

# DEWS Prise en charge et traitement

## Prise en charge et traitement de la sécheresse oculaire

### *Rapport de la sous-commission Prise en charge et traitement du Dry Eye WorkShop international (2007)*

**RESUME** Les membres de la sous-commission Prise en charge et traitement ont évalué les thérapeutiques actuelles de la sécheresse oculaire. Chaque membre analysa les preuves objectives d'une des thérapies disponibles et soumis un rapport succinct, puis le rapport final fut rédigé par consensus après examen par tous les membres des sous-commissions du Dry Eye WorkShop. La sous-commission a également examiné les modèles de pratiques recommandés par l'American Academy of Ophthalmology et par le Groupe d'étude international (ITF, International Task Force) du panel de Delphi sur la sécheresse oculaire. La sous-commission a privilégié l'approche du Groupe d'étude international, dont les recommandations de traitement sont basées sur la sévérité de la pathologie. Les recommandations de la sous-commission sont basées sur une modification du système de graduation de la sévérité du groupe ITF, et les traitements proposés ont été sélectionnés à partir d'un choix de thérapies dont l'efficacité objective a été démontrée.

**MOTS-CLÉS** DEWS, sécheresse oculaire, syndrome sec oculaire, œil sec, yeux secs, Dry Eye WorkShop, prise en charge, traitement

Publication acceptée en janvier 2007.

Membres du sous-comité de gestion et de traitement : **Stephen C. Pflugfelder, MD (Président)**; Gerd Geerling, MD; Shigero Kinoshita, MD; Michael A. Lemp, MD; James McCulley, MD; Daniel Nelson, MD; Gary N. Novack, PhD; Jun Shimazaki, MD; Clive Wilson, 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 doit être adressée à Stephen C. Pflugfelder MD, Ophthalmology-Ocular Surf Ctr, Cullen Eye Institute, 6565 Fannin Street NC 205, Houston, TX 77030. Tél. : 713-798-4732. Fax : 713-798-1457. E-mail : [stevemp@bcm.tmc.edu](mailto:stevemp@bcm.tmc.edu)

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (Aucun auteur mentionné). Prise en charge et traitement de la sécheresse oculaire : rapport de la sous-commission Gestion et traitement du International Dry Eye WorkShop (2007). 2007;5(2):163-178.

#### I. INTRODUCTION

Ce rapport récapitule les options de prise en charge et de traitement de la sécheresse oculaire. Le niveau de preuve des données issues de la littérature est évalué conformément aux directives modifiées de l'American Academy of Ophthalmology Preferred Practices (Tableau 1).

#### II. OBJECTIFS DE LA SOUS-COMMISSION PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

Les objectifs de cette sous-commission étaient d'identifier les méthodes de traitement appropriées du syndrome sec oculaire et de recommander une séquence ou une stratégie d'application fondée sur l'analyse des preuves objectives documentées.

La qualité de ces preuves a été évaluée selon le système de graduation de l'American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns, après modification de ce système. La sous-commission privilégia, chaque fois que c'était possible, les publications avec comité de lecture. Le rapport fut analysé par tous les membres des sous-commissions du Dry

**Tableau 1.** Système graduel de preuve

##### Etudes cliniques

**Niveau 1.** Preuve obtenue à partir d'essais bien conçus, randomisés et contrôlés ou à partir d'essais bien conçus appliquant une méthode statistique rigoureuse.

**Niveau 2.** Preuve obtenue à partir de l'une des études suivantes: un essai contrôlé bien conçu sans randomisation, une étude analytique d'une observation contrôlée de cas ou d'une cohorte, de préférence multicentrique, ou un essai bien conçu pouvant être soumis à une analyse statistique plus rigoureuse.

**Niveau 3.** Preuve obtenue à partir de l'une des études suivantes: études descriptives, rapports d'observations, rapports de comités d'experts, opinions d'experts.

##### Etudes fondamentales

**Niveau 1.** Etudes bien réalisées confirmant une hypothèse, avec contrôles adéquats, publiées dans un journal de référence.

**Niveau 2.** Etude préliminaire ou publication limitée.

**Niveau 3.** Synthèses de réunions ou présentations non publiées.

Le système de graduation des niveaux de preuve est basé sur celui de l'American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern.

## TABLE DES MATIÈRES

- I. Introduction
- II. Objectifs de la sous-commission Prise en charge et traitement
- III. Evaluation des traitements actuels de la sécheresse oculaire
  - A. Suppléments lacrymaux : lubrifiants
    - 1. Caractéristiques générales et action
    - 2. Conservateurs
    - 3. Composition ionique
    - 4. Osmolarité
    - 5. Agents de viscosité
    - 6. Résumé
  - B. Rétention lacrymale
    - 1. Occlusion des points lacrymaux
      - a. Exposé
      - b. Types
      - c. Essais cliniques
      - d. Indications et contre-indications
      - e. Complications
      - f. Résumé
    - 2. Lunettes à chambre humide
    - 3. Lentilles de contact
  - C. Stimulation lacrymale : sécrétagogues
  - D. Substituts lacrymaux biologiques
    - 1. Sérum
    - 2. Autotransplantation des glandes salivaires
  - E. Thérapeutique anti-inflammatoire
    - 1. Cyclosporine
    - 2. Corticoïdes
      - a. Essais cliniques
      - b. Recherche fondamentale
    - 3. Tétracyclines
      - a. Propriétés des tétracyclines et de leurs dérivés
        - 1) Propriétés antibactériennes
        - 2) Propriétés anti-inflammatoires
        - 3) Propriétés anti-angiogéniques
      - b. Applications cliniques des tétracyclines
        - 1) Acné rosacée
        - 2) Blépharite postérieure chronique : meibomianite, dysfonction des glandes de Meibomius
        - 3) Posologie et sécurité
  - F. Acides gras essentiels
  - G. Stratégies environnementales
- IV. Recommandations thérapeutiques
- V. Questions non résolues et direction future

Eye WorkShop. Les membres de la sous-commission Prise en charge et traitement ont ensuite débattu des commentaires et des modifications proposés, puis ont incorporé dans le rapport toute proposition qui recueillait le consensus.

### III. EVALUATION DES TRAITEMENTS ACTUELS DE LA SÉCHERESSE OCULAIRE

#### A. Suppléments lacrymaux : Lubrifiants

##### 1. Caractéristiques générales et action

Le terme « larmes artificielles » est impropre car la plupart des produits qui se désignent comme tel ne reproduisent pas la composition des larmes humaines. Ils ont avant tout une fonction lubrifiante, bien que certaines formules récentes imitent la composition électrolytique des larmes humaines (TheraTears® [Advanced Vision Research, Woburn, MA]).<sup>1,2</sup> Les lubrifiants oculaires actuellement disponibles aux Etats-Unis ont été autorisés sur la base de la monographie de la US Food and Drug Administration (FDA) sur les produits en vente libre (OTC, Over The Counter) (21 CFR 349) et non sur la base de leur efficacité clinique. Cette monographie précise les substances actives autorisées (émollients, émulsifiants, surfactants et agents de viscosité) et les concentrations, mais donne peu de directives sur les additifs inactifs et sur les paramètres de ces solutions. Certains ingrédients inactifs utilisés dans les larmes artificielles vendues aux Etats-Unis (par ex., huile de castor dans Endura™ [Allergan, Inc., Irvine, CA] et guar dans Systane® [Alcon, Ft Worth, TX]) ne figurent pas dans la monographie.

La preuve qu'un composant quelconque d'un lubrifiant oculaire agit comme principe actif est difficile à établir. La base polymérique ou l'agent de viscosité peut être un principe actif, mais cela reste à démontrer. Soit les effets ou les différences n'ont pu être détectés dans les essais cliniques réalisés jusqu'à présent, soit les agents actuellement disponibles n'ont pas d'activité clinique manifeste au-delà de l'action lubrifiante. Si les comparaisons ont démontré que certaines larmes artificielles soulagent plus que d'autres les symptômes d'irritation ou réduisent la coloration de la surface oculaire, aucun essai clinique comparatif de grande échelle en insu n'a évalué la grande variété de lubrifiants oculaires.

Quel est l'effet clinique des lubrifiants oculaires ou larmes artificielles ? Est-ce qu'ils lubrifient, remplacent les composants manquants des larmes, réduisent l'hyperosmolarité du film lacrymal, diluent ou éliminent les agents inflammatoires ou responsables de l'inflammation ? Dans certains cas, éliminent-ils les substances constitutives essentielles des larmes humaines saines ? Les tests cliniques en développement qui détecteront avec une plus grande sensibilité les modifications de la surface oculaire apporteront des réponses à ces questions.

Lorsqu'un patient atteint de sécheresse oculaire est pris en charge, les objectifs premiers sont d'améliorer son confort oculaire et sa qualité de vie, et de ramener la surface oculaire et le film lacrymal à un état homéostatique normal. Si les symptômes peuvent rarement être éliminés, ils peuvent être allégés, apportant ainsi aux patients une meilleure qualité de vie. Par contre, c'est plus difficile de démontrer que les lubrifiants topiques ont un effet bénéfique sur les anomalies de la surface oculaire et du film lacrymal associées au syndrome sec oculaire. La majorité des essais cliniques ne démontrent pas de corrélation significative entre les symptômes et les valeurs des examens cliniques, ou entre les valeurs de ces examens eux-mêmes.<sup>3-5</sup> Les symptômes légers qui révèlent une coloration significative au rose bengale ne sont pas rares. Les symptômes et les signes de sécheresse oculaire continueront

tant que des agents restaurant la surface oculaire et le film lacrymal à leur état homéostatique normal n'auront pas été développés.

Les lubrifiants oculaires sont des solutions tampons hypotoniques ou isotoniques contenant des électrolytes, des surfactants et divers types d'agents de viscosité. En théorie, le lubrifiant artificiel ne doit pas contenir de conservateurs, et doit être constitué de potassium, bicarbonate et autres électrolytes, avec système polymérique augmentant son temps de rémanence.<sup>1,6-8</sup> Les propriétés physiques doivent inclure un pH neutre à légèrement alcalin. Les osmolarités mesurées des larmes artificielles sont comprises entre 181 et 354 mOsm/L.<sup>9</sup> Les principales variables de la composition des lubrifiants oculaires sont la concentration et le choix des électrolytes, l'osmolarité et le type de viscosité/système polymérique, et la présence ou non de conservateur (avec le type de conservateur si ce dernier est présent).

## 2. Conservateurs

L'élimination des conservateurs, tels que le chlorure de benzalkonium (**BAK**), dans les lubrifiants en vente libre a été une évolution majeure dans le traitement de la SO. En raison du risque de contamination des produits multidoses, la plupart de ces produits contiennent un conservateur ou un mécanisme minimisant le risque de contamination. La FDA a exigé que les larmes artificielles multidoses (en flacon) contiennent des conservateurs pour éviter la croissance microbienne.<sup>10</sup> Ceux-ci ne sont pas exigés dans les doses à usage unique (unidoses) jetables. La disponibilité des préparations sans conservateur permet aux patients d'utiliser plus fréquemment les lubrifiants sans craindre les effets toxiques des conservateurs. Pour les patients atteints de SO modérée à grave, l'absence de conservateur est plus importante que l'agent polymérique particulier utilisé dans les lubrifiants oculaires. L'inflammation de la surface oculaire associée à l'œil sec est exacerbée par les lubrifiants avec conservateur, mais les solutions sans conservateur ne peuvent pas en elles-mêmes résorber l'inflammation de la surface et la pathologie épithéliale caractéristiques du syndrome sec oculaire.<sup>11</sup>

Le chlorure de benzalkonium est le conservateur le plus utilisé dans les préparations ophtalmiques topiques et dans les lubrifiants topiques. Ses effets toxiques sur l'épithélium sont bien établis,<sup>12-17</sup> même s'ils dépendent de sa concentration, de la fréquence d'application du produit, du niveau ou de la quantité sécrétoire et de la gravité du syndrome sec oculaire. Chez le patient atteint de SO modérée, les gouttes avec BAK sont généralement bien tolérées lorsqu'elles sont instillées 4 à 6 fois par jour maximum. Chez le patient atteint de SO modérée ou sévère, la toxicité potentielle du BAK est élevée en raison de la déficience sécrétoire et du débit lacrymal.<sup>17</sup> Les patients qui utilisent d'autres préparations topiques (par ex., médicaments du glaucome) contenant du BAK sont d'autant plus exposés à ses effets toxiques. Par ailleurs, la toxicité potentielle existe chez les patients qui utilisent de manière excessive les produits en vente libre contenant du BAK, tels que les vasoconstricteurs.

Le BAK peut endommager l'épithélium de la cornée et de la conjonctive, affectant les jonctions cellulaires, la forme des cellules et les microvilli, entraînant ensuite la nécrose et la

désquamation d'une à deux couches de cellules épithéliales.<sup>17</sup> Les formules sans conservateur sont impératives chez les patients souffrant de SO sévère, avec atteinte de la surface oculaire et altération de la sécrétion des glandes lacrymales, de même que chez les patients auxquels ont été prescrits plusieurs médicaments topiques avec agent conservateur pour traiter une maladie oculaire chronique. Le risque de toxicité du conservateur est particulièrement élevé chez les patients souffrant de SO sévère, de sécrétion lacrymale déficitaire et d'occlusion des points lacrymaux, l'insuffisance lacrymale empêchant le lavage de l'agent instillé. Si ce danger n'est pas reconnu par le clinicien, les gouttes avec conservateur risquent d'être utilisées très fréquemment.

L'**EDTA** est un autre additif utilisé dans les formules en vente libre. Il augmente l'efficacité du BAK et d'autres conservateurs, mais ce n'est pas en soi un agent conservateur suffisant. Utilisé dans certaines solutions sans autre conservateur, il peut limiter la croissance microbienne dans les dosettes uniques ouvertes. Bien que cet additif permette une moindre concentration du conservateur, l'EDTA présente des risques d'altération de l'épithélium de la surface oculaire. Une étude comparative de deux solutions sans conservateur, Hypotears PF<sup>®</sup> (Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ) contenant de l'EDTA et Refresh<sup>®</sup> (Allergan, Inc., Irvine, CA) sans EDTA, a montré que les deux formules avaient des profils de sécurité identiques et ne présentaient aucune toxicité pour l'épithélium cornéen du lapin.<sup>18</sup> D'autres études ont montré que les préparations contenant de l'EDTA augmentaient la perméabilité épithéliale de la cornée.<sup>19,20</sup> La possibilité existe donc que ces préparations provoquent davantage d'irritation dans les cas de SO sévère.

Les larmes artificielles présentées sous forme de doses à usage unique étant plus coûteuses pour le laboratoire pharmaceutique comme pour le patient, et moins pratiques pour le patient que les lubrifiants oculaires en flacon, les doses unitaires refermables (par ex., Refresh Free [Allergan Inc., Irvine, CA] ; Tears Natural Free<sup>®</sup> [Alcon, Fort Worth, TX]) ont été introduites. Des conservateurs moins toxiques, tels que le polyquad (polyquaternium-1), le chlorure de sodium (Purite<sup>®</sup>) et le perborate de sodium ont été développés pour les lubrifiants en flacons, pour éviter la toxicité connue des solutions contenant du BAK.<sup>21,22</sup> Les conservateurs « autodégradables » sont le perborate de sodium et le chlorure de sodium (TheraTears<sup>®</sup> [Advanced Vision Research, Woburn, MA], Genteal<sup>®</sup> [Novartis, East Hanover, NJ] et Refresh Tears<sup>®</sup> [Allergan Inc., Irvine, CA]).

Le chlorure de sodium passe à l'état d'ion et d'eau dès son exposition à la lumière UV après instillation. Le perborate de sodium est converti en eau et en oxygène dès qu'il est en contact avec le film lacrymal. Dans les cas de SO sévère, le volume réduit de larmes risque d'empêcher l'élimination des conservateurs même autodégradables, provoquant une irritation. Les patients préférant les préparations en flacon, plus économiques et plus pratiques, le lubrifiant idéal se présenterait sous la forme d'un flacon multidose contenant un conservateur se dissipant entièrement avant d'atteindre le film lacrymal, ou ne présentant aucune toxicité et composant irritant, conservant sa stérilité absolue tout au long de son utilisation fréquente. Un tel produit multi-usage sans conservateur a été mis sur le

marché (Visine Pure-Tears® [Pfizer, Inc, NJ]).

Les pommades et les gels oculaires font également partie du traitement de la SO. Les pommades sont composées d'huiles minérales et de vaseline. Certaines contiennent de la lanoline, qui peut irriter les yeux et retarder la cicatrisation d'une lésion cornéenne.<sup>23</sup> Les personnes allergiques à la laine peuvent être allergiques à la lanoline.<sup>23</sup> Les pommades contenant des conservateurs à base de parabens ne sont pas bien tolérées par les patients atteints de SO sévère. En règle générale, les pommades ne nécessitent pas de conservateur puisqu'elles ne favorisent pas la croissance bactérienne. Le temps de résidence des gels avec haut poids moléculaire de polymères d'acide acrylique (carbomère) est supérieur à celui des collyres de larmes artificielles, et ces gels brouillent moins la vision que les pommades à base de vaseline.

### 3. Composition ionique

Plusieurs études ont démontré les bénéfices des solutions contenant des électrolytes et/ou des ions dans le traitement de la surface oculaire endommagée par manque de lubrification.<sup>1,6,20,24,25</sup> A l'heure actuelle, le potassium et le bicarbonate sont les deux électrolytes les plus utilisés. Le potassium est important pour maintenir l'épaisseur de la cornée.<sup>7</sup> Dans un modèle de lapins avec sécheresse oculaire, une solution électrolyte hypotonique proche des larmes (TheraTears® [Advanced Vision Research, Woburn, MA]) a augmenté la densité des cellules caliciformes de la conjonctive et le contenu en glycogène de la cornée, et réduit l'osmolarité du film lacrymal et la coloration au rose bengale après deux semaines de traitement.<sup>25</sup> La restauration des cellules caliciformes de la conjonctive dans le modèle de lapins a été corroborée chez les patients atteints de SO post-LASIK.<sup>26</sup>

Les solutions contenant du bicarbonate favorisent à la fois le rétablissement de la fonction de barrière épithéliale lorsque l'épithélium de la cornée est endommagé, et le maintien de l'ultrastructure épithéliale normale. Ces solutions peuvent également jouer un rôle important au niveau de la couche mucinique du film lacrymal.<sup>6</sup> Certains lubrifiants oculaires imitant la composition électrolytique des larmes humaines, par ex. TheraTears® (Advanced Vision Research, Woburn, MA) et BION Tears® (Alcon, Fort Worth, TX).<sup>1,2</sup> contiennent également du bicarbonate, composant essentiel à la formation et au maintien du gel mucinique protecteur dans l'estomac.<sup>27</sup> Le bicarbonate peut avoir un rôle similaire sur les mucines de la surface oculaire. Le bicarbonate se convertissant en gaz carbonique au contact de l'air et pouvant diffuser à travers la paroi en plastique des unidoses, celles-ci doivent être emballées dans une feuille d'aluminium.

### 4. Osmolarité

L'osmolarité du film lacrymal (osmolarité cristalloïde) est plus élevée chez les patients atteints de SO que chez les patients normaux.<sup>28,29</sup> Cette osmolarité élevée entraîne des modifications morphologiques et biochimiques de l'épithélium cornéen et conjonctival<sup>18,30</sup> et induit l'inflammation.<sup>31</sup> Cette connaissance a influencé le développement de larmes artificielles hypo-osmotiques, telles que Hypotears® (230 mOsm/L [Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ]), puis plus tard TheraTears® (181 mOsm/L [Advance Vision Research,

Woburn, MA]).<sup>32</sup>

L'osmolarité colloïdale est un autre facteur variable dans la composition des larmes artificielles. Tandis que l'osmolarité cristalloïde est liée à la présence d'ions, l'osmolarité colloïdale dépend pour une grande part du contenu macromoléculaire. L'osmolarité colloïdale, également appelée *pression oncotique*, joue un rôle dans le contrôle du transport de l'eau dans les tissus. Elle influe sur le flux net d'eau dans les membranes et ce flux est éliminé par application de pression hydrostatique en aval. L'ampleur de cette pression osmotique est déterminée par la différence d'osmolarité des deux côtés de la membrane. Le dysfonctionnement du mécanisme de pompe ou l'altération des membranes cellulaires épithéliales entraîne l'inflammation des cellules épithéliales. L'instillation d'un fluide à haute osmolarité colloïdale sur la surface cellulaire entraîne la détumescence, et le retour à une physiologie cellulaire normale. Théoriquement, une formule de larmes artificielles avec osmolarité colloïdale élevée devrait être bénéfique. Holly et Esquivel ont évalué plusieurs formules de larmes artificielles, et ont montré que le produit Hypotears® (Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ) avait l'osmolarité la plus élevée.<sup>33</sup> Depuis, d'autres formules de ce type sont commercialisées (Dwelle® [Dry Eye Company, Silverdale, WA]).

La protection contre les effets indésirables de l'augmentation de l'osmolarité (osmoprotection) a conduit au développement de gouttes en vente libre incorporant des solutés compatibles (glycérine, érythritol et lévocarnitine (Optive® [Allergan Inc., Irvine, CA]). On pense que les solutés compatibles se répartissent dans les larmes et les fluides intracellulaires, et protègent contre l'endommagement cellulaire potentiel des larmes hyperosmotiques.<sup>34</sup>

### 5. Agents de viscosité

La stabilité du film lacrymal dépend des caractéristiques physico-chimiques de ce film qui interagit avec l'épithélium cornéen et conjonctival via les mucines membranaires (MUC-16 et MUC-4). Dans le modèle classique du film lacrymal formé de trois couches, la couche muqueuse est généralement décrite comme l'agent surfactant ou mouillant, réduisant la tension de la surface oculaire relativement hydrophobique, et permettant de « mouiller » les cellules cornéennes et conjonctivales.<sup>33</sup> Aujourd'hui, la meilleure description du film lacrymal est peut-être celle d'un gel muqueux hydraté dont la concentration en mucines diminue à mesure qu'il s'éloigne de la surface des cellules épithéliales. Il a probablement une action protectrice similaire à celle des mucines de l'estomac.<sup>35</sup> Il joue aussi peut-être le rôle de « puits » ou de réservoir de substances sécrétées par les glandes lacrymales principale et accessoires et par les cellules de la surface oculaire. Cela expliquerait pourquoi la majorité des lubrifiants disponibles contenant de l'eau sont peu efficaces pour la restauration de l'homéostasie normale de la surface oculaire. Outre leur action d'élimination et de dilution des substances irritantes ou toxiques dans le film lacrymal, les lubrifiants artificiels hydratent les mucines gélifiantes. La sécheresse oculaire peut être liée à une sécrétion aquo-déficiente des glandes lacrymales ou à une altération ou déficience mucinique.

Les complexes macromoléculaires adjoints aux lubrifiants

artificiels agissent comme agents de viscosité, qui allongent le temps de résidence, et par conséquent l'intervalle de confort du patient. Ainsi, la comparaison d'une solution de carboxyméthylcellulose visqueuse de charge négative (CMC, 100 000 mw) avec une solution hydroxyméthylcellulose neutre (HPMC) a montré que la CMC avait un taux de clairance manifestement plus lent.<sup>36</sup> Les agents de viscosité dans les formules médicamenteuses actives prolongent probablement aussi le contact avec la surface oculaire, augmentant ainsi la durée d'action et de pénétration.

Il est possible que les agents visqueux protègent l'épithélium de la surface oculaire. On sait que le rose bengale met en évidence les cellules de l'épithélium cornéen et conjonctival mortes ou dévitalisées, indiquant un glycocalyx mucinique endommagé.<sup>37</sup> Il est possible que des agents tels que l'hydroxyméthylcellulose (HMC), qui diminuent la coloration au rose bengale chez les sujets atteints de sécheresse oculaire,<sup>38</sup> « enduisent et protègent » l'épithélium de la surface ou restaurent l'action protectrice des mucines.

Aux Etats-Unis, la carboxyméthylcellulose est l'agent de viscosité polymérique le plus utilisé (IRI Market Share Data, Chicago, IL), généralement en concentration de 0,25 % à 1 %, avec divers poids moléculaires contribuant également à la viscosité finale du produit. Il a été démontré que la carboxyméthylcellulose se fixe sur les cellules épithéliales humaines.<sup>39</sup> Les autres agents de viscosité figurant dans la monographie du FDA (en concentrations variées) incluent le vinylique alcool polymère, le polyéthylène glycol, le glycol 400, la propylène glycol hydroxyméthylcellulose et l'hydroxypropylcellulose.

Les patients atteints de SO légère à modérée tolèrent difficilement les inconvénients des agents très visqueux (vision brouillée, agglutination des cils), des agents visqueux à faible poids moléculaire qui réduisent ces problèmes sont disponibles. Considérant le confort des patients, la commodité du traitement et son observance, une variété de formules de larmes artificielles avec divers degrés de viscosité est nécessaire.

L'hydroxypropyl-guar (HP-guar) a été utilisé comme agent gélifiant dans une solution contenant du glycol 400 et du propylèneglycol (Systane<sup>®</sup>, Alcon, Fort Worth, TX). Le HP-guar se fixerait davantage sur les zones hydrophobiques, desséchées ou endommagées des cellules épithéliales de la surface, protégeant provisoirement ces cellules.<sup>40,41</sup> Plusieurs préparations commerciales contenant de l'huile de castor (Endura<sup>™</sup> [Allergan Inc., Irvine, CA]) ou de l'huile minérale (Soothe<sup>®</sup> [Bausch & Lomb, Rochester, NY]) aideraient à restaurer ou à renforcer la couche lipidique du film lacrymal.<sup>42,43</sup> L'acide hyaluronique est un agent de viscosité qui a fait l'objet de nombreuses études en tant que composé « actif » ajouté aux formules de larmes artificielles pour le traitement de la SO. Le temps de résidence de cet acide (0,2 %) sur la surface oculaire est plus long que 0,3 pour cent d'HPMC ou 1,4 pour cent d'alcool polyvinylique.<sup>44</sup> Certaines études cliniques rapportent l'amélioration<sup>44-48</sup> des yeux secs chez les patients traités avec des solutions contenant de l'hyaluronate de sodium, tandis que d'autres pas.<sup>48</sup> Les formules lubrifiantes contenant de l'hyaluronate de sodium n'ont pas été approuvées aux Etats-Unis, mais elles sont couramment utilisées dans

d'autres pays.

## 6. Résumé

Bien que de nombreux lubrifiants topiques, avec divers agents de viscosité, puissent améliorer les symptômes et les signes objectifs, la supériorité d'un agent sur un autre n'a pas été démontrée. La plupart des essais cliniques de préparations lubrifiantes topiques documentent l'amélioration (mais pas la résolution) des symptômes subjectifs et de quelques paramètres objectifs,<sup>4</sup> mais les améliorations signalées ne sont pas nécessairement supérieures à celles qui sont visibles avec le véhicule ou d'autres lubrifiants artificiels sans conservateur. Si les lubrifiants oculaires sont mieux tolérés par les patients atteints de SO depuis l'élimination des conservateurs et le développement de nouveaux conservateurs moins toxiques, la démonstration dans des essais cliniques contrôlés d'un traitement de la maladie de la surface oculaire et de l'inflammation est insuffisante, même chez ceux qui ont montré une protection de l'épithélium de la surface oculaire et l'amélioration des symptômes des patients et des paramètres objectifs.

## B. Rétention lacrymale

### 1. Occlusion des points lacrymaux

#### a. Exposé

Le concept d'occlusion permanente des points lacrymaux par cautérisation dans le traitement de la SO remonte aux années 30<sup>49</sup> et les premiers implants résorbants ont été utilisés dès les années 60,<sup>50</sup> mais l'ère moderne des bouchons méatiques débuta en 1975 avec le rapport de Freeman.<sup>51</sup> Celui-ci décrivait l'utilisation d'un bouchon constitué de silicone en forme d'altère, posé sur le point lacrymal et s'étendant dans les canalicules. Son rapport établit le concept d'occlusion des points lacrymaux et ouvrit le champ de développement de toute une gamme de bouchons amovibles ou plus ou moins permanents destinés à retarder la clairance lacrymale chez les patients aquo-déficents. Le bouchon Freeman demeure le prototype de la majorité des types de bouchons méatiques.

#### b. Types

Les bouchons méatiques sont de deux types : résorbables et non résorbables. Les premiers en collagène ou en polymère ont une durée de vie de 3 jours à 6 mois ; les seconds dits « permanents », parmi lesquels les bouchons de type Freeman, comportent une collerette posée sur l'ouverture du point lacrymal, un corps allongé et une base plus large. D'autres, comme le bouchon de type Herrick (Lacrimedics [Eastsound, WA]), ont une forme en T et résident dans le canalicule. Ceux-ci sont bleus pour la visualisation ou opaques aux rayons X. Le nouveau bouchon cylindrique Smartplug<sup>™</sup> (Medennium Inc [Irvine, CA]) se dilate et change de diamètre après insertion dans le canalicule grâce aux propriétés thermodynamiques de sa composition en acrylique hydrophile.

#### c. Etudes cliniques

Plusieurs essais cliniques, généralement de phase II, ont évalué l'efficacité<sup>52-56</sup> des bouchons méatiques. Leur utilisation est associée à l'amélioration objective et subjective des patients atteints des pathologies suivantes : yeux secs aquo-déficents

liés au syndrome de Sjögren et non liés à ce syndrome, kératite filamenteuse, intolérance aux lentilles de contact, maladie de Stevens-Johnson, trachome sévère, kératite neurotrophique, kératoplastie transfixiante, kératopathie diabétique, post photokératectomie réfractive ou LASIK (laser in situ keratomileusis). Plusieurs études ont été menées pour évaluer les effets des bouchons méatiques sur l'efficacité des traitements du glaucome tendant à réduire la pression intraoculaire ; les résultats de ces études sont contradictoires.<sup>57,58</sup> 74 à 86 % des patients atteints de SO traités avec des bouchons méatiques ont indiqué des effets bénéfiques sur leurs symptômes. Les indices objectifs d'amélioration documentés incluent : meilleure coloration de la cornée, temps de rupture du film lacrymal (TFBUT) prolongé, diminution de l'osmolarité lacrymale et augmentation de la densité des cellules calciformes. L'utilité clinique des bouchons méatiques dans la prise en charge de la SO est globalement bien documentée.

#### d. Indications et contre-indications

Une analyse récente des bouchons méatiques indique qu'un centre ophtalmologique important considère ce traitement chez les patients présentant une SO symptomatique, dont le test de Schirmer (avec anesthésie) indique une imprégnation inférieure à 5 mm en 5 minutes et le test au colorant est positif.<sup>56</sup>

Les bouchons méatiques sont contre-indiqués en cas d'allergie à leurs composants, d'ectropion du point lacrymal et d'obstruction du canal nasolacrimal qui, en principe contre-indique l'occlusion du point. Il est également probable qu'ils sont contre-indiqués chez les patients souffrant de SO avec inflammation clinique de la surface oculaire parce que l'occlusion de l'écoulement des larmes prolongerait le contact des larmes contenant des cytokines pro-inflammatoires avec la surface oculaire. Dans ce cas, le traitement de l'inflammation est recommandé avant l'insertion du bouchon. L'infection aiguë ou chronique des canalicules lacrymaux ou du sac lacrymal est une autre contre-indication.

#### e. Complications

La complication la plus courante associée aux bouchons méatiques est l'extrusion spontanée, notamment des bouchons de type Freeman. Un taux d'extrusion de 50 % est signalé, mais beaucoup ont eu lieu après une longue période de résidence. Les extrusions sont généralement peu conséquentes, hormis la gêne et le coût. Par contre, la migration interne d'un bouchon, la formation d'un biofilm, l'infection<sup>59</sup> et la formation d'un granulome pyogénique sont des complications sérieuses. Le retrait de bouchons canaliculaires ayant migré peut s'avérer difficile et nécessiter une intervention chirurgicale sur le système de canaux nasolacrimaux.<sup>60,61</sup>

#### f. Résumé

L'utilité clinique des bouchons méatiques dans la prise en charge de la SO est bien documentée. Plusieurs rapports récents suggèrent toutefois que l'absorption des larmes par les canaux nasolacrimaux dans les tissus et les vaisseaux sanguins adjacents peut fournir un mécanisme de reflux vers la glande lacrymale responsable de la production de larmes.<sup>62</sup> Une étude a montré que l'implantation de bouchons

méatiques sur des patients ayant une production normale de larmes entraînait une baisse de cette production pendant deux semaines suivant l'insertion.<sup>63</sup> Il convient donc de prendre en compte cet avertissement avant d'incorporer l'occlusion des points lacrymaux dans un plan de prise en charge de la sécheresse oculaire.

## 2. Lunettes à chambre humide

Le port de lunettes conservant l'humidité est préconisé depuis de nombreuses années pour soulager l'inconfort associé à la SO, mais le niveau de preuve étayant son efficacité est relativement limité. Tsubota et al, qui a utilisé un capteur hydrométrique, indique une humidité périoculaire plus élevée chez les sujets portant ce type de lunettes,<sup>64</sup> et l'ajout de bordures latérales à ces lunettes augmente encore l'humidité.<sup>65</sup> Plusieurs comptes rendus d'observations attestent de l'efficacité clinique de ces lunettes à chambre humide.<sup>66,67</sup> Kurihashi a proposé un traitement similaire sous la forme d'une gaze mouillée oculaire formant masque.<sup>68</sup> Par contre, l'étude épidémiologique de Nichols et al a récemment rapporté que les porteurs de lunettes étaient deux fois plus susceptibles de sécheresse oculaire que les emmétropes,<sup>69</sup> sans en expliquer la cause.

Plusieurs rapports ont décrit avec un niveau de preuve relativement élevé la relation entre l'humidité environnementale et la sécheresse oculaire. Korb et al a indiqué que l'augmentation de l'humidité périoculaire renforçait la couche lipidique du film lacrymal.<sup>70</sup> Les sujets atteints de SO portant des lunettes ont montré un intervalle interclignement manifestement plus long que ceux qui n'en portent pas, et la durée du clignement était plus longue chez ces derniers.<sup>70</sup> L'instillation de larmes artificielles a induit l'allongement de l'intervalle interclignement et la réduction de la fréquence de clignement.<sup>71</sup> Maruyama et al a rendu compte de l'aggravation des symptômes de SO chez les porteurs de lentilles de contact lorsque l'humidité environnementale baissait.<sup>72</sup>

## 3. Lentilles de contact

Les lentilles de contact peuvent aider à protéger et à hydrater la surface cornéenne dans les formes graves de SO. Plusieurs conceptions et matériaux de lentilles ont été évalués, y compris les lentilles en silicone et les lentilles dures sclérales perméables à l'oxygène avec ou sans fenestration.<sup>73-77</sup> La littérature rend compte d'amélioration du confort et de l'acuité visuelle, de diminution de l'épithéliopathie cornéenne, et de cicatrisation de défauts épithéliaux cornéens.<sup>73-77</sup> Les matériaux très perméables à l'oxygène permettent le port des lentilles la nuit dans les circonstances appropriées.<sup>75</sup> Le port de lentilles de contact par les patients atteints de SO entraîne un léger risque de vascularisation cornéenne et un risque potentiel d'infection de la cornée.

## C. Stimulation lacrymale : Sécrétagogues

Plusieurs agents pharmacologiques topiques sont susceptibles de stimuler la sécrétion aqueuse et/ou muqueuse. La recherche réalisée par les groupes pharmaceutiques porte actuellement sur le diquafosol (l'un des agonistes de P2Y2), le rébamipide, le géfarnate, le sodium écabet (stimulants de la sécrétion muqueuse) et 15(S)-HETE (stimulant de MUC1).

Parmi ces agents, des essais cliniques ont évalué favorablement les gouttes au diquafosol. Dans un essai clinique sur l'Homme, randomisé en double insu, le diquafosol 2 % (INS365, DE-089 [Santen, Osaka, Japan] ; Inspire [Durham, NC]) a montré son efficacité dans le traitement de la SO, réduisant l'échelle de coloration de la surface oculaire.<sup>78</sup> Un essai clinique comparable, randomisé, contrôlé avec placebo, en double insu, a démontré la sécurité et la tolérabilité du diquafosol pour la surface oculaire.<sup>79</sup> Cet agent est capable de stimuler la sécrétion aqueuse et muqueuse chez l'animal comme chez l'homme.<sup>80-83</sup> Des effets bénéfiques sur la fonction de barrière de l'épithélium cornéen et sur la sécrétion lacrymale ont été démontrés dans un modèle de rats avec SO.<sup>84</sup> Dans un modèle de lapins avec SO, le diquafosol a stimulé la libération de mucines à partir des cellules caliciformes.<sup>85,86</sup>

Les effets du rébamipide (OPC-12759 [Otsuka, Rockville, MD]; Novartis [Basel, Switzerland]) ont été évalués dans des études cliniques sur l'Homme. Dans les essais sur les animaux, le rébamipide a augmenté les substances muciniques sur la surface oculaire des lapins traités avec N-acétylcystéine.<sup>87</sup> Dans un modèle murin, il a également eu un effet d'épuration des radicaux hydroxyles qui endommagent la cornée après exposition aux UVB.<sup>88</sup>

L'écabét sodium (Senju [Osaka, Japan]; ISTA [Irvine, CA]) fait actuellement l'objet d'évaluation dans des essais cliniques internationaux, mais peu de résultats ont été publiés. Une seule instillation d'une solution ophtalmique d'écabét sodium a déclenché une augmentation statistiquement significative des mucines lacrymales chez des patients atteints de SO.<sup>89</sup> Le géfarnate (Santen [Osaka, Japan]) a été évalué dans le cadre d'essais sur animaux : il a activé la production de mucines suite à une lésion conjonctivale chez le singe<sup>90</sup> ; il a augmenté la densité des cellules PAS-positives de la conjonctive chez le lapin, et stimulé les glycoprotéines muciniques de l'épithélium cornéen chez le rat<sup>91,92</sup> ; une expérience *in vivo* sur des lapins a montré des résultats équivalents.<sup>93,94</sup>

La molécule 15(S)-HETE peut stimuler l'expression mucinique MUC1 sur l'épithélium de la surface oculaire.<sup>95</sup> Dans un modèle de lapins, 15(S)-HETE a protégé la cornée de lésions induites par dessiccation, probablement en raison de l'augmentation de la sécrétion mucinique.<sup>96</sup> Cette molécule a montré des effets bénéfiques sur la sécrétion de glycoprotéines muciniques sur l'épithélium cornéen de lapins.<sup>97</sup> D'autres études en laboratoire confirment l'effet stimulant de 15(S)-HETE.<sup>98-101</sup> Certains de ces agents sont susceptibles de devenir des modalités thérapeutiques cliniques utiles dans un avenir proche.

Deux agonistes cholinergiques administrés oralement, la pilocarpine et la céviméline, ont été évalués dans des essais cliniques sur le traitement de la kératoconjonctivite sèche (KCS) liée au syndrome de Sjögren. Les patients traités à la pilocarpine dosée à 5 mg QID ont ressenti une amélioration globale manifeste de leurs symptômes de vision brouillée et de leur capacité à fixer leurs yeux sur un texte à lire, par rapport aux patients traités avec un placebo.<sup>102</sup> La transpiration, chez plus de 40 % des patients, est l'effet indésirable de ce médicament le plus souvent rapporté. Deux pour cent des patients traités à la pilocarpine se sont retirés de l'essai en raison d'effets secondaires liés au médicament. D'autres

essais ont rendu compte de l'efficacité de la pilocarpine dans le traitement des signes et des symptômes de la KCS liée au syndrome de Sjögren,<sup>103-105</sup> notamment l'augmentation de la densité des cellules caliciformes de la conjonctive après un et deux mois de thérapie.<sup>106</sup>

La céviméline est un autre agoniste cholinergique qui, administré oralement en doses de 15 ou 30 mg TID, a montré l'amélioration significative des symptômes de sécheresse, de déficience aquo-lacrymale et des maladies de la surface oculaire, par rapport au placebo.<sup>107,108</sup> Cette molécule peut avoir moins d'effets secondaires systémiques que la pilocarpine sous forme orale.

#### D. Substituts lacrymaux biologiques

Les fluides biologiques naturels (non pharmaceutiques) tels que le sérum et la salive sont utilisés comme substituts aux larmes. En général ils ne contiennent pas de conservateur. Lorsqu'ils sont d'origine autologue, ils manquent d'antigénicité et contiennent divers facteurs épithéliotropiques, tels que facteurs de croissance, neurotrophines, vitamines, immunoglobulines et protéines de matrice extracellulaire qui entretiennent la surface oculaire. Les substituts lacrymaux biologiques maintiennent mieux la morphologie et soutiennent mieux la prolifération des principales cellules épithéliales de la cornée chez l'homme que les substituts lacrymaux pharmaceutiques.<sup>109</sup> En dépit de similarités biomécaniques et biochimiques, les différences de composition entre les substituts et les larmes normales ont une importance clinique.<sup>110</sup> D'autre part, ces substituts lacrymaux posent des problèmes pratiques de stérilité et de stabilité, leur processus de production nécessite une forte main-d'oeuvre ou une procédure chirurgicale dans le cas de la salive.

##### 1. Sérum

Le sérum est le liquide du sang demeurant après coagulation. Les travaux prolifères de Tsubota sur le sérum à la fin des années 90 ont encouragé son utilisation topique pour le traitement des maladies de la surface oculaire.<sup>111</sup> Les modalités d'application et les données expérimentales du sérum autologue ont récemment été analysées.<sup>112</sup> De nombreux pays ont voté des lois restreignant l'utilisation de sang et de ses composants dans les préparations pharmaceutiques. Certains pays assujettissent la production de gouttes pour les yeux au sérum sanguin à l'obtention d'une licence auprès d'un organisme national. Le protocole utilisé pour la production de gouttes oculaires au sérum sanguin détermine sa composition et son efficacité. Un protocole de production optimisé a récemment été publié<sup>113</sup> ; des concentrations de 20 à 100 % de sérum ont été utilisées, et l'efficacité semble dépendre de la dose.

Les résultats des essais menés pour étudier l'efficacité des gouttes oculaires au sérum dans le traitement de la SO varient beaucoup en raison de la diversité des populations de patients, des méthodes de production et de stockage et des protocoles de traitement.<sup>113</sup> Les résultats de trois essais prospectifs randomisés avec des populations de patients similaires (maladie immune principalement associée à la SO, telle que le syndrome de Sjögren) ont été publiés. Comparant une solution à 20 % de sérum avec une solution saline à 0,9 %

appliquée 6 fois par jour, Tananuvat et al n'a trouvé qu'une tendance à l'amélioration des symptômes et des signes de la sécheresse oculaire,<sup>114</sup> tandis que Kojima et al indique une amélioration significative des scores du temps de rupture lacrymal à la fluorescéine (FBUT) et de la coloration à la fluorescéine et au rose bengale.<sup>115</sup>

Un essai clinique prospectif en permutation croisée a comparé des gouttes de sérum à 50 % au lubrifiant commercial préalablement utilisé par les patients. Les symptômes étaient améliorés chez 10 patients sur 16, et les résultats de la cytologie par empreinte étaient meilleurs dans 12 yeux sur 25.<sup>116</sup> Noda-Tsuruya et ses collègues ont montré que le sérum autologue à 20 % améliorait manifestement le TFBUT et diminuait la coloration de la cornée au rose bengale et à la fluorescéine dans une période de un à trois mois suivant le traitement, par rapport au traitement avec larmes artificielles qui ne changeait pas ces paramètres.<sup>117</sup> D'autres rapports indiquant les effets bénéfiques du sérum autologue pour le traitement des défauts épithéliaux persistants — où la réussite est plus clairement définie comme « guérison de l'anomalie » — renforcent l'impression positive de cette option thérapeutique pour la maladie de la surface oculaire.<sup>118</sup>

## 2. Autotransplantation des glandes salivaires

La transplantation de glandes salivaires sous-maxillaires permet de traiter une déficience aqueuse et muqueuse du film lacrymal. Cette procédure nécessite la collaboration d'un ophtalmologiste et d'un chirurgien maxillo-facial. Dès lors qu'une anastomose microvasculaire appropriée est effectuée, 80 % des greffes réussissent. Chez les patients dont les larmes sont entièrement aquo-déficientes, les greffes viables de glandes sous-maxillaires ont montré, sur le long terme, une amélioration du test de Schirmer, du FBUT et de la coloration au rose bengale, de même qu'une réduction de la gêne et du besoin d'instillation de larmes artificielles pharmaceutiques. En raison de l'hypo-osmolarité de la salive comparée à celle des larmes, un excès de larmes salivaires peut induire un œdème cornéen microcystique qui, même s'il est temporaire, peut entraîner des anomalies épithéliales.<sup>110</sup> C'est la raison pour laquelle cette opération n'est indiquée qu'en phase finale de syndrome sec, en cas de déficience absolue des larmes aqueuses (test de Schirmer de 1 mm ou moins), un épithélium de surface conjonctivalisé, une douleur sévère persistante malgré l'occlusion des points et l'application horaire de substituts lacrymaux sans conservateur. Pour ce groupe de patients, une telle opération peut nettement réduire la gêne, mais n'a souvent aucun effet sur la vision.<sup>119,120</sup>

## E. Thérapeutique anti-inflammatoire

L'affection ou le dysfonctionnement des glandes sécrétoires modifie la composition des larmes, par ex. l'hyperosmolarité, stimulant la production de médiateurs de l'inflammation sur la surface oculaire.<sup>31,121</sup> Outre que l'inflammation peut, à son tour, provoquer le dysfonctionnement ou la disparition des cellules responsables de la sécrétion ou de la rétention des larmes,<sup>122</sup> elle peut aussi être induite par un stress irritant chronique (par ex., lentilles de contact) ou par une maladie auto-immune/inflammatoire systémique (par ex., polyarthrite rhumatoïde). Quelle que soit la cause initiale, un cercle vicieux

d'inflammation risque de se développer sur la surface oculaire menant à une maladie de cette surface. L'inflammation étant un élément clé de la pathogenèse de la SO, plusieurs essais cliniques et modèles animaux ont évalué l'efficacité d'un certain nombre d'agents anti-inflammatoires.

### 1. Cyclosporine

Le potentiel de la cyclosporine-A (CsA) pour le traitement du syndrome sec a tout d'abord été étudié sur des chiens ayant développé une KCS spontanée.<sup>123</sup> Son efficacité thérapeutique fut ensuite documentée dans plusieurs essais cliniques randomisés, monocentriques en double insu comprenant un petit nombre de sujets,<sup>124,125</sup> puis une émulsion de CsA pour le traitement de la KCS fut évaluée dans plusieurs essais cliniques randomisés, multicentriques en double insu comprenant un grand nombre de sujets.

Dans un essai clinique de phase II, quatre concentrations de CsA (0,05 %, 0,1 %, 0,2 % ou 0,4 %) administrées deux fois par jours dans les deux yeux de 129 patients pendant 12 semaines ont été comparées au traitement avec véhicule de 33 patients.<sup>126</sup> La CsA a manifestement réduit la coloration de la conjonctive au rose bengale, la kératite ponctuée superficielle et les symptômes d'irritation oculaire (sensation de sable ou de corps étranger, sécheresse et démangeaison) dans un sous-groupe de 90 patients atteints de KCS modérée à sévère. La réponse à la dose administrée n'était pas manifeste : la CsA à 0,1 % produisant la même amélioration univoque des critères d'évaluation objectifs, tandis que la CsA à 0,05 % donnant la meilleure amélioration concordante des symptômes des patients (niveau I).

Deux essais cliniques indépendants de phase III ont comparé le traitement deux fois par jour à la CsA à 0,05 % ou 0,1 % au traitement avec véhicule chez 877 patients atteints de syndrome sec modéré à sévère.<sup>127</sup> L'analyse statistique des résultats combinés des deux essais de phase III a montré que les patients traités à la CsA à 0,05 % ou 0,1 % révélaient une amélioration significative ( $P < 0,05$ ) de deux signes objectifs de la maladie (valeurs de la coloration cornéenne à la fluorescéine et du test de Schirmer effectué sous anesthésie) comparée aux patients traités avec le véhicule. 59 % des patients traités à la CsA ont amélioré leur score au test de Schirmer et parmi ceux-ci, 15 % de 10 mm ou plus. En revanche, 4 % seulement des patients traités au véhicule ont montré une telle modification de leur score au test de Schirmer ( $P < 0,0001$ ).

Le traitement à la CsA à 0,05 % a également amélioré de façon manifeste ( $P < 0,05$ ) trois mesures subjectives du syndrome sec (symptômes de vision brouillée, besoin de larmes artificielles et réponse globale au traitement). Aucun effet de réponse à la dose n'a été noté, les deux doses de CSA ayant prouvé le même excellent profil sécuritaire, sans événement indésirable systémique ou oculaire, exception faite de symptômes de brûlure passagers après instillation chez 17 % des patients. Chez les patients recevant le véhicule, 7 % d'entre eux ont signalé une sensation de brûlure. Aucune CsA n'a été détectée dans le sang des patients traités à la CsA topique pendant une année. L'amélioration d'autres paramètres du syndrome sec a été observée au cours de ces essais : augmentation d'environ 200 % de la densité des cellules calciformes conjonctivales des yeux



traités<sup>128</sup> ; diminution de l'expression des marqueurs d'activation immunitaire (HLA-DR) et d'apoptose (Fas), de même que de la cytokine Il-6 inflammatoire dans les cellules épithéliales de la conjonctive<sup>129,130</sup> ; diminution du nombre de lymphocytes T CD3, CD4 et CD8 positifs dans la conjonctive chez les patients traités à la cyclosporine, tandis que ceux traités avec le véhicule le nombre des cellules exprimant ces marqueurs a augmenté<sup>131</sup> ; après un traitement à la cyclosporine à 0,05 %, baisse manifeste du nombre de cellules exprimant les marqueurs d'activation des lymphocytes CD11a et HLA-DR par rapport aux patients traités avec un véhicule.

Deux autres immunophilines, le pimecrolimus et le tacrolimus, ont été évalués dans des essais cliniques sur la KCS.

## 2. Corticoïdes

### a. Etudes cliniques

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont efficaces dans le traitement de la SO. Un niveau de preuve I est publié pour plusieurs formules de corticoïdes. Dans un essai randomisé en double insu de 4 semaines, 64 patients atteints de KCS avec un taux de clairance lacrymal ralenti ont été traités avec quatre applications par jour d'une solution ophtalmique d'étabonate de lotéprednol à 0,5 % (Lotemax [Bausch and Lomb, Rochester, NY]) q.i.d. Les résultats ont montré une meilleure efficacité de cette solution par rapport au véhicule à améliorer les signes et les symptômes.<sup>132</sup>

Dans un essai randomisé ouvert de 4 semaines comptant 32 patients avec KCS, les patients qui ont reçu un traitement double (fluorométholone et larmes artificielles, ATS) ont indiqué une baisse de la sévérité des symptômes et leurs scores de coloration à la fluorescéine et au rose bengale ont diminué par rapport aux patients recevant soit les ATS seules ou les ATS plus flurbiprofène.<sup>133</sup>

Un essai clinique prospectif randomisé a comparé la sévérité des symptômes d'irritation oculaire et de la coloration de la cornée à la fluorescéine dans deux groupes de patients : le groupe 1 a été traité pendant 2 semaines avec une solution de méthylprednisolone topique sans conservateur, suivie de l'occlusion des points lacrymaux; le groupe 2 reçut uniquement l'occlusion des points lacrymaux.<sup>134</sup> Deux mois après, 80 % des patients du groupe 1 et 33 % des patients du groupe 2 n'avaient plus aucun symptôme d'irritation oculaire, et à ce stade du suivi, le test de coloration cornéenne à la fluorescéine était négatif chez 80 % des patients du groupe 1 et 60 % des patients du groupe 2. Aucune complication liée aux stéroïdes n'a été observée dans cet essai.

Un niveau de preuve III soutient également l'efficacité des corticoïdes. Dans un essai ouvert non comparatif, l'efficacité clinique d'une formule ophtalmique extemporanée sans conservateur de méthylprednisolone à 1 % a été démontrée chez 21 patients atteints de KCS liée au syndrome de Sjögren.<sup>135</sup> Une analyse a indiqué que «... l'amélioration clinique de la KCS a été observée après une thérapie par des agents anti-inflammatoires, corticoïdes compris.»<sup>136</sup>

La réglementation américaine (US Federal Regulations) stipule que les corticoïdes oculaires recevant une « étiquette de classe » sont indiqués pour le traitement «...des affections inflammatoires sensibles aux stéroïdes de la conjonctive

bulbaire et palpébrale, de la cornée et du segment antérieur du globe, telles que conjonctivite allergique, acné rosacée, kératite ponctuée superficielle, kératite herpétique, kératite zostérienne, iritis, cyclite, conjonctivites infectieuses sélectionnées, lorsque le risque inhérent à l'utilisation de stéroïdes est accepté dans le but d'obtenir la diminution opportune de l'oedème et de l'inflammation. » Selon nous, la KCS fait partie de la liste d'affections inflammatoires sensibles aux stéroïdes.<sup>137-140</sup>

### b. Recherche fondamentale

Dans de nombreuses études fondamentales sur l'inflammation, y compris l'inflammation liée à la KCS, les corticoïdes constituent les agents anti-inflammatoires standard. Le rapport d'un modèle expérimental de sécheresse oculaire murine note que les corticoïdes méthylprednisoloniques préservent l'épithélium cornéen et sa fonction de barrière,<sup>141</sup> attribuant cet effet à leur capacité à conserver l'intégrité des jonctions serrées de l'épithélium cornéen et à réduire la desquamation des cellules apicales de la cornée.<sup>142</sup> Une autre étude a montré que le méthylprednisolone enrayait l'augmentation de la protéine MMP-9 dans l'épithélium cornéen, de même que son activité gélatinolytique dans l'épithélium cornéen et dans les larmes dans un modèle d'œil sec expérimental.<sup>141</sup>

Plusieurs essais cliniques randomisés évaluent actuellement les préparations stéroïdiennes topiques. Un essai de traitement à la testostérone à 0,03 % appliqué localement rapporte l'augmentation du pourcentage de patients dont les sécrétions des glandes de Meibomius présentaient une viscosité normale, et le soulagement des symptômes d'inconfort après 6 mois de traitement, par rapport aux patients recevant le véhicule.<sup>143</sup> Un meilleur TFBUT et une couche lipidique plus épaisse ont été observés chez un patient atteint de KCS traité avec un androgène topique pendant 3 mois.<sup>144</sup> L'augmentation de la production lacrymale et des symptômes d'irritation oculaires a été signalée à la suite d'un traitement avec une solution d'estradiol 17 bêta topique pendant 4 mois.<sup>145</sup>

## 3. Tétracyclines

### a. Propriétés des tétracyclines et de leurs dérivés

#### 1) Propriétés antibactériennes

L'action antimicrobienne des traitements aux tétracyclines et aux cyclines de deuxième génération (minocycline, doxycycline) a déjà été présentée par Shine et al,<sup>146</sup> Dougherty et al,<sup>147</sup> et Ta et al.<sup>148</sup> La baisse de la flore bactérienne produisant des exoenzymes lypolytiques<sup>146,148</sup> et l'inhibition de la production lipasique<sup>147</sup> réduisant les produits de dégradation des lipides meibomiens<sup>146</sup> contribuent probablement à l'amélioration des paramètres cliniques des maladies associées à la sécheresse oculaire.

#### 2) Propriétés anti-inflammatoires

Les propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes des tétracyclines peuvent être utiles dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques. Outre que ces agents réduisent l'activité collagénasique, phospholipasique A2 et celle de plusieurs métalloprotéinases matricielles, ils diminuent la production d'interleukine (IL)-1 et du facteur de nécrose des tumeurs (TNF)-alpha dans toute une variété de tissus,

épithélium cornéen compris.<sup>149-151</sup> En concentrations élevées, les tétracyclines inhibent les cytokines et les chémokines induites par l'exotoxine staphylococcique.<sup>152,153</sup>

### 3) Propriétés anti-angiogéniques

L'angiogenèse, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, se produit dans de nombreuses maladies, qu'il s'agisse d'affections bénignes (par ex., la rosacée) ou de processus malins (par ex., le cancer). La minocycline et la doxycycline inhibent l'angiogenèse induites par les tumeurs implantées dans la cornée de lapins.<sup>154</sup> L'action anti-angiogénique des tétracyclines peut avoir des implications thérapeutiques dans les processus inflammatoires accompagnés de formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ce potentiel doit être étudié par le biais d'essais bien contrôlés, aussi bien en milieu clinique qu'en laboratoire.<sup>155</sup>

#### b. Applications cliniques des tétracyclines

##### 1) Acné rosacée

La rosacée est une affection inflammatoire, y compris dans ses manifestations oculaires, qui atteint principalement les adultes, avec un pic de sévérité entre 30 et 50 ans. La doxycycline, la minocycline, la tétracycline ou l'érythromycine est actuellement recommandée pour le traitement de la rosacée.<sup>156</sup> Certains rapports récents signalent toutefois chez la femme, un risque de développement d'un cancer du sein avec augmentation cumulative de la morbidité liée à la durée du traitement aux antibiotiques, tétracyclines comprises.<sup>157,158</sup> Un autre essai à grande échelle n'a pas confirmé ce risque.<sup>159</sup>

L'efficacité des tétracyclines pour le traitement de la rosacée oculaire a été établie,<sup>160,161</sup> y compris avec une seule dose quotidienne de doxycycline.<sup>162</sup> Outre l'action anti-inflammatoire des tétracyclines, leur action inhibitrice d'angiogenèse peut contribuer à leur efficacité pour le traitement des affections liées à la rosacée. Les facteurs favorisant l'angiogenèse incluent la libération de facteurs angiogéniques stockés dans la matrice extracellulaire sous l'action de protéases déclenchée par l'inactivation des inhibiteurs de croissance endothéliale et la libération de facteurs angiogéniques par les macrophages activés.<sup>155,163</sup>

L'inhibition de l'expression des métalloprotéinases par les tétracyclines tend à justifier son utilisation pour le traitement de la rosacée oculaire.<sup>164</sup> Bien que les tétracyclines fassent partie des thérapeutiques de prise en charge de cette pathologie, aucun essai clinique randomisé et contrôlé avec placebo n'a été mené pour évaluer leur efficacité.<sup>153</sup>

##### 2) Blépharite postérieure chronique : meibomiite, dysfonction des glandes de Meibomius

La blépharite chronique est une inflammation de la paupière. Son origine peut être staphylococcique ou séborrhéique (isolée ou mixte, séborrhéique/staphylococcique, séborrhéique avec séborrhée meibomienne, séborrhéique avec meibomiite secondaire) et elle se présente aussi sous forme de meibomiite primitive, d'infection fongique ou d'atteinte psoriasique ou atopique.<sup>165</sup> La dysfonction des glandes de Meibomius (MGD) a été associée à ce qui se présente comme une sécheresse oculaire aquo-déficiente. Les tétracyclines ont démontré leur efficacité pour le traitement des patients atteints de meibomiite ; elles

réduisent la production lipasique des souches de staphylocoques aussi bien sensibles à la tétracycline que résistantes. Cette baisse de la production lipasique a été associée à l'amélioration clinique.<sup>147</sup> De même, la minocycline diminue la production de diglycérides et d'acides gras libres dans les sécrétions meibomiennes, qui peut être attribuée à l'inhibition lipasique par l'antibiotique ou à une action directe sur la flore oculaire.<sup>146</sup> Un essai clinique randomisé et contrôlé des tétracyclines pour la rosacée oculaire a comparé l'amélioration des symptômes chez 24 patients traités soit à la tétracycline soit à la doxycycline.<sup>166</sup> Tous les patients sauf un ont indiqué l'amélioration de leurs symptômes après 6 semaines de traitement. Cet essai ne comportait pas de groupe placebo.

