

# Rapport du Groupe de Travail International sur les Dysfonctionnements des Glandes de Meibomius

---

Kelly K. Nichols, Gary N. Foulks, Anthony J. Bron, Ben J. Glasgow,  
Murat Dogru, Kazuo Tsubota, Michael A. Lemp et David A. Sullivan



## Sommaire

---

• Introduction.....	4
• Groupe de Travail International sur les Dysfonctionnements des Glandes de Meibomius (DGM) .....	6
• Définition et classification des dysfonctionnements des Glandes de Meibomius .....	9
• Anatomie, physiologie et physiopathologie des DGM.....	15
• Lipides du film lacrymal et interactions lipides-protéines en conditions normales et pathologiques .....	19
• Épidémiologie et facteurs de risque des DGM.....	23
• Diagnostic des DGM.....	27
• Prise en charge et traitement des DGM .....	35
• Essais cliniques.....	41

## Introduction

---

Les dysfonctionnements des glandes de Meibomius (DGM) représentent vraisemblablement la première cause de syndrome sec oculaire dans le monde. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus global sur la définition, la classification, le diagnostic ou le traitement des DGM, même s'ils affectent la santé et le bien-être de millions de personnes. Afin d'établir un consensus, l'association à but non lucratif Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS ; <http://www.TearFilm.org>) a créé un groupe de travail international sur les dysfonctionnements des glandes de Meibomius ([www.tearfilm.org/mgdworkshop/index.html](http://www.tearfilm.org/mgdworkshop/index.html)), avec pour objectifs :

- de réaliser une évaluation factuelle de la structure et de la fonction des glandes de Meibomius normales et pathologiques ;
- d'établir une définition et une classification basées sur la compréhension actuelle des DGM ;
- d'évaluer les méthodes de diagnostic, d'évaluation et de cotation de la sévérité des DGM ;
- d'établir des recommandations pour la prise en charge et le traitement des DGM ;
- de définir des normes appropriées pour la conception d'essais cliniques destinés à évaluer les produits pharmaceutiques dans le traitement des DGM et
- de fournir un résumé des recommandations pour les futurs travaux de recherche sur les DGM.

**Le rapport final du groupe de travail sur les DGM a été rendu fin 2010, après plus de 2 ans de concertation. Plus de 50 experts cliniciens ou chercheurs internationaux ont été répartis en sous-commissions. Ils ont analysé les données de la littérature et apprécié les niveaux de preuves apportées. Chaque sous-commission a rédigé un rapport, qui, après avoir été remis à chaque participant, a été présenté en séance plénière et dont le contenu a fait l'objet d'un débat ouvert et interactif.**

**Le rapport du Groupe de Travail sur les DGM est intégralement publié en anglais dans une édition spéciale d'Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS, Special Issue 2011; 52 (4) : 1917-2085). Des traductions du résumé en chinois, néerlandais, français, allemand, grec, italien, japonais, polonais, portugais, espagnol, russe et turc, sont disponibles sur le site internet de l'association TFOS.**

**Le résumé des conclusions et des recommandations du TFOS MGD Workshop est présenté ci-après. Il s'agit d'un abrégé du rapport complet : de plus amples informations et références sont en accès libre dans la version en ligne.**

**Cette traduction scientifique a été validée par le Professeur Christophe Baudouin, Chef de service CHNO des XV-XX, Paris.**

## Groupe de Travail International sur les Dysfonctionnements des Glandes de Meibomius

---

- Kelly K. Nichols  
**Introduction**  
IOVS 2011; 52 (4): 1917-1921
- Kelly K. Nichols, Gary N. Foulks, Anthony J. Bron, Ben J. Glasgow, Murat Dogru, Kazuo Tsubota, Michael A. Lemp, and David A. Sullivan  
**Résumé officiel**  
IOVS 2011; 52 (4): 1922-1929
- J. Daniel Nelson, Jun Shimazaki, Jose M. Benitez-del-Castillo, Jennifer P. Craig, James P. McCulley, Seika Den, and Gary N. Foulks  
**Rapport de la Sous-Commission sur la Définition et la Classification**  
IOVS 2011; 52 (4): 1930-1937
- Erich Knop, Nadja Knop, Thomas Millar, Hiroto Obata, and David A. Sullivan  
**Rapport de la Sous-Commission sur l'Anatomie, la Physiologie et la Physiopathologie des Glandes de Meibomius**  
IOVS 2011; 52 (4): 1938-1978;
- Kari B. Green-Church, Igor Butovich, Mark Willcox, Douglas Borchman, Friedrich Paulsen, Stefano Barabino, and Ben J. Glasgow  
**Rapport de la Sous-Commission sur les Lipides du Film Lacrymal et les Interactions Lipides-Protéines en Conditions Normales et Pathologiques**  
IOVS 2011; 52 (4): 1979-1993

- Debra A. Schaumberg, Jason J. Nichols, Eric B. Papas, Louis Tong, Miki Uchino, and Kelly K. Nichols  
**Rapport de la Sous-Commission sur l'Epidémiologie et les Facteurs de Risque des DGM**  
IOVS 2011; 52 (4): 1994-2005
- Alan Tomlinson, Anthony J. Bron, Donald R. Korb, Shiro Amano, Jerry R. Paugh, E. Ian Pearce, Richard Yee, Norihiko Yokoi, Reiko Arita, and Murat Dogru  
**Rapport de la Sous-Commission sur le Diagnostic**  
IOVS 2011; 52 (4): 2006-2049
- Gerd Geerling, Joseph Tauber, Christophe Baudouin, Eiki Goto, Yukihiro Matsumoto, Terrence O'Brien, Maurizio Rolando, Kazuo Tsubota, and Kelly K. Nichols  
**Rapport de la Sous-Commission sur la Prise en Charge et le Traitement des Dysfonctionnements des Glandes de Meibomius**  
IOVS 2011; 52 (4): 2050-2064
- Penny A. Asbell, Fiona J. Stapleton, Kerstin Wickström, Esen K. Akpek, Pasquale Aragona, Reza Dana, Michael A. Lemp, and Kelly K. Nichols  
**Rapport de la Sous-Commission sur les Essais Cliniques**  
IOVS 2011 52 (4): 2065-2085





## Définition et classification des dysfonctionnements des Glandes de Meibomius

Les dysfonctionnements des glandes de Meibomius (DGM) constituent une anomalie chronique et diffuse des glandes de Meibomius, caractérisée, en principe, par une obstruction des canaux excréteurs et/ou des modifications qualitatives/quantitatives des sécrétions glandulaires, dont les conséquences potentielles sont : altérations du film lacrymal, symptômes d'irritation oculaire, inflammation clinique et maladie de la surface oculaire.

La terminologie employée dans cette définition est factuelle. Ainsi, l'emploi du terme « dysfonctionnement » se justifie par la perturbation de la fonction des glandes de Meibomius. L'adjectif « diffus » est utilisé, puisque la quasi-totalité des glandes de Meibomius est atteinte. Les atteintes localisées des glandes de Meibomius, telles que le chalazion, ne font pas partie des DGM, car elles n'entraînent pas, en principe, d'anomalies du film lacrymal ou des épithélia de la surface oculaire. Les DGM se caractérisent essentiellement par l'obstruction des orifices et des canaux excréteurs des glandes de Meibomius, ainsi que par l'altération qualitative et/ou quantitative des sécrétions de ces glandes. La définition intègre, également, les symptômes subjectifs d'irritation oculaire, car ils inquiètent le patient et préoccupent, bien souvent, le clinicien. L'objectif du traitement des DGM est, avant tout, le soulagement des symptômes du patient. Quant au rôle de l'inflammation dans l'étiologie des DGM, il est contesté et non démontré.

La terminologie « blépharite postérieure » ou « DGM » est utilisée dans les publications récentes de façon synonymique. Cependant, ces deux termes n'ont pas la même signification. En effet, la dénomination blépharite postérieure désigne une atteinte inflammatoire du bord libre palpébral

postérieur, dont les DGM ne sont qu'une des étiologies. Par ailleurs, les signes cliniques caractéristiques de blépharite postérieure ne sont pas systématiquement rencontrés aux stades précoces des DGM. Ainsi, à ce stade, les patients peuvent être symptomatiques, comme asymptomatiques avec une atteinte infraclinique. En revanche, l'évolution des DGM s'accompagne de l'apparition de symptômes et de signes cliniques visibles au niveau du bord libre palpébral, tels que des modifications de la qualité et de l'expression du meibum et une hyperhémie. On parle alors de blépharite postérieure liée à un DGM.

La dénomination DGM semble adaptée à la description des anomalies fonctionnelles des glandes de Meibomius. L'appellation « maladie des glandes de Meibomius » décrit, quant à elle, un éventail plus large d'atteintes des glandes de Meibomius, incluant les tumeurs et les affections congénitales. Certains termes, comme meibomite ou « meibomianite », décrivent une sous-catégorie de DGM associée à une inflammation des glandes de Meibomius. Bien que l'inflammation puisse être un élément important de la classification et du traitement des DGM, ces désignations sont trop spécifiques, l'inflammation n'étant pas systématique.

Différentes classifications des DGM peuvent être envisagées : en fonction des modifications anatomiques, des modifications physiopathologiques ou de la sévérité de l'atteinte. En outre, tout système de classification doit répondre tant aux besoins du clinicien qu'à ceux du chercheur. En conséquence, une classification basée sur la physiopathologie nous a semblé être la mieux adaptée.

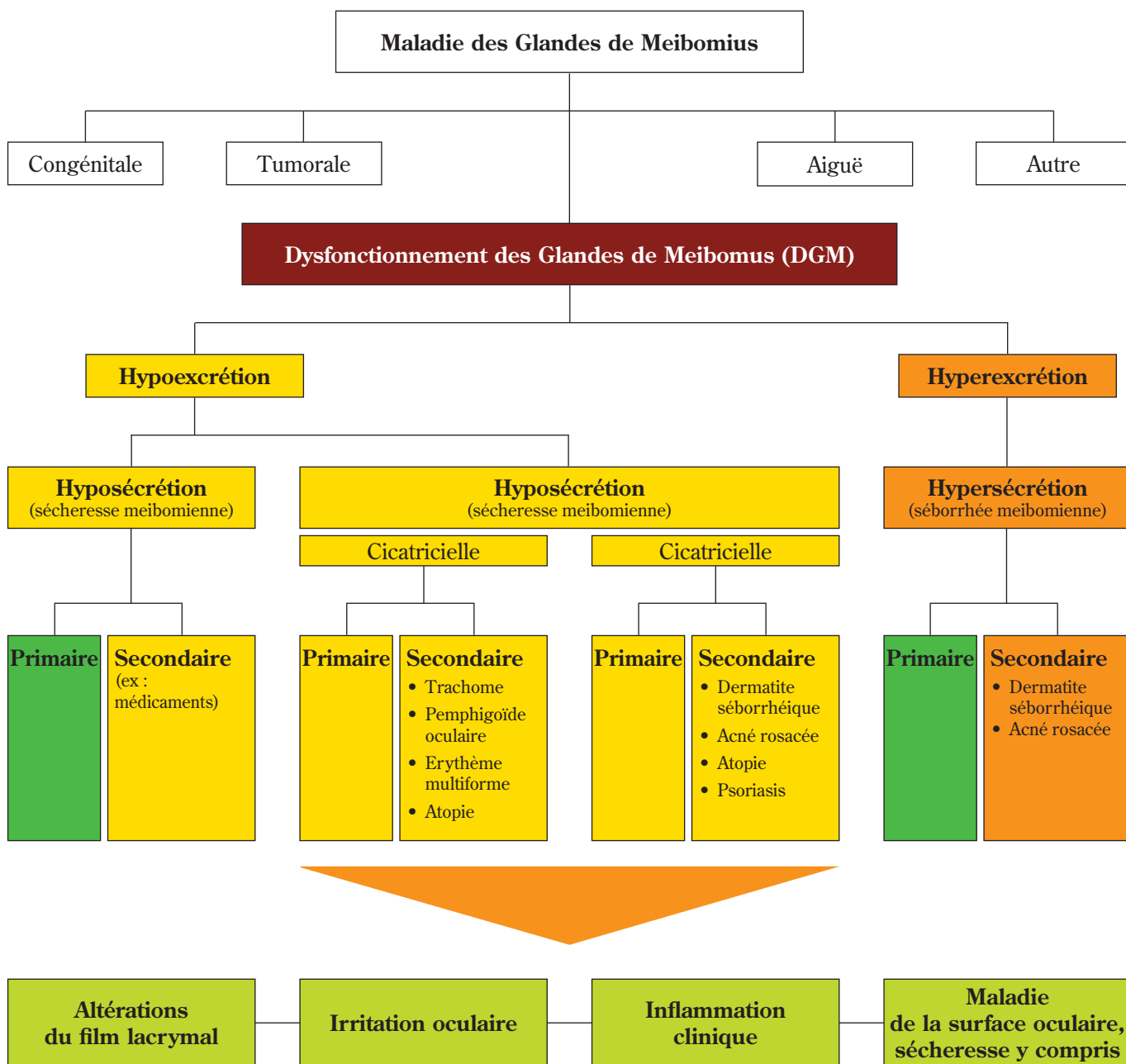
Nous proposons une classification des DGM en deux grandes catégories, en fonction des sécrétions meibomiennes : les DGM par hypoexcrétion ou hypolibération et les DGM par hyperexcrétion ou hyperlibération (Figure 1).

Les DGM par hypoexcrétion sont eux-mêmes subdivisés en DGM par hyposécrétion et DGM par obstruction, qui peuvent être cicatriciels ou non cicatriciels.

Les DGM par hyposécrétion correspondent à une minoration de l'excrétion meibomienne par anomalies des glandes de Meibomius, sans obstruction notable. Les DGM obstructifs sont liés à une obstruction du canal excréteur. Dans la forme cicatricielle, les orifices canaux sont déplacés postérieurement dans la muqueuse, alors que dans la forme non cicatricielle, ils sont normalement positionnés. La forme hypersécrétoire des DGM par hyperexcrétion se caractérise par une libération abondante de lipides sur le bord libre palpébral, qui sont visibles à l'examen lors de la pression tarsale. Chaque type de DGM peut, également, être primaire, c'est-à-dire sans étiologie ou cause sous-jacente évidente.

En conclusion, les DGM peuvent provoquer des altérations du film lacrymal, des symptômes d'irritation, d'inflammation et de sécheresse oculaires.

Figure 1. Classification des DGM.







## Anatomie, physiologie et physiopathologie des DGM

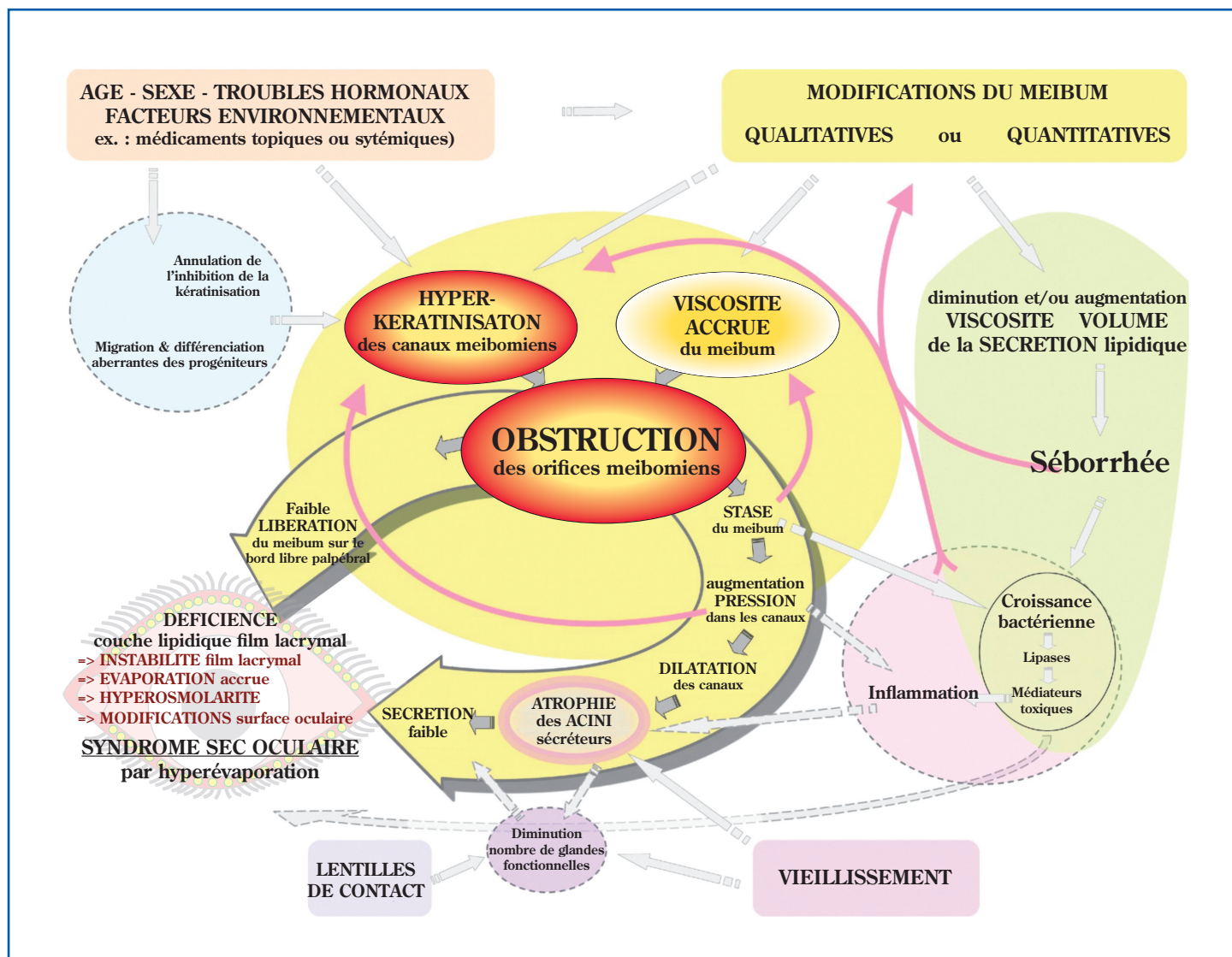
---

Les glandes de Meibomius sont des glandes sébacées palpébrales intratarsales de grande taille. Elles synthétisent et sécrètent en permanence des lipides et des protéines, qui sont excrétés sur les bords libres des paupières supérieures et inférieures, juste en avant de la jonction cutanéomuqueuse. En s'étalant sur le film lacrymal, les lipides meibomiens améliorent sa stabilité et ralentissent son évaporation.

A la différence des autres glandes sébacées, les glandes de Meibomius ne sont associées à aucun follicule pileux. Chaque glande meibomienne est composée d'un grand nombre d'acini sécréteurs contenant des meibocytes, de canaux excréteurs latéraux, d'un canal excréteur central et d'un canal excréteur terminal qui s'ouvre sur le bord libre palpébral. La paupière supérieure contient un plus grand nombre de glandes de Meibomius que la paupière inférieure ; elles sont également plus volumineuses. Cependant, la contribution fonctionnelle apportée au film lacrymal par les glandes des paupières supérieure et inférieure reste à déterminer, tout comme l'origine des cellules souches meibomiennes.

Les glandes de Meibomius sont richement innervées ; leur fonctionnement est régulé par des androgènes, œstrogènes, progestatifs, l'acide rétinoïque, des facteurs de croissance et peut-être par des neurotransmetteurs. Elles produisent des lipides polaires et apolaires par des mécanismes complexes et incomplètement appréhendés. Ces lipides sont excrétés dans les canaux glandulaires (mode de sécrétion holocrine) et la libération du meibum, sur le bord libre palpébral, s'effectue par contraction musculaire lors du clignement.

Figure 2. Physiopathologie des DGM obstructifs.





L'obstruction des canaux glandulaires terminaux, par un meibum épaissi et opaque contenant du matériel cellulaire kératinisé, constitue l'étiologie première du dysfonctionnement des glandes de Meibomius. Cette obstruction est elle-même due à une hyperkératinisation de l'épithélium canalaire et à une augmentation de la viscosité du meibum (Figure 2). Ce processus obstructif est influencé par des facteurs endogènes, tels que l'âge, le sexe ou les troubles hormonaux, comme par des facteurs exogènes, tels que les médicaments topiques. L'obstruction peut entraîner une dilatation kystique intraglandulaire, une atrophie des meibocytes, une disparition des glandes et une hyposécrétion, effets non caractérisés par un processus inflammatoire cellulaire. Le DGM aboutit, ainsi, à une réduction de la quantité de meibum disponible au niveau des bords libres palpébraux et du film lacrymal, avec pour corollaires potentiels : accroissement de l'évaporation, hyperosmolarité et instabilité du film lacrymal, prolifération bactérienne au niveau des bords libres palpébraux, syndrome sec oculaire par évaporation et atteinte inflammatoire de la surface oculaire.

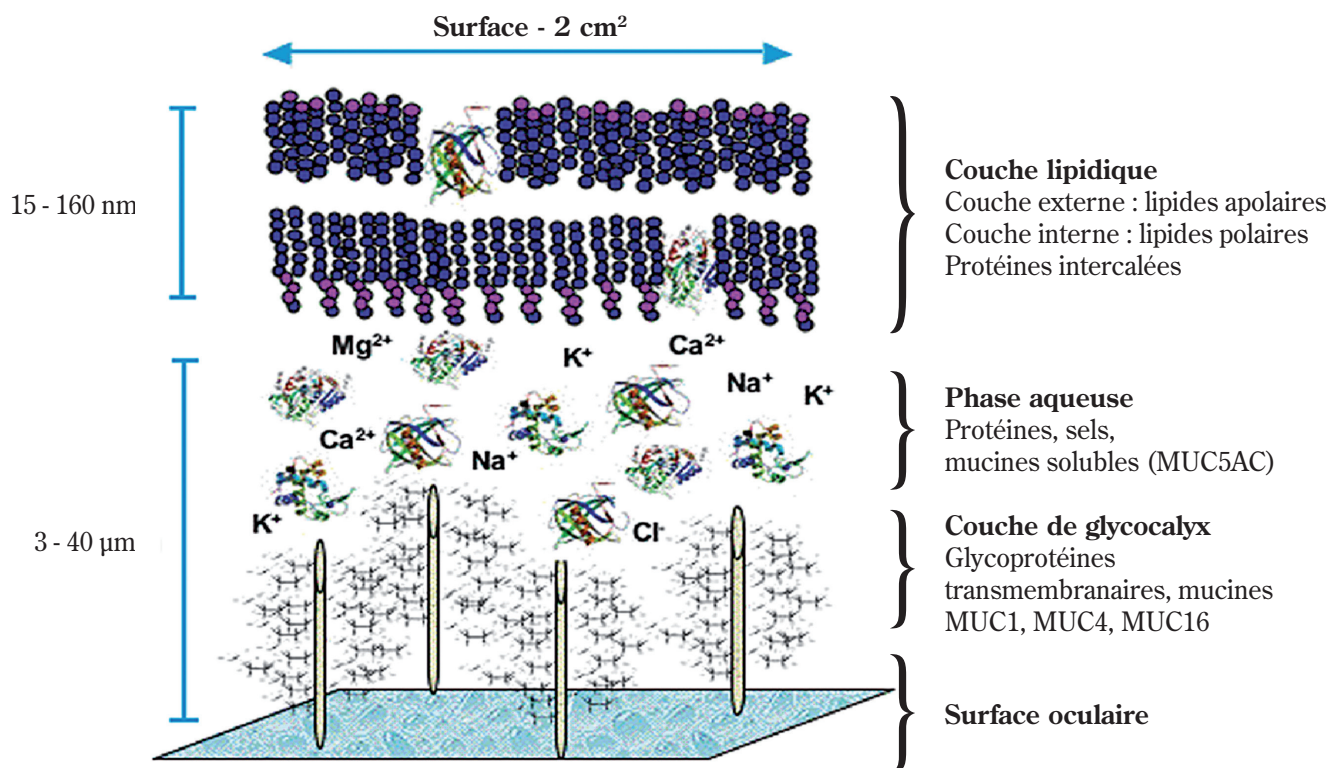
En résumé, les DGM sont une pathologie très importante, probablement sous-estimée et constituent, très vraisemblablement, l'étiologie la plus fréquente du syndrome sec oculaire.



## Lipides du film lacrymal et interactions lipides-protéines en conditions normales et pathologiques

Les lipides du film lacrymal humain proviennent essentiellement des glandes de Meibomius. Les sécrétions meibomiennes sont composées d'un mélange complexe de différents lipides polaires et apolaires : esters de cholestérol et de cires, diesters, triacylglycérol, cholestérol libre, acides gras libres et phospholipides. Le meibum s'étale à la surface du film lacrymal, ralentissant ainsi l'évaporation de la phase aqueuse, tout en conservant une surface optique transparente et en formant une barrière protectrice contre les agents microbiens et les matières organiques telles que la poussière ou les pollens.

Figure 3. Proposition de modèle du film lacrymal humain (échelle non respectée).



La Figure 3 propose un modèle de film lacrymal humain. Dans ce modèle sont incorporées des protéines (par exemple : lipocaline, lysozyme, protéines surfactantes B et C) intercalées dans et/ou adsorbées par la couche lipidique externe. Les propriétés physiques et la tension superficielle de la couche lipidique du film lacrymal semblent influencées par ces interactions protéiniques. Le modèle proposé se caractérise également par des acides gras (O-acyl)-oméga-hydroxy à très longues chaînes, qui joueraient un rôle dans la formation d'une sous-couche lipidique surfactante intermédiaire entre les lipides apolaires externes et la phase aqueuse du film lacrymal.

Les caractéristiques des lipides meibomiens sont très semblables d'un sujet normal à l'autre et peuvent être différentes de celles des patients souffrant de DGM. Ces différences s'expliquent, en partie, par l'accroissement de certains types de bactéries commensales de la paupière, capables d'hydrolyser les lipides. Ainsi, l'efficacité de certains antibiotiques dans le traitement des DGM serait due à leur capacité d'inhibition des enzymes bactériennes lipolytiques.

Le profil des lipides meibomiens n'est pas identique à celui des lipides lacrymaux chez l'homme. Il sera particulièrement intéressant de déterminer quelles sont les quantités absolues et relatives de lipides polaires dans le meibum et le film lacrymal.

Enfin, les lipides du film lacrymal semblent essentiels au bien-être et au confort des porteurs de lentilles de contact, sur lesquelles ils forment, cependant, des dépôts. En lui-même, le port de lentilles de contact perturberait les glandes de Meibomius et/ou la couche lipidique et induirait une évaporation du film lacrymal ainsi qu'un inconfort au niveau de la surface oculaire.





## Épidémiologie et facteurs de risque des DGM

---

Bien que l'étiologie des DGM puisse être différente de celle des syndromes secs oculaires par déficience aqueuse (qui sont dus à une insuffisance de production des glandes lacrymales), ces deux pathologies partagent, néanmoins, de nombreuses caractéristiques cliniques : symptômes d'irritation de la surface oculaire et de vision fluctuante, instabilité du film lacrymal et altération potentielle de l'intégrité de la surface oculaire. En outre, lorsque le DGM atteint un certain stade, il peut provoquer un syndrome sec oculaire par hyperévaporation (qui est l'autre grande sous-catégorie de syndromes secs oculaires). Ces deux types de syndromes secs oculaires peuvent coexister.

L'absence d'une définition consensuelle ou d'une évaluation clinique standardisée caractérisant cette maladie a limité les recherches épidémiologiques sur les DGM. Leur histoire naturelle, leurs mécanismes physiopathologiques et le moment précis de survenue des symptômes dans le processus morbide sont, en outre, mal appréhendés. Il reste également à éclaircir si les symptômes de DGM apparaissent concomitamment ou secondairement à l'atteinte des glandes de Meibomius et à l'altération de l'excrétion meibomienne ou s'ils sont la conséquence des atteintes engendrées au niveau des autres tissus de la surface oculaire.

La prévalence des DGM est très variable d'une publication à l'autre. Il convient, toutefois, de remarquer qu'elle semble bien plus élevée dans les populations asiatiques que dans les populations caucasiennes (Tableau 1). Ainsi, selon les études épidémiologiques, elle est souvent supérieure à 60 % chez les asiatiques, alors qu'elle oscille entre 3,5 % et 19,9 % chez les caucasiens. Par ailleurs, chez de nombreux patients, les signes cliniques de DGM s'accompagnent de symptômes de syndrome sec oculaire.

Différents facteurs ophtalmiques, systémiques ou liés à un traitement médicamenteux peuvent coexister, voire être impliqués dans la pathogénie des DGM. Les facteurs ophtalmiques comprennent, par exemple, les blépharites antérieures, le port de lentilles de contact, le Demodex folliculorum et les syndromes secs oculaires. Parmi, les facteurs systémiques, qui peuvent favoriser les DGM, se trouvent, entre autres : le déficit androgénique, la ménopause, le vieillissement, le syndrome de Gougerot-Sjögren, le taux de cholestérol, le psoriasis, l'atopie, l'acné rosacée, l'hypertension et l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Les médicaments impliqués dans la pathogénie des DGM comprennent les antiandrogènes, les médicaments utilisés dans le traitement de l'HBP, les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (ex. œstrogènes et progestatifs), les antihistaminiques, les antidépresseurs et les rétinoïdes. Les acides gras oméga-3 seraient, quant à eux, protecteurs.



Tableau 1. Etudes épidémiologiques estimant la prévalence des DGM.

Étude	Participants	Origine ethnique	Paramètres	Prévalence	Âge (ans)
<b>Beijing Eye Study</b>	1957	Chinois de Chine continentale	Télangiectasies (asymptomatiques) Télangiectasies (symptomatiques de syndrome sec oculaire)	68 % 69,3 %	> 40
<b>Japanese study</b>	113 retraités	Japonais	Diminution du nombre de glandes de Meibomius, expressibilité et nature des sécrétions meibomiennes	61,9 %	> 60
<b>Shihpai Eye Study</b>	1361	Chinois de Taïwan	Télangiectasies ou obstruction des orifices des glandes de Meibomius	60,8 %	> 65
<b>Melbourne Visual Impairment Project</b>	926	Caucasiens	Temps de rupture du film lacrymal < 1 écart-type (10 sec) Temps de rupture du film lacrymal < 1,5 écart-type (8 sec)	19,9 % 8,6 %	40-97
<b>Salisbury Eye Evaluation</b>	2482	Caucasiens	Obstruction des glandes de Meibomius ou collerettes (stades 2 ou 3)	3,5 %	> 65

En résumé, les DGM semblent être un problème fréquent et peuvent avoir des conséquences préjudiciables au bien-être des patients. Leur prévalence, leur distribution démographique et géographique, leurs facteurs de risque et leur impact sur la santé oculaire et la qualité de vie commencent à peine à être connus. La situation était identique pour les syndromes secs oculaires il y a plus de dix ans, mais les efforts de recherche se sont depuis accrus de façon exponentielle. Nous sommes persuadés qu'il est temps maintenant d'entreprendre l'étude systématique des DGM. Les efforts investis nous apporteront une meilleure compréhension de la maladie et nous permettront de développer de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques.



## Diagnostic des DGM

---

Le diagnostic des DGM, isolés ou associés à une atteinte de la surface oculaire ou à un syndrome sec oculaire, doit être envisagé dans le cadre du diagnostic de toute maladie de la surface oculaire. L'ordre de réalisation des tests diagnostiques doit limiter au maximum l'influence d'un test sur le ou les suivants. Le Tableau 2 présente une batterie de tests recommandés pour le diagnostic des DGM et des pathologies liées aux DGM, y compris les syndromes secs oculaires par évaporation.

### Tests pour le diagnostic des DGM

L'expression du contenu des glandes de Meibomius (par pression digitale modérée au centre de la paupière inférieure, par exemple) doit faire partie de l'examen de routine réalisé chez tout patient adulte asymptomatique, afin de détecter un DGM asymptomatique et non-manifeste. Des évaluations complémentaires, à l'aide de techniques appropriées, à la recherche d'atteintes de la surface oculaire et de syndrome sec oculaire, peuvent, également, s'avérer nécessaires lors du diagnostic de DGM.

Chez les patients présentant des symptômes au niveau de la surface oculaire ou des signes morphologiques de DGM au niveau de la paupière (ex. obstruction des orifices meibomiens et autres signes au niveau des orifices ou du bord libre palpébral), la fonctionnalité des glandes de Meibomius sera évaluée par pression digitale exercée sur le tiers central ( $\pm$  nasal) de la paupière inférieure/supérieure, afin de déterminer l'étendue et la sévérité du DGM (expressibilité et qualité des sécrétions).

Ceci sera réalisé, grâce à une pression digitale modérée ou à une technique standardisée. Des examens complémentaires seront effectués afin de confirmer les atteintes de la surface oculaire et la présence d'un syndrome sec oculaire.

## Tests pour le diagnostic des syndromes secs oculaires liés aux DGM

Une approche diagnostique en deux temps est recommandée pour les syndromes secs oculaires. La première étape permet de distinguer les sujets normaux des patients souffrant de n'importe quelle forme de syndrome sec oculaire (syndrome sec oculaire en général). La seconde étape repose sur le diagnostic différentiel du syndrome sec oculaire par évaporation liée au DGM et du syndrome sec oculaire par déficit de sécrétions.

Deux approches sont proposées : l'une pour les praticiens des centres de soins généralistes et l'autre pour les chercheurs travaillant dans le cadre de consultations spécialisées. La pertinence des tests est fonction des besoins de l'exercice clinique.

La séquence de tests, présentée ci-dessous, est destinée au diagnostic de maladies liées aux DGM chez des patients présentant des symptômes d'atteinte de la surface oculaire. Elle est adaptée à un exercice généraliste :

1. administration d'un questionnaire d'évaluation des symptômes ;
2. mesure de la fréquence de clignement et calcul de l'intervalle de clignement ;
3. mesure de la hauteur du ménisque lacrymal inférieur ;
4. mesure de l'osmolarité des larmes (si possible) ;
5. instillation de fluorescéine et mesure du temps de rupture du film lacrymal (BUT) et de l'indice de protection oculaire (Ocular Protection Index, OPI) ;
6. score de coloration cornéo-conjonctivale à la fluorescéine ;
7. test de Schirmer ou équivalent (test du fil au rouge phénol).

La positivité des tests 1, 4, 5 et 6 (c'est-à-dire un score anormal) confirme partiellement l'existence d'un syndrome sec oculaire, sans, toutefois, préciser le type, par hyposécrétion ou par hyperévaporation. L'évaluation du débit lacrymal ou du volume aqueux, grâce à la mesure de la hauteur de la rivière lacrymale ou au test de Schirmer, permet de mettre en évidence un syndrome sec par hyposécrétion.

Tableau 2. Tests cliniques spécifiques et non-spécifiques des DGM et des pathologies liées aux DGM.

Catégorie de test	Test(s) spécifique(s)	Tests pour pratique quotidienne	Tests pour consultation spécialisée
<b>SYMPTÔMES</b>			
	Questionnaires	McMonnies ; Schein ; OSDI ; DEQ ; OCI ; SPEED etc.	McMonnies ; Schein ; OSDI ; DEQ ; OCI ; SPEED ; etc.
<b>SIGNES</b>			
<i>Fonction meibomienne</i>	Morphologie palpébrale	Biomicroscopie	Biomicroscopie Microscopie confocale
	Aspect glandes de Meibomius		Meibographie
	Expressibilité du contenu des glandes de Meibomius et appréciation du volume et de la qualité des lipides meibomiens	Biomicroscopie	Biomicroscopie
	Réservoir bord libre palpébral		Meibométrie
	Épaisseur de la couche lipidique du film lacrymal, temps d'étalement, taux d'étalement	Interférométrie Biomicroscopie	Interférométrie Biomicroscopie Vidéo-interférométrie
<i>Evaporation lacrymale</i>	Evaporimétrie		Evaporimétrie
<i>Osmolarité</i>	Osmolarité	Dispositif TearLab ou autre	Dispositif TearLab ou autre

Catégorie de test	Test(s) spécifique(s)	Tests pour pratique quotidienne	Tests pour consultation spécialisée
<i>Stabilité</i>	Film lacrymal	BUT (temps de rupture du film lacrymal) ; indice de protection oculaire	BUT (temps de rupture du film lacrymal) ; indice de protection oculaire
	Couche lipidique du film lacrymal	Temps d'étalement	Interférométrie ; taux d'étalement ; profil
<i>Indices de volume et de sécrétion</i>	Sécrétion lacrymale	Schirmer 1	Fluorophotométrie/ Test à la fluorescéine
	Volume lacrymal	Non disponible	Volume par fluorophotométrie
	Volume lacrymal	Hauteur du ménisque lacrymal	Rayon de courbure du ménisque lacrymal ; méniscométrie
	Clairance lacrymale	Tear Function Index	Tear Function Index
<i>Inflammation de la surface oculaire</i>	Coloration de la surface oculaire	Quantification Oxford ; NEI/ Industry	Quantification Oxford ; NEI/Industry
	Biomarqueurs		Cytométrie de flux ; technologie sur billes BeadArrays ; microréseaux ; spectrométrie de masse ; cytokines et autres médiateurs ; interleukines ; métalloprotéinases matricielles

8. Si le dysfonctionnement meibomien (symptomatique/asymptomatique) n'a pas été caractérisé lors d'une visite antérieure, il peut être évalué à l'issue de cette série de tests comme suit :
  - a. quantification des caractéristiques morphologiques de la paupière ;
  - b. expression : quantification de l'expressibilité et de la qualité du meibum ;
  - c. meibographie : quantification de la perte de glandes de Meibomius.

Lorsque les résultats des tests suggèrent l'existence d'un syndrome sec oculaire et que le débit et le volume lacrymaux sont normaux, il s'agit, alors, d'un syndrome sec oculaire par hyperévaporation et la quantification du dysfonctionnement meibomien permet de déterminer le rôle des glandes de Meibomius. Cette séquence de tests permet, également, de diagnostiquer un dysfonctionnement meibomien symptomatique, avec ou sans coloration de la surface oculaire et avec ou sans syndrome sec oculaire. Les échelles de score de chaque test peuvent, en outre, être utilisées pour suivre l'évolution de la maladie au cours du traitement.

Une série « idéale » ou exhaustive de tests destinée aux spécialistes de la cornée ou aux investigateurs en recherche clinique est également proposée aux services ayant un équipement plus important en outils diagnostiques. Certains des tests mentionnés représentent une alternative et relèvent davantage de la recherche. Une fois encore, il est conseillé d'établir le diagnostic en deux étapes : diagnostic du syndrome sec oculaire en premier, puis détermination du type de syndrome sec oculaire et du stade du dysfonctionnement meibomien.



La série d'examens comprend une évaluation des symptômes (ex. indice OSDI [indice de maladie de la surface oculaire] et questionnaire DEQ [Dry Eye questionnaire]) et des mesures de l'osmolarité, de la sécrétion, du volume, de la stabilité et de l'évaporation du film lacrymal. Sont également inclus des tests d'évaluation des lésions de la surface oculaire, tels que la coloration cornéo-conjonctivale. Des informations sur l'état inflammatoire global de la surface oculaire, bien qu'aucune association spécifique avec les DGM n'ait été établie à ce jour, seront fournies par les résultats des analyses sur les marqueurs de l'inflammation, par l'existence de marqueurs cellulaires de l'inflammation et par les analyses en spectrométrie de masse protéomique et lipidomique. Afin de diagnostiquer les syndromes secs oculaires par déficience aqueuse, il est conseillé de mesurer spécifiquement la production lacrymale.



## Prise en charge et traitement des DGM

---

Le traitement des DGM varie significativement selon les professionnels et les continents. Il est difficile d'évaluer précisément les protocoles de prise en charge du fait du manque de données. Cependant, la plupart des praticiens s'accordent sur le fait que les DGM sont fréquemment non diagnostiqués et qu'ils font l'objet d'un suivi clinique irrégulier.

Il semble difficile de proposer un protocole thérapeutique basé sur le stade de la maladie, sans définitions consensuelles des stades de sévérité clinique des DGM. Néanmoins, une synthèse des différents stades de la maladie (Tableau 3) ainsi qu'un algorithme thérapeutique en plusieurs étapes (Tableau 4) sont proposés, dans l'espoir d'aider les ophtalmologistes à adopter une approche thérapeutique logique et fondée sur les preuves.

Au cours de l'évaluation du stade de la maladie, il est cliniquement difficile de reconnaître les atteintes de la surface oculaires dues au DGM de celles dues à une déficience lacrymale aqueuse. Par ailleurs, l'existence de maladies associées est fréquente. Le Tableau 3 présente, donc, une description clinique des stades de la maladie. Les maladies associées, définies comme « maladies plus », peuvent nécessiter, selon les protocoles standards de prise en charge, un traitement concomitant.

Tableau 3. Synthèse clinique des stades de DGM visant à guider le traitement.

