

## Rapport Physiopathologie du DEWS II

Traductions en FRANÇAIS financées par



Publie initialement dans The Ocular Surface :

Bron A et al., TFOS DEWS II Pathophysiology Report, The Ocular Surface (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011

La TFOS souhaiterait souligner le soutien des partenaires industriels dans la publication





Sommaire disponible sur ScienceDirect

The Ocular Surface (La surface oculaire)

page d'accueil de la publication : www.theocularsurface.com



## Rapport Physiopathologie du DEWS II de la TFOS

Anthony J. Bron, FRCOph, FMedSci Coprésident <sup>a, b,\*</sup>, Cintia S. de Paiva, MD, PhD Coprésidente <sup>c</sup>, Sunil K. Chauhan, DVM, PhD Coprésident <sup>d</sup>, Stefano Bonini, MD <sup>e</sup>, Eric E. Gabison, MD <sup>f</sup>, Sandeep Jain, MD <sup>g</sup>, Erich Knop, MD, PhD <sup>h</sup>, Maria Markoulli, PhD, MOptom <sup>i</sup>, Yoko Ogawa, MD <sup>j</sup>, Victor Perez, MD <sup>k</sup>, Yuichi Uchino, MD, PhD <sup>j</sup>, Norihiko Yokoi, MD, PhD <sup>1</sup>, Driss Zoukhri, PhD <sup>m</sup>, David A. Sullivan, PhD <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, UK

<sup>b</sup> Vision and Eye Research Unit, Anglia Ruskin University, Cambridge, UK

<sup>c</sup> Department of Ophthalmology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

<sup>d</sup> Schepens Eye Research Institute & Massachusetts Eye and Ear, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>e</sup> Department of Ophthalmology, University Campus Biomedico, Rome, Italy <sup>f</sup> Department of Ophthalmology, Fondation Ophtalmologique Rothschild & Ho^pital Bichat Claude Bernard, Paris, France

<sup>8</sup>Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA

<sup>h</sup> Departments of Cell and Neurobiology and Ocular Surface Center Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

<sup>1</sup> School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia

Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>k</sup> Department of Ophthalmology, Bascom Palmer Eye Institute, University of Miami, Miami, FL, USA <sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

<sup>m</sup> Tufts University School of Dental Medicine, Boston, MA, USA

## INFORMATIONS RELATIVES A L'ARTICLE

Historique de l'article : Reçu le 26 mai 2017 Accepté le 26 mai 2017

Mots clés : TFOS DEWS II Groupe de travail sur la sécheresse oculaire Syndrome sec oculaire Physiopathologie Glycocalyx Hyperosmolarité Inflammation Cercle vicieux

## RESUME

Le sous-comité Physiopathologie du DEWS II de la TFOS a examiné les mécanismes impliqués dans l'initiation et le maintien du syndrome sec oculaire. Son mécanisme central est une perte d'eau par évaporation entraînant des lésions tissulaires dues à une hyperosmolarité. La recherche sur la pathologie chez l'homme et dans des modèles animaux a montré que ce phénomène, soit de manière directe soit par induction d'une inflammation, est responsable d'une disparition des cellules épithéliales et également des cellules caliciformes. La diminution consécutive de la mouillabilité de la surface entraîne une rupture précoce du film lacrymal et amplifie l'hyperosmolarité par le biais d'un cercle vicieux. Dans la sécheresse oculaire, la douleur est causée par l'hyperosmolarité des larmes, la perte de lubrification, des médiateurs de l'inflammation et des facteurs neurosensoriels, alors que les symptômes visuels proviennent d'une irrégularité des larmes et de la surface oculaire. Une augmentation des frottements a comme conséquence principale des lésions au niveau des paupières et de la surface oculaire, aboutissant à une kératite épithéliale ponctuée caractéristique, une kératoconjonctivite limbique supérieure, une kératite filamentaire, des plis de la conjonctive parallèles au bord de la paupière, et une épithéliopathie de la conjonctive palpébrale. Le syndrome sec oculaire hybride, ayant à la fois des caractéristiques d'une déficience aqueuse et d'une augmentation de l'évaporation, est fréquent et des efforts doivent être faits pour déterminer la contribution relative de chaque forme dans le tableau global. Dans ce but, il est nécessaire de disposer de méthodes pratiques pour mesurer l'évaporation des larmes en clinique, et également, de méthodes pour mesurer l'osmolarité au niveau tissulaire, afin de mieux apprécier la gravité de la sécheresse oculaire. Les domaines de recherche dans l'avenir incluent le rôle des mécanismes génétiques dans le syndrome sec oculaire non lié au syndrome de Sjögren, le ciblage du canal terminal dans la maladie des glandes de Meibomius et l'influence de la dynamique du regard et du statut de fermeture de l'œil sur la stabilité des larmes et l'inflammation de la surface oculaire.

© 2017 Elsevier Inc. Tous droits réservés.

## 1. Objectifs :

\* Auteur référent. Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Université d'Oxford, Oxford, Royaume-Uni.

Adresse électronique : anthony.bron@eye.ox.ac.uk (A.J. Bron).

http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011

1542-0124/© 2017 Elsevier Inc. Tous droits réservés

Résumer les connaissances actuelles sur la relation existant entre la physiologie des larmes et le syndrome sec oculaire (SSO).

Fournir une classification étiologique du SSO.

Identifier les mécanismes de base du SSO, en particulier l'hyperosmolarité de la surface oculaire, l'instabilité des larmes et la réponse inflammatoire.

Envisager le cercle vicieux du SSO et du SSO chronique comme une maladie auto-entretenue.

Aborder le SSO asymptomatique et symptomatique et la base des symptômes du SSO.

Étudier le rôle de l'environnement dans le déclenchement du SSO chez les sujets à risque et son rôle déterminant sur la gravité du SSO.

#### 2. Définition du syndrome sec oculaire

La sécheresse oculaire est une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal, et accompagnée de symptômes oculaires dans lesquels l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal, l'inflammation et les lésions de la surface oculaire, et des anomalies neurosensorielles jouent des rôles étiologiques (voir le rapport du sous-comité Définition et classification).

## 3. Introduction

L'objectif de ce rapport est d'analyser notre compréhension de la physiopathologie du SSO, en soulignant les progrès apparus depuis le rapport DEWS de la TFOS [1]. Notre thèse générale est que le SSO est provoqué par un stress desséchant et maintenu par un cercle vicieux d'inflammation de la surface oculaire.

La *raison d'être* de l'œil est la vue et le film lacrymal pré-cornéen et la cornée fournissent le premier élément réfractif de l'œil permettant la focalisation d'une image du monde visuel sur la rétine. Pour maintenir la qualité optique, le film lacrymal doit être constamment renouvelé par le clignement des paupières et la sécrétion des larmes. Sans cela, le film lacrymal serait déstabilisé et la surface de l'œil pourrait être exposée à un assèchement néfaste. