside the efferent lacrimal passage? An animal experimental study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:496-9
  186. Hirt RA. Comparative anatomy of the canine efferent tear duct system with regard to mucin production. *Ann Anat Suppl* 2003;185:259-260
  187. Rios JD, Horikawa Y, Chen LL, et al. Age-dependent alterations in mouse exorbital lacrimal gland structure, innervation and secretory response. *Exp Eye Res* 2005;80:477-91
  188. Sullivan BD, Cermak JM, Sullivan RM, et al. Correlations between nutrient intake and the polar lipid profiles of meibomian gland secretions in women with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):441-7
  189. Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology* 1985;92:1423-6
  190. Gutesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1982;94:383-7
  191. Matsuoka T. Video-meibographic observations of the meibomian gland. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1996;50:351-4
  192. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye by meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9
  193. Hykin PG, Bron AJ. Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea* 1992;11:334-42
  194. Shimazaki J, Goto E, Ono M, et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren's syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:1485-8
  195. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1266-70
  196. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Impact of androgen deficiency on the lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):449-58
  197. Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, et al. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4866-73
  198. Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1689-99
  199. Ong BL, Larke JR. Meibomian gland dysfunction: some clinical, biochemical and physical observations. *Ophthalmic Physiol Opt* 1990;10:144-8
  200. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:486-91
  201. Isreb MA, Greiner VJ, Korb DR, et al. Correlation of lipid layer thickness measurements with fluorescein tear film break-up time and Schirmer's test. *Eye* 2003;17:79-83
  202. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1286-92
  203. Lambert RW, Smith RE. Pathogenesis of blepharoconjunctivitis complicating 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) therapy in a laboratory model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1559-64
  204. Lambert RW, Smith RE. Effects of 13-cis-retinoic acid on the hamster meibomian gland. *J Invest Dermatol* 1989;92:321-5
  205. Jester JV, Nicolaidis N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:936-45
  206. Nicolaidis N, Santos EC, Smith RE, Jester JV. Meibomian gland dysfunction. III. Meibomian gland lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:946-51
  207. Yagyu H, Kitamine T, Osuga J, et al. Absence of ACAT-1 attenuates ath-

- erosclerosis but causes dry eye and cutaneous xanthomatosis in mice with congenital hyperlipidemia. *J Biol Chem* 2000;275:21324-30
208. Steagall R, Yamagami H, Wickham LA, Sullivan DA. Androgen control of gene expression in the rabbit meibomian gland. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):465-476.
209. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, et al. Androgen influence on the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3732-42
210. Schirra F, Suzuki T, Richards SM, et al. Androgen control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3666-75
211. Gipson IK. Friedenwald Lecture: The ocular surface: the challenge to enable and protect vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2007, in press)
212. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9
213. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea* 2000;19:644-9
214. Beuerman RW, Mircheff AK, Pflugfelder SC, Stern ME. The lacrimal functional unit, in Pflugfelder SC, Stern ME, Beuerman RW. Dry eye and the ocular surface—a unified approach. New York, Marcel Dekker, 2004
215. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-16
216. (No authors listed) Definition and classification of dry eye: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the 2007 Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf* 2007;5:75-92