Stade	Sévérité du DGM	Symptômes	Coloration cornéenne
1	+ (modification minimale de l'expressibilité et de la qualité des sécrétions)	Absents	Absente
2	++ (modification légère de l'expressibilité et de la qualité des sécrétions)	Minimes à légers	Absente à limitée
3	+++ (modification modérée de l'expressibilité et de la qualité des sécrétions)	Modérés	Légère à modérée, principalement en périphérie
4	++++ (modification sévère de l'expressibilité et de la qualité des sécrétions)	Sévères	Importante, atteignant, de plus, la cornée centrale
<b>Maladie « Plus »</b>	Atteinte coexistante ou associée de la surface oculaire et/ou des paupières		

Le tableau 4 présente une approche fondée sur les preuves de la prise en charge des DGM. À chaque niveau thérapeutique, l'absence de réponse au traitement entraîne le passage au niveau supérieur. Le signe [±] indique qu'à ce niveau les preuves en faveur du traitement sont limitées ou émergentes et, donc, que son utilisation repose sur le jugement clinique du praticien. Le signe [+] signifie qu'à ce stade de la maladie le traitement est fondé sur des preuves. La qualité du meibum exprimé et son expressibilité sont des critères décisifs lors de l'évaluation clinique des DGM.

Comme souligné dans le Tableau 4, la qualité du meibum est évaluée sur chacune des huit glandes du tiers central de la paupière inférieure et l'expressibilité du meibum est évaluée sur cinq glandes de la paupière inférieure ou supérieure. Les scores chiffrés de coloration représentent la somme des scores de coloration de la cornée et de la conjonctive exposées. A noter qu'une coloration sporadique de la cornée après instillation topique de fluorescéine peut être observée chez le sujet normal ; la coloration pathologique de la cornée correspond donc à l'observation répétée de prise de colorant sur des portions cornéennes identiques ou adjacentes.

Tout médicament systémique peut avoir des effets secondaires systémiques. Dans le protocole thérapeutique présenté dans le Tableau 4, la phototoxicité liée aux dérivés de la tétracycline administrés par voie systémique et les effets anticoagulants des acides gras essentiels (AGE) sont à prendre en considération. Les AGE sont des compléments nutritionnels qui suscitent un grand intérêt, mais dont l'efficacité dans les DGM n'est à ce jour confirmée que par une seule étude clinique publiée. Ceci est également vrai pour l'utilisation des hormones sexuelles, pour lesquelles aucun essai clinique d'efficacité n'est publié et aucun produit en licence n'est disponible. La commission a donc décidé de n'associer cette modalité thérapeutique potentielle à aucun des stades de la maladie. Les risques (ex. cataracte et hypertension oculaire) d'une corticothérapie topique prolongée sont bien connus. En conséquence, leur utilisation devrait se limiter au traitement des poussées aiguës de DGM et n'est pas recommandée dans le cadre d'un traitement au long cours. Lors d'un traitement par corticoïdes topiques, il est impératif de surveiller régulièrement la pression intraoculaire.

La prise en charge des « maladies plus » doit se conformer aux protocoles standards de traitement et ne se limite pas aux traitements mentionnés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Algorithme thérapeutique des DGM.

Stade	Signes et symptômes	Traitement
1	Absence de <b>symptômes</b> d'inconfort oculaire, de démangeaisons ou de photophobie	<b>Inform</b> er le patient sur les DGM, l'impact potentiel de l'alimentation et sur l'influence de l'environnement professionnel ou domestique sur l'évaporation lacrymale et sur la sécheresse provoquée par certains médicaments systémiques
	<b>Signes cliniques</b> de MGD basés sur l'expression des glandes. Sécrétions très légèrement modifiées : score > 2-4 Expressibilité : 1	<b>Penser</b> à l'hygiène palpébrale, comprenant chauffage et expression, cf. description ci-dessous (±)
	Absence de <b>coloration</b> de la surface oculaire	
2	<b>Symptômes</b> très légers à légers d'inconfort oculaire, de démangeaisons ou de photophobie	<b>Conseiller</b> aux patients d'augmenter l'humidité ambiante, d'optimiser l'ergonomie de leur poste de travail et d'augmenter l'apport diététique en oméga-3 (±)
	<b>Signes cliniques</b> de MGD très légers à légers Bord libre palpébral : signes diffus Sécrétions légèrement modifiées : score > 4 et < 8 Expressibilité : 1	<b>Instaurer</b> des mesures d'hygiène palpébrale, avec chauffage des paupières (au moins 4 minutes une à deux fois par jour), suivi par un massage modéré à ferme et l'expression des sécrétions meibomiennes (+)
	<b>Coloration</b> de la surface oculaire absente à minime : Stade DEWS : 0-7 ; Stade Oxford : 0-3'	<b>Toutes les mesures ci-dessus, plus (±)</b> Substituts lacrymaux lubrifiants (à usage fréquent, de préférence sans conservateur) Azithromycine topique Lubrifiant et émollient topique ou spray aux liposomes Penser aux dérivés per os de la tétracycline
3	<b>Symptômes</b> modérés d'inconfort oculaire, de démangeaisons ou de photophobie interférant avec les activités quotidiennes	<b>Toutes les mesures ci-dessus, plus :</b> Dérivés per os de la tétracycline (+) Pommade lubrifiante au coucher (±) Traitement anti-inflammatoire du syndrome sec oculaire, en fonction de l'indication (±)
	<b>Signes cliniques</b> de MGD modérés ↑ signes bord libre palpébral : obstruction, vascularisation Sécrétions modérément modifiées : score > 8 et < 13 Expressibilité: 2	
	<b>Coloration</b> minime à modérée de la conjonctive et de la périphérie cornéenne, souvent en inférieur score DEWS : 8-23, score Oxford : 4-10	

Stade	Signes et symptômes	Traitement
4	<p><b>Symptômes</b> sévères d'inconfort oculaire, de démangeaisons ou de photophobie interférant fortement avec les activités quotidiennes</p> <p><b>Signes cliniques</b> de MGD sévères            ↑ signes bord libre palpébral : perte, déplacement            Sécrétions sévèrement modifiées : score &gt; 13            Expressibilité : 3</p> <p><b>Coloration</b> importante de la conjonctive et de la cornéenne, y compris de la cornée centrale souvent            score DEWS : 24-33, score Oxford : 11-15</p> <p>↑ signes d'inflammation : &gt; hyperhémie conjonctivale modérée, phlyctènes</p>	<p><b>Toutes les mesures ci-dessus, plus :</b>            traitement anti-inflammatoire du syndrome sec oculaire (+)</p>
<b>Maladie « Plus »</b>	Pathologies spécifiques survenant à n'importe quel stade et nécessitant un traitement. Elles peuvent être la cause ou la conséquence du DGM, ou une simple coïncidence	
	1. Poussée de maladie inflammatoire de la surface oculaire	1. Corticothérapie légère, selon indication
	2. Kératinisation de la muqueuse	2. Lentilles de contact pansement/lentilles de contact sclérales
	3. Kératite phlycténulaire	3. Corticothérapie
	4. Trichiasis (ex. : dans conjonctivite cicatricielle, pemphigoïde oculaire cicatricielle)	4. Epilation, cryothérapie
	5. Chalazion	5. Injection de corticoïde ou excision
	6. Blépharite antérieure	6. Antibiotique ou association antibiotique-corticoïde topiques
	7. Blépharite antérieure à Demodex avec squames	7. Gommage à l'huile d'arbre à thé





## Essais cliniques

---

L'analyse de la littérature disponible sur la méthodologie des essais cliniques dans les DGM se heurte à de gros écueils. L'absence d'harmonisation terminologique et le vaste éventail de tests cliniques réalisés au cours des études cliniques impliquant les paupières et les glandes de Meibomius créent des discordances lors de la comparaison des résultats.