Un essai prospectif, randomisé, en double insu, contrôlé par placebo, avec permutation croisée partielle, a comparé l'action de soulagement symptomatique de l'oxytétracycline chez les patients atteints de blépharite avec et sans rosacée. Seuls 25 % des patients atteints de blépharite sans rosacée ont répondu à l'antibiotique, tandis que 50 % ont répondu lorsque les deux pathologies étaient présentes.<sup>167</sup> Dans un autre essai de 10 patients atteints d'acné rosacée accompagnée de meibomianite, d'acné rosacée sans atteinte oculaire ou de blépharite séborrhéique, un traitement de 50 mg par jour de minocycline pendant 2 semaines suivi de 100 mg par jour pendant 3 mois a montré une baisse manifeste de la flore bactérienne ( $P = 0,0013$ ). Une amélioration clinique a été observée chez tous les patients atteints de meibomianite.<sup>148</sup>

L'American Academy of Ophthalmology recommande l'utilisation chronique de doxycycline ou de tétracycline pour traiter la meibomianite.<sup>165</sup> Pour clarifier le rôle de cet antibiotique dans le traitement de la blépharite, des essais cliniques randomisés contrôlés évaluant l'amélioration des symptômes plutôt que des marqueurs substitutifs doivent être menés.<sup>153</sup> Les dérivés des tétracyclines (minocycline, doxycycline, etc.) ont été recommandés pour le traitement de la blépharite chronique en raison de leurs propriétés de concentration élevée dans les tissus, faible clairance rénale, longue demi-vie, forte affinité de liaison aux protéines du sérum et moindre risque de photosensibilisation.<sup>168</sup>

Plusieurs essais ont décrit les effets bénéfiques de la minocycline et d'autres dérivés des tétracyclines (par ex., doxycycline) sur la blépharite chronique.<sup>146,147,168,169</sup> Ces essais ont démontré une modification significative des paramètres aquo-lacrymaux, tels que le volume et le flux des larmes à la suite d'un traitement aux dérivés des tétracyclines (par ex., minocycline). Une étude a également montré qu'une baisse de la production aquo-lacrymale accompagnait l'amélioration clinique.<sup>170</sup>

Les résultats d'un essai prospectif randomisé ont récemment été publiés par Yoo Se et al. Cet essai a comparé plusieurs dosages de doxycycline chez 150 patients (300 yeux) présentant un dysfonctionnement des glandes de Meibomius et ne répondant pas à une prise en charge thérapeutique topique et aux mesures d'hygiène palpébrale pendant plus de deux mois.<sup>171</sup> Toute thérapie topique fut interrompue au moins 2 semaines avant le début de l'essai. Une fois déterminés les scores aux tests de Schirmer et TFBUT, les patients ont été divisés en trois groupes : un groupe recevant un dosage élevé (doxycycline, 200 mg, deux fois par jour), un groupe recevant un dosage faible (doxycycline, 20 mg, deux fois par

**Tableau 2.** Système graduel de sévérité de la sécheresse oculaire

Niveau de sévérité de la sécheresse oculaire	1	2	3	4*
Gêne, sévérité et fréquence	Modérée et/ ou épisodique ; induite par un stress environnemental	Modérée épisodique ou chronique, avec ou sans stress	Sévère, fréquente ou constante, sans stress	Sévère et/ ou handicapante et constante
Symptômes visuels	Aucun ou fatigue moyenne épisodique	Agaçants et/ ou épisodiques limitant les activités	Agaçants, chroniques et/ ou constants, limitant les activités	Constants et/ ou éventuellement handicapants
Injection conjonctivale	Aucune à modérée	Aucune à modérée	+/-	+ / ++
Coloration conjonctivale	Aucune à modérée	Variable	Modérée à marquée	Marquée
Coloration de la cornée (sévérité/ localisation)	Aucune à modérée	Variable	Marquée au centre	Erosions ponctuelles sévères
Signes cornéens/ lacrymaux	Aucuns à modérés	Débris moyens, ↓ ménisques	Kératite filamenteuse, accumulation de mucus, ↑ débris lacrymaux	Kératite filamenteuse, accumulation de mucus, ↑ débris lacrymaux, ulcération
Paupière/ glandes de Meibomius	MDG variablement présente	MDG variablement présente	Fréquente	Trichiasis, kératinisation, symblépharon
TFBUT (secondes)	Variable	≤ 10	≤ 5	Immédiat
Score de Schirmer (mm/ 5 min)	Variable	≤ 10	≤ 5	≤ 2

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

jour) et un groupe de contrôle (placebo). Après un mois de traitement, les scores des tests de Schirmer et TFBUT, ainsi que les symptômes montraient une amélioration. L'amélioration statistiquement significative du TFBUT après le traitement, dans le groupe de dose élevée comme dans le groupe de dose faible, implique qu'une thérapie à la doxycycline faiblement dosée (20 mg deux fois par jour) peut être efficace chez les patients atteints de dysfonction chronique des glandes de Meibomius.

### 3) Posologie et sécurité

L'administration systémique des tétracyclines est largement reconnue pour son action anti-inflammatoire et bénéfique sur les symptômes de la meibomianite.<sup>172,173</sup> Si la posologie optimale n'a pas été établie, plusieurs schémas posologiques ont été proposés, parmi lesquels 50 ou 100 mg de doxycycline une fois par jour,<sup>174</sup> ou une dose initiale de 50 mg par jour pendant 2 semaines, suivie de 100 mg par jour pendant deux mois et demi, par intermittence.<sup>146-148,170</sup> D'autres proposent d'utiliser une faible dose de doxycycline (20 mg) pour le traitement à long terme de la blépharite chronique.<sup>171</sup> Les questions de sécurité associées aux tétracyclines administrées sous forme orale, à long terme, sont bien connues. Plusieurs approches ont été proposées quant à l'utilisation des tétracyclines et de leurs dérivés, mais une prise en charge adéquate doit être considérée étant donné les nouvelles informations sur les risques potentiels associés à la prise prolongée d'antibiotiques sous forme orale. Une étude récente suggère qu'un traitement de 100 mg de minocycline pendant 3 mois puisse suffire à maîtriser une meibomianite, l'étude ayant montré que celle-ci était toujours sous contrôle

3 mois après l'arrêt de la thérapie.<sup>170</sup>

Un modèle expérimental de sécheresse oculaire murine a montré que la doxycycline appliquée localement avait, outre une action de protection du lisse épithélial de la cornée et de sa fonction de barrière,<sup>141</sup> une action de maintien de l'intégrité des jonctions serrées épithéliales de la cornée, réduisant ainsi le décollement des cellules apicales de la cornée.<sup>142</sup> Cela a correspondu à une baisse de la protéine MMP-9 dans l'épithélium cornéen et de l'activité gélatinolytique dans l'épithélium cornéen et les larmes.<sup>141</sup>

### F. Acides gras essentiels

Les acides gras essentiels, dont les effets sont bénéfiques sur la santé, ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent donc être apportés par l'alimentation. Parmi les acides gras essentiels figurent les acides gras à 18 atomes de carbone oméga 3 et oméga 6. Un régime alimentaire occidental type comprend 20 à 25 fois plus d'oméga 6 que d'oméga 3. Les acides gras oméga 6 sont les précurseurs de l'acide arachidonique et de certains médiateurs lipidiques de l'inflammation (PGE2 et LTB4), tandis qu'au contraire, certains acides gras de type oméga 3 (par ex., l'EPA présent dans l'huile de poisson) inhibe la synthèse de ces médiateurs et bloquent la production d'IL-1 et de TNF-alpha.<sup>175,176</sup>

L'effet clinique bénéfique des acides gras oméga 3 provenant d'huile de poisson sur la polyarthrite rhumatoïde a été observé dans plusieurs essais cliniques contrôlés en double insu.<sup>177,178</sup> Dans un essai clinique prospectif contrôlé évaluant les acides gras essentiels, l'acide linoléique et l'acide gamma-linolénique administrés par voie orale ont manifestement amélioré les symptômes d'irritation oculaire et diminué la

**Tableau 3.** Menu de traitements de la sécheresse oculaire

Larmes artificielles
Gels/pommades
Lunettes à chambre humide
Agents anti-inflammatoires (CsA et corticoïdes topiques, acides gras oméga 3)
Tétracyclines
Bouchons
Sécrétagogues
Sérum
Lentilles de contact
Immunosuppresseurs systémiques
Chirurgie (AMT, chirurgie palpébrale, tarsorrhaphie, transplant MM et SG)

AMT = amniotic membrane transplantation (greffe de membrane amniotique) ; MM = mucous membrane (muqueuse) ; SG = salivary gland (glande salivaire)

coloration de la surface oculaire au vert de lissamine.<sup>179</sup> Une baisse de l'expression conjonctivale de l' HLA-DR a également été observée.

### G Stratégies environnementales

Les facteurs tendant à diminuer la production de larmes ou à augmenter leur évaporation doivent être minimisés ou éliminés. Parmi ces facteurs figurent l'utilisation de médicaments systémiques anticholinergiques (par ex., les antihistaminiques et les antidépresseurs) et les stress dessiccateurs dus à l'environnement (faible humidité et air conditionné).<sup>180-182</sup> Les écrans vidéo doivent être placés sous le niveau des yeux pour réduire la fente interpalpébrale, et les patients qui lisent beaucoup ou travaillent sur un écran d'ordinateur doivent être encouragés à faire régulièrement des pauses avec les yeux fermés.<sup>183</sup> Un environnement humidifié est recommandé pour réduire l'évaporation lacrymale, notamment dans les régions chaudes et sèches, et en altitude. La lagophtalmie nocturne peut être traitée par le port de lunettes de natation, la pose d'un ruban adhésif sur la paupière fermée ou la tarsorrhaphie.

### IV. RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES

Outre les données présentées ci-dessus, les membres de la sous-commission ont analysé les modèles de pratiques recommandés par l'American Academy of Ophthalmology et par le Groupe d'étude international (ITF, International Task Force) du panel de Delphi sur le traitement de la sécheresse oculaire avant d'exposer leurs lignes directrices de traitement.<sup>184,185</sup> La sous-commission a privilégié l'approche du Groupe d'étude international, dont les recommandations de traitement sont basées sur la sévérité de la pathologie. La sous-commission a établi un système de graduation de la sévérité modifié par rapport à celui de l'ITF, constitué de 4 niveaux de sévérité fondés sur les signes et les symptômes (Tableau 2). Les membres de la sous-commission ont sélectionné les traitements correspondant à chaque niveau de sévérité à partir d'un menu de thérapies dont l'efficacité objective a été

**Tableau 4.** Recommandations de traitement selon le niveau de sévérité

<b>Niveau 1 :</b> Education et modifications environnementales/alimentaires Élimination des médicaments systémiques en cause Larmes artificielles, gels/pommades Thérapie palpébrale
<b>Niveau 2 :</b> Si les traitements de niveau 1 sont inadéquats, ajouter : Anti-inflammatoires Tétracyclines (pour meibomianite, rosacée) Bouchons méatiques Sécrétagogues Lunettes à chambre humide
<b>Niveau 3 :</b> Si les traitements de niveau 2 sont inadéquats, ajouter : Sérum Lentilles de contact Occlusion permanente des points
<b>Niveau 4 :</b> Si les traitements de niveau 3 sont inadéquats, ajouter : Agents anti-inflammatoires systémiques Chirurgie (palpébrale, tarsorrhaphie, membrane muqueuse, glandes salivaires, greffe de membrane amniotique)

Recommandations modifiées de : International Task Force Guidelines for Dry Eye<sup>185</sup>

démontrée (Tableau 3). Les recommandations de traitement correspondant à chaque niveau de sévérité sont présentées dans le tableau 4. Elles sont sujettes à modification par les praticiens en fonction de leur expérience clinique et du profil individuel des patients. Les recommandations thérapeutiques pour le niveau 4 de la pathologie comprennent des modalités chirurgicales destinées à traiter ou à éviter les complications de la cornée pouvant entraîner la perte de la vision. L'analyse de ces thérapies dépasse le cadre de ce rapport.

### V. QUESTIONS NON RÉSOLUES ET DIRECTION FUTURE

Le traitement de la sécheresse oculaire et des pathologies de la surface oculaire a beaucoup progressé au cours des deux dernières décennies, notamment avec l'autorisation par la FDA des émulsions à la cyclosporine comme premier agent thérapeutique pour le traitement de la KCS aux États-Unis. Ces avancées ont été accompagnées de l'augmentation proportionnelle des connaissances sur la physiopathologie de la sécheresse oculaire, qui a conduit à un changement du paradigme de prise en charge de cette pathologie. De la simple thérapie de lubrification et d'hydratation de la surface oculaire à l'aide de larmes artificielles, on est passé à des stratégies de stimulation de la production naturelle des composants des larmes, de maintien du bon équilibre de l'épithélium de la surface oculaire, y compris de sa fonction de barrière, d'inhibition des facteurs inflammatoires influant négativement sur la capacité de la surface oculaire et de l'épithélium glandulaire à produire les larmes. L'expérience clinique préliminaire de cette nouvelle approche thérapeutique suggère que la qualité de vie des patients atteints de sécheresse oculaire

peut être améliorée, et que l'initiation de ces stratégies tôt dans l'évolution de la maladie permet d'éviter les complications susceptibles d'entraîner la perte de la vision. Les thérapies de demain cibleront probablement la substitution des facteurs lacrymaux spécifiques ayant un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie de la surface oculaire, ou l'inhibition des facteurs inflammatoires clés responsables de la nécrose ou du dysfonctionnement des cellules sécrétoires de larmes. Cela suppose que des recherches supplémentaires soient menées pour identifier ces facteurs et développer des tests diagnostiques capables de mesurer précisément leurs concentrations dans des échantillons fluides de larmes minuscules. L'identification de certains paramètres pathologiques permettront aussi de savoir si un patient a une probabilité élevée de répondre à une thérapie particulière. Les avancées réalisées et le nombre de thérapies à l'étude promettent un bel avenir à la thérapeutique de la sécheresse oculaire.

## RÉFÉRENCES

(Les codes entre parenthèses qui suivent les références indiquent le niveau de preuve, tel que décrit au tableau 1. CS = Clinical Study [étude clinique] ; BS = Basic Science [étude fondamentale]).

- Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. *Am J Ophthalmol* 1989;107:348-55 (BS1)
- Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34:27-36 (CS2)
- Schein O, Tielsch J, Munoz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. *Ophthalmology* 1997;104:1395-1400 (CS2)
- Nelson JD, Gordon JF. Topical fibronectin in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. Chiron Keratoconjunctivitis Sicca Study Group. *Am J Ophthalmol* 1992;114:441-7 (CS2)
- Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;7:71-81 (BS1)
- Ubels J, McCartney M, Lantz W, et al. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. *Arch Ophthalmol* 1995;113:371-8 (BS1)
- Green K, MacKeen DL, Slagle T, Cheeks L. Tear potassium contributes to maintenance of corneal thickness. *Ophthalmic Res* 1992;24:99-102 (BS1)
- Holly F, Lemp M. Surface chemistry of the tear film: Implications for dry eye syndromes, contact lenses, and ophthalmic polymers. *Contact Lens Soc Am J* 1971;5:12-9 (BS2)
- Perrigan DM, Morgan A, Quintero S, et al. Comparison of osmolarity values of selected ocular lubricants. ARVO 2004 poster session 449
- Kaufman B, Novack GD. Compliance issues in manufacturing of drugs. *Ocul Surf* 2003;1:80-5
- Albietz J, Bruce A. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: Effect of preserved and nonpreserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001;22:8-18 (CS2)
- Gasset AR, Ishii Y, Kaufman H, Miller T. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives. *Am J Ophthalmol* 1974;78:98-105 (BS1)
- Wilson F. Adverse external effects of topical ophthalmic medications. *Surv Ophthalmol* 1979;24:57-88 (CS3)
- Burstein N. Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives. *Surv Ophthalmol* 1980;25:15-30 (CS3)
- Burstein N. The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1985;104:402-9 (CS3)
- Brubaker R, McLaren J. Uses of the fluorophotometer in glaucoma research. *Ophthalmology* 1985;92:884-90 (BS1)
- Smith L, George M, Berdy G, Abelson M. Comparative effects of preservative free tear substitutes on the rabbit cornea: a scanning electron microscopic evaluation (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32 (Suppl):733 (BS1)
- Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J 2nd. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677-81 (BS2)
- Lopez Bernal D, Ubels JL. Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: effect of artificial tears and preservatives. *Curr Eye Res* 1991;10:645-56 (BS1)
- Bernal DL, Ubels JL. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 1993;12:115-20 (BS1)
- Noecker R: Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001;18:205-15 (CS1)
- Tripathi BJ, Tripathi RC, Kolli SP: Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens Eye Toxicity Res* 1992;9:361-75 (BS1)
- Herrema J, Friedenwald J. Retardation of wound healing in the corneal epithelium by lanolin. *Am J Ophthalmol* 1950;33:1421 (CS3)
- Nelson J, Drake M, Brewer J, Tuley M. Evaluation of physiologic tear substitute in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:453-7 (CS2)
- Gilbard JP, Rossi SR. An electrolyte-based solution that increases corneal glycogen and conjunctival goblet-cell density in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1992;99:600-4 (BS1)
- Lenton LM, Albiez JM: Effect of carmellose-based artificial tears on the ocular surface in eyes after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1999;15(2 Suppl):S227-S231 (CS2)
- Slomiany BL, Slomiany A. Role of mucus in gastric mucosal protection. *J Physiol Pharmacol* 1991; 42:147-61 (BS1)
- Gilbard JP. Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca. *CLAO J* 1985;11:243-50 (CS1)
- Gilbard J. Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca. Lubbock TX, Dry Eye Institute, 1986 (CS3)
- Gilbard J, Carter J, Sang D, et al. Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology* 1984;91:1205-12 (BS1)
- Luo L, Li D, Corrales R, Pflugfelder S. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 2005;31:186-93 (BS1)
- Gilbard JP, Kenyon KR. Tear diluents in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1985;92:646-50 (CS2)
- Holly F, Esquivel E. Colloid osmotic pressure of artificial tears. *J Ocul Pharmacol* 1985;1:327-36 (BS1)
- Yancey PH: Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cryoprotectants in high osmolarity and other stresses. *J Exp Biol* 2005;208:2819-30 (BS2)
- Holly F, Lemp M. Wettability and wetting of corneal epithelium. *Exp Eye Res* 1971;11:239-50 (BS1)
- Hawi A, Smith T, Digenis G. A quantitative comparison of artificial tear clearance rates in humans using gamma scintigraphy (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31 (Suppl):517 (BS1)
- 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 (BS1)
- Versura P, Maltarello M, Stecher F, et al. Dry eye before and after therapy with hydroxypropylmethylcellulose. *Ophthalmologica* 1989;198:152-62 (CS3)
- Simmons PA, Garrett Q, Xu S, et al. Interaction of carboxymethylcellulose with human corneal cells. ARVO 2006, E-Abstract 2759 (BS1)
- Christiansen M, Cohen S, Rinehart J, et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res* 2004;28:55-62 (CS2)
- Di Pascuale MA, Goto E, Tseng SC. Sequential changes of lipid tear film after the instillation of a single drop of a new emulsion eye drop in dry eye patients. *Ophthalmology* 2004;111:783-91 (CS2)
- Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2005;82:594-601 (CS2)
- Snibson GR, Greaves JL, Soper ND, et al. Precorneal residence times of sodium hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy. *Eye* 1990;4:594-602 (CS3)
- Polack F, McNiece M. The treatment of dry eyes with NA hyaluronate (Healon). *Cornea* 1982;1:1333 (CS3)
- Stuart JC, Linn JG. Dilute sodium hyaluronate (Healon) in the treatment of ocular surface disorders. *Ann Ophthalmol* 1985;17:190-2 (CS3)
- DeLuise V, Peterson W. The use of topical Healon tears in the management of refractory dry-eye syndrome. *Ann Ophthalmol* 1984;16:823-4 (CS3)
- Sand B, Marner K, Norm M. Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 1989; 67:181-3 (CS3)
- Nelson JD, Farris RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations a comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1988;106:484-7 (CS2)
- Beetham WP. Filamentary keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1936;33:413-35 (CS1)
- Foulds WS. Intracanalicular gelatin implants in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 1961;45:625-7 (CS2)

51. Freeman JM. The punctum plug: evaluation of a new treatment for the dry eye. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975;79:OP874-9 (CS2)
52. Tuberville AW, Frederick WR, Wood TO. Punctal occlusion in tear deficiency syndromes. *Ophthalmology* 1982;89:1170-2 (CS2)
53. Willis RM, Folberg R, Krachmer JH, et al. The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression-cytological study. *Ophthalmology* 1987;94:514-8 (CS2)
54. Gilbard JP, Rossi SR, Azar DT, Gray KL. Effect of punctal occlusion by Freeman silicone plug insertion on tear osmolarity in dry eye disorders. *CLAO J* 1989;15:216-8 (CS2)
55. Balaram M, Schaumberg DA, Dana MR. Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001;131:30-6 (CS1)
56. Baxter SA, Laibson PR. Punctal plugs in the management of dry eyes *Ocul Surf* 2004;2:255-65 (CS3)
57. Bartlett JD, Boan K, Corliss D, Gaddie IB. Efficacy of silicone punctal plugs as adjuncts to topical pharmacotherapy of glaucoma--a pilot study. Punctal Plugs in Glaucoma Study Group. *J Am Optom Assoc* 1996;67:664-8 (CS2)
58. Huang TC, Lee DA. Punctal occlusion and topical medications for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:151-5 (CS2)
59. Sugita J, Yokoi N, Fullwood NJ, et al. The detection of bacteria and bacterial biofilms in punctal plug holes. *Cornea* 2001;20: 362-5 (CS3)
60. Gerding H, Kuppers J, Busse H. Symptomatic cicatrized occlusion of canaliculi after insertion of Herrick lacrimal plugs. *Am J Ophthalmol* 2003;136:926-8 (CS3)
61. Lee J, Flanagan JC. Complications associated with silicone intracanalicular plugs. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2001;17:465-9 (CS3)
62. Paulsen F. The human lacrimal glands. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2003;170: III-XI,1-106 (BS1)
63. 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 (CS2)
64. Tsubota K. The effect of wearing spectacles on the humidity of the eye. *Am J Ophthalmol* 1989;15:108-92-3 (BS2)
65. Tsubota K, Yamada M, Urayama K. Spectacle side panels and moist inserts for the treatment of dry-eye patients. *Cornea* 1994;13:197-201 (BS1)
66. Gresset J, Simonet P, Gordon D. Combination of a side shield with an ocular moisture chamber. *Am J Optom Physiol Opt* 1984;61:610-2 (CS3)
67. Savar DE. A new approach to ocular moisture chambers. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978;15:51-3 (CS3)
68. Kurihashi K. Moisture aid during sleep for the treatment of dry eye: wet gauze eye mask. *Ophthalmologica* 1994;208:216-9 (CS3)
69. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4 (CS2)
70. Korb DR, Greiner JV, Glonek T, et al. Effect of periocular humidity on the tear film lipid layer. *Cornea* 1996;15:129-34 (BS2)
71. Tsubota K, Hata S, Okusawa Y, et al. Quantitative videographic analysis of blinking in normal subjects and patients with dry eye. *Arch Ophthalmol* 1996;114:715-20 (BS1)
72. Maruyama K, Yokoi N, Takamata A, Kinoshita S. Effect of environmental conditions on tear dynamics in soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2563-8 (BS1)
73. Bacon AS, Astin C, Dart JK. Silicone rubber contact lenses for the compromised cornea. *Cornea* 1994;13:422-8 (CS3)
74. Pullum KW, Whiting MA, Buckley RJ. Scleral contact lenses: the expanding role. *Cornea* 2005;24:269-77 (CS3)
75. Tappin MJ, Pullum KW, Buckley RJ. Scleral contact lenses for overnight wear in the management of ocular surface disorders. *Eye* 2001;15(Pt2):168-72 (CS3)
76. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J, et al. Gas-permeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2000;130:25-32 (CS3)
77. Rosenthal P, Cotter JM, Baum J. Treatment of persistent corneal epithelial defect with extended wear of a fluid-ventilated gas-permeable scleral contact lens. *Am J Ophthalmol* 2000;130:33-41 (CS3)
78. Tauber J, Davitt WF, Bokosky JE, et al. Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea* 2004;23:784-92 (CS1)
79. Mundasad MV, Novack GD, Allgood VE, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution: a P2Y(2) agonist in healthy subjects. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17:173-9 (CS1)
80. Murakami T, Fujihara T, Horibe Y, Nakamura M. Diquafosol elicits increases in net Cl<sup>-</sup> transport through P2Y2 receptor stimulation in rabbit conjunctiva. *Ophthalmic Res* 2004;36:89-93 (BS1)
81. Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A, et al. Regulation of MMP-9 in human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2001;73:449-59 (BS1)
82. Murakami T, Fujita H, Fujihara T, et al. Novel noninvasive sensitive determination of tear volume changes in normal cats. *Ophthalmic Res* 2002;34:371-4 (BS1)
83. Yerxa BR, Mundasad M, Sylvester RN, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution, a P2Y2 agonist, in patients with mild to moderate dry eye disease. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1251-7 (BS2)
84. Fujihara T, Murakami T, Fujita H, et al. Improvement of corneal barrier function by the P2Y(2) agonist INS365 in a rat dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:96-100 (BS1)
85. Fujihara T, Murakami T, Nagano T, et al. INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:363-70 (BS1)
86. Yerxa BR, Douglass JG, Elena PP, et al. Potency and duration of action of synthetic P2Y2 receptor agonists on Schirmer scores in rabbits *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):261-5 (BS2)
87. Urashima H, Okamoto T, Takeji Y, et al. Rebamipide increases the amount of mucin-like substances on the conjunctiva and cornea in the N-acetylcysteine-treated in vivo model. *Cornea* 2004;23:613-9 (BS1)
88. Tanito M, Takahashi T, Kaidzu S, et al. Cytoprotective effects of rebamipide and carteolol hydrochloride against ultraviolet B-induced corneal damage in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:2980-5 (BS3)
89. Masuda K, Tokushige H, Ogawa T, et al. Effect of topical ecabet sodium on mucin levels in the tear fluid of patients with dry eye. SERI-ARVO2003.
90. Tshida H, Nakata K, Hamano T, et al. Effect of gefarnate on the ocular surface in squirrel monkeys *Cornea* 2002;21:292-9 (BS3)
91. Nakamura M, Endo K, Nakata K, Hamano T. Gefarnate increases PAS positive cell density in rabbit conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1320-3 (BS3)
92. Nakamura M, Endo K, Nakata K, Hamano T. Gefarnate stimulates secretion of mucin-like glycoproteins by corneal epithelium in vitro and protects corneal epithelium from desiccation in vivo. *Exp Eye Res* 1997;65:569-74 (BS3)
93. Tshida H, Nakata K, Hamano T, et al. Gefarnate stimulates goblet cell repopulation following an experimental wound to the tarsal conjunctiva in the dry eye rabbit. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):353-7 (BS 3)
94. Hamano T. Dry eye treatment with eye drops that stimulate mucin production. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:965-8 (CS3)
95. Jumblatt JE, Cunningham L, Jumblatt MM. Effects of 15(S)-HETE on human conjunctival mucin secretion. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):323-7 (BS1)
96. Gamache DA, Wei ZY, Weimer LK, et al. Corneal protection by the ocular mucin secretagogue 15(S)-HETE in a rabbit model of desiccation-induced corneal defect. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:349-61 (BS2)
97. Jackson RS 2nd, Van Dyken SJ, McCartney MD, Ubels JL. The eicosanoid, 15-(S)-HETE, stimulates secretion of mucin-like glycoprotein by the corneal epithelium *Cornea* 2001;20:516-21 (BS2)
98. Azar RG, Edelhauser HF. Evaluation of the effects of 15(S)-HETE on corneal epithelial cells: an electrophysiological and cytochemical study. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506(Pt A):329-33 (BS3)
99. Ubels JL, Aupperlee MD, Jackson RS 2nd, et al. Topically applied 15-(S)-HETE stimulates mucin production by corneal epithelium. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):317-21 (BS2)
100. Gamache DA, Wei ZY, Weimer LK, et al. Preservation of corneal integrity by the mucin secretagogue 15(S)-HETE in a rabbit model of desiccation-induced dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):335-40 (BS2)
101. Jumblatt JE, Cunningham LT, Li Y, Jumblatt MM. Characterization of human ocular mucin secretion mediated by 15(S)-HETE. *Cornea* 2002;21:818-24 (BS3)
102. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan K, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren's syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:174-81 (CS1)
103. Takaya M, Ichikawa Y, Yamada C, et al. Treatment with pilocarpine hydrochloride for sicca symptoms in Sjogren's syndrome. *Ryumachi* 1997;37:453-7 (CS2)
104. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12-week controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1204-7 (CS2)
105. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, et al. Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjogren's syndrome patients with oral pilocarpine: A randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study. *J Clin Rheumatol* 2004;4:169-77 (CS1)
106. Aragona P, Di Pietro R, Spinella R, Moberici M. Conjunctival epithelium im-