Le Tableau 5 présente une synthèse des critères utilisés dans les 26 publications recensées en tant qu'essais cliniques dans les DGM (objectifs, méthodologie, population, critères d'inclusion et d'exclusion, critères d'évaluation, traitements et méthodologie statistique).

Tableau 5. Revue de la littérature sur les essais cliniques dans les DGM : paramètres clés et conclusions de la sous-commission.

Paramètres clés	Conclusions
<b>Objectif(s) de l'essai</b>	La majorité des études évaluées étaient des essais thérapeutiques interventionnels. Environ 1/3 d'entre elles étaient comparatives (ex. compresses chaudes ou substituts lacrymaux).
<b>Plan/méthodologie de l'essai</b>	Les études incluaient principalement un faible nombre de sujets (< 40) et étaient de courte durée (< 3 mois). La plupart étaient prospectives, trois étaient randomisées et contrôlées et deux étaient en double insu.
<b>Échantillon de l'étude</b>	Dans l'ensemble, les patients recrutés souffraient d'une affection chronique, mais les critères de sélection étaient variables d'une étude à l'autre ; les modifications palpébrales et les symptômes palpébraux étaient les paramètres cliniques les plus utilisés lors du recrutement et de la sélection.
<b>Critères d'inclusion</b>	Aucun critère spécifique ni de critère cohérent entre les études. Les critères les plus fréquents étaient : signes au niveau du bord libre palpébral (80 %), signes de syndrome sec oculaire (50 %) et symptômes d'inconfort ou de sensation de corps étranger (46 %).
<b>Critères de non inclusion</b>	Les critères de non inclusion peuvent être classés en 3 catégories : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. dus à une maladie oculaire ou au port de lentilles de contact (les plus fréquents) ;</li> <li>2. iatrogènes (ex. chirurgie, 1/3 des études) ;</li> <li>3. dus à une pathologie générale ou à une grossesse</li> </ol>

Paramètres clés	Conclusions
<b>Critères d'évaluation</b>	<p>Aucun critère d'évaluation spécifique ou cohérent entre les études n'a été mis en évidence ; les critères d'évaluation les plus fréquents étaient les symptômes (typiques de syndrome sec oculaire), les signes au niveau du bord palpébral et les signes cliniques de syndrome sec oculaire (Schirmer, TBUT) :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Symptômes</li> <li>2. TBUT</li> <li>3. Sécrétions/Expression des glandes de Meibomius</li> <li>4. Schirmer</li> <li>5. Coloration cornéenne</li> <li>6. Obstruction des glandes de Meibomius</li> <li>7. Paupières</li> <li>8. Évaluation de la couche lipidique (ex. interférométrie)</li> </ol>
<b>Traitement</b>	<p>La plupart des études ne comprenaient pas de fenêtre thérapeutique ni de recherche des récurrences. Près de la moitié autorisaient la prise concomitante d'un autre traitement et, dans un tiers des études le groupe témoin recevait un traitement. Les durées de traitement étaient très variables. Cependant, la durée des essais pharmacologiques étaient généralement plus longue avec un suivi plus important</p>
<b>Statistiques</b>	<p>La comparaison est limitée par le nombre d'essais cliniques randomisés et contrôlés disponibles. Le manque d'harmonisation des variables d'évaluation et la petite taille des effectifs ne permettent pas de calculer la taille de l'effet, la puissance ou la taille de l'échantillon nécessaire. Les informations quant au traitement des données manquantes sont rares (ex. patient perdu de vue, exclusion pour non-observance).</p>

Nos recommandations pour la conception d'essais cliniques spécifiques aux DGM sont d'avoir des objectifs bien définis, qui soient clairs et permettent de répondre à des questions concises et spécifiques. Ainsi, les questions et considérations primordiales suivantes doivent être prises en compte :

- La conception des études doit permettre de distinguer les DGM des syndromes secs oculaires. La revue de la littérature sur les études cliniques réalisées par le passé dans les DGM indique qu'il n'existe pas de consensus clair sur ce que de telles études devraient comprendre. En effet, des sujets souffrant de syndrome sec oculaire ont été inclus dans certaines, alors qu'ils étaient exclus ou non pris en compte dans d'autres. Des études évaluant le possible rôle des DGM dans les syndromes secs par déficience aqueuse et l'intrication des deux pathologies seraient également appréciables.
- Compte tenu de l'absence de certitudes quant à la relation entre DGM et syndromes secs oculaires, tout essai clinique évaluant l'association entre les deux ainsi que toute étude observationnelle sur l'histoire naturelle des DGM ne pourraient être que bénéfiques. De même, un questionnaire standardisé d'évaluation des symptômes et permettant de différencier les DGM des syndromes secs oculaires fournirait une aide précieuse.
- Le développement d'alternatives ou de moyens indirects d'évaluation et d'examen des DGM apparaît également souhaitable. La mesure répétée et précise des symptômes est un critère d'évaluation primordial, dont la pertinence retentit directement sur l'état de santé du patient. Des mesures quantitatives des signes peuvent également s'avérer

utiles, en particulier s'il est démontré que leur réversibilité améliore, à long terme, la maladie. Parmi les exemples, citons l'osmolarité, l'interférométrie, l'OCT à haute résolution, les tests de mesure de la fonction visuelle et de baisse d'acuité visuelle entre deux clignements et les techniques qui permettent d'observer les différences dans le meibum. La réalisation d'études cliniques, démontrant la corrélation entre les résultats de ces examens et l'observation clinique (signes et symptômes), doit être prioritaire.

En conclusion, des essais cliniques prospectifs, randomisés, contrôlés, en double insu sont plus que souhaitables afin d'évaluer les traitements des DGM. À ce jour, très peu d'essais ont réuni ces critères et la date de publication des résultats des essais en cours reste inconnue voire aléatoire.

Nous suggérons, donc, les grandes priorités suivantes pour les futurs essais cliniques sur les DGM :

- déterminer l'histoire naturelle des DGM ;
- clarifier l'association entre DGM et syndromes secs oculaires ;
- établir un questionnaire validé et spécifique aux symptômes des DGM ;
- créer un score standardisé des signes palpébraux et des autres signes dans les DGM ;
- évaluer la faisabilité et la valeur clinique de biomarqueurs lipidiques et protéiques
- et valider des critères d'évaluation clinique de substitution pour les DGM.

## Notes

---

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

## Notes

---

A series of horizontal dotted lines for taking notes.