- provement after systemic pilocarpine in patients with Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2006;90:166-70 (CS2)
107. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, et al. Double-blind randomized placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46:748-54 (CS1)
  108. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 2004;138:6-17 (CS1)
  109. Geerling G, Daniels JT, Dart JK, et al. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:948-56 (BS1)
  110. Geerling G, Honnicke K, Schroder C, et al. Quality of salivary tears following autologous submandibular gland transplantation for severe dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:45-52 (BS1)
  111. 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 (CS2)
  112. Geerling G, Hartwig D. Autologous serum eyedrops for ocular surface disorders, in Reinhard T, Larkin F (eds). *Cornea and external eye disease*. Berlin, Heidelberg, Springer, 2005, pp 2-19
  113. Liu L, Hartwig D, Harloff S, et al. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:706-14 (BS1)
  114. Tananuvat, N, Daniell M, Sullivan LJ, et al. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea* 2001;20:802-6 (CS1)
  115. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139:242-6 (CS1)
  116. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88:647-52 (CS1)
  117. Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Autologous serum eye drops for dry eye after LASIK. *J Refract Surg* 2006;22:61-6 (CS1)
  118. Schulze SD, Sekundo W, Kroll P. Autologous serum for the treatment of corneal epithelial abrasions in diabetic patients undergoing vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:207-11 (BS1)
  119. Geerling G, Sieg P, Bastian GO, Laqua H. Transplantation of the autologous submandibular gland for most severe cases of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1998;105:327-35 (CS2)
  120. Schroder, Sieg P, Framme C, et al. [Transplantation of the submandibular gland in absolute dry eyes. Effect on the ocular surface]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:494-501 (CS2)
  121. 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 (BS1)
  122. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Desiccating stress induces T cell-mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 2006;176:3950-7 (BS1)
  123. Kaswan RL, Salisbury MA, Ward DA. Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca. A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1210-16 (BS2)
  124. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol* 1994;72:38-42 (CS2)
  125. Laibovitz RA, Solch S, Andriano J. Pilot trial of cyclosporin 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993;12:315-23 (CS1)
  126. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease. A dose-ranging, randomized trial. *Ophthalmology* 2000;107:967-74 (CS1)
  127. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TTK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:631-9 (CS1)
  128. 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 (BS1)
  129. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-5 (BS1)
  130. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, et al. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000;19:492-6 (BS1)
  131. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-96 (BS1)
  132. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004;138:444-57 (CS1)
  133. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory drops on dry eye patients: A clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136:593-602 (CS1)
  134. Sainz de la Maza Serra SM, Simon Castellvi C, Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75:751-56 (CS1)
  135. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:811-6 (CS3)
  136. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137:337-42 (CS3)
  137. Anonymous. Certain ophthalmic antibiotic combination drugs for human use; Drug efficacy study implementation. *Fed Reg* 1982;47:21296
  138. Anonymous. Certain steroid preparations for ophthalmic and/or otic use. *Fed Reg* 1980a;45:57776-80
  139. Anonymous. Certain ophthalmic antibiotic combination drugs for human use; Drug efficacy study implementation. *Fed Reg* 1980b;45:57780-3
  140. Anonymous. Certain steroid preparations for ophthalmic or otic use. *Fed Reg* 1976;41:34340-2
  141. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2847-56 (RS1)
  142. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83:526-35 (RS1)
  143. Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, et al. A multicenter, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. ARVO 2006, E-Abstract 5608 (CS3)
  144. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37:209-12 (CS3)
  145. Sator MO, Joura EA, Golaszewski T, et al. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:100-2 (CS2)
  146. Shine WE, McCulley JP, Pandya AG. Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res* 2003;76:417-20 (CS2)
  147. Dougherty JM, McCulley JP, Silvany RE, et al. The role of tetracycline in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2970-5 (CS2)
  148. Ta CN, Shine WE, McCulley JP, et al. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. *Cornea* 2003;22:545-8 (CS2)
  149. Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2544-57 (CS2)
  150. Li Y, Kuang K, Yerxa B, et al. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y2(2) receptor agonists stimulate Cl(-) and fluid secretion. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C595-602 (BS1)
  151. 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. Epub 2005 Oct 3 (BS1)
  152. Krakauer T, Buckley M. Doxycycline is anti-inflammatory and inhibits staphylococcal exotoxin-induced cytokines and chemokines. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3630-3 (BS1)
  153. Voils SA, Evans ME, Lane MT, et al. Use of macrolides and tetracyclines for chronic inflammatory diseases. *Ann Pharmacother* 2005;39:86-94 (CS3)
  154. Tamargo RJ, Bok RA, Brem H. Angiogenesis inhibition by minocycline. *Cancer Res* 1991;51:672-5 (BS1)
  155. Sapidin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications *J Am Acad Dermatol* 2006;54:258-65 (CS3)
  156. Habif TP. *Clinical dermatology*, 4th ed. St Louis: Mosby-Year Book, 2004, pp 162-89 (CS3)
  157. Velicer CM, Heckbert SR, Lampe JW, et al. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. *JAMA* 2004;291:827-35

## DEWS PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

158. Velicer CM, Heckbert SR, Rutter C, et al. Association between antibiotic use prior to breast cancer diagnosis and breast tumour characteristics (United States). *Cancer Causes Control (Netherlands)* 2006;17:307-13
159. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A. Use of antibiotics and risk of breast cancer. *Am J Epidemiology* 2005;161:616-9
160. Macdonald A, Feiwel M. Perioral dermatitis: aetiology and treatment with tetracycline. *Br J Dermatol* 1972;87:315-9 **(CS3)**
161. Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med* 1997;90:144-50 **(CS3)**
162. Frucht-Pery J, Chayet AS, Feldman ST, et al. The effect of doxycycline on ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1989;107:434-5 **(CS2)**
163. Wilkin JK. Rosacea. pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol* 1994;130:359-62 **(BS1)**
164. Stone DU, Chodosh J. Oral tetracyclines for ocular rosacea: an evidence-based review of the literature. *Cornea* 2004;23:106-9 **(CS1)**
165. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982;89:1173-80 **(CS2)**
166. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1993;116:88-92 **(CS1)**
167. Seal DV, Wright P, Picker L, et al. Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995;79:42-5 **(CS1)**
168. Hoepflich PD, Warshauer DM. Entry of four tetracyclines into saliva and tears. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;3:330-6 **(BS1)**
169. Gulbenkian A, Myers J, Freis D. Hamster flank organ hydrolase and lipase activity. *J Invest Dermatol* 1980;75:289-92 **(BS1)**
170. Aronowicz JD, Shine WE, Oral D, et al. Short term oral minocycline treatment of meibomianitis. *Br J Ophthalmol* 2006;90:856-60 **(CS2)**
171. Yoo SE, Lee DC, Chang MH. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:258-63 **(CS2)**
172. Browning DJ, Proia AD. Ocular rosacea. *Surv Ophthalmol* 1986;31:145-58 **(CS3)**
173. Esterly NB, Koransky JS, Furey NL, et al. Neutrophil chemotaxis in patients with acne receiving oral tetracycline therapy. *Arch Dermatol* 1984;120:1308-13 **(BS1)**
174. Gilbard JP. The scientific context and basis of the pharmacologic management of dry eyes. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:475-84, v **(CS3)**
175. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):343S-8S **(BS2)**
176. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989;320:265-71 **(BS1)**
177. James MJ, Cleland LG. Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:85-97 **(CS3)**
178. Kremer JM. n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):349S-51S **(CS1)**
179. Barabino S, Rolando M, Camicione P, et al. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea* 2003;22:97-101 **(CS2)**
180. Seedor JA, Lamberts D, Bergmann RB, Perry HD. Filamentary keratitis associated with diphenhydramine hydrochloride (Benadryl). *Am J Ophthalmol* 1986;101:376-7 **(CS3)**
181. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-68
182. Mader TH, Stulting RD. Keratoconjunctivitis sicca caused by diphenoxylate hydrochloride with atropine sulfate (Lomotil). *Am J Ophthalmol* 1991;111:377-8 **(CS2)**
183. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med* 1993;325:328-584 **(CS2)**
184. Matoba AY, Harris DJ, Mark DB, et al. Dry eye syndrome, American Academy of Ophthalmology, 2003
185. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7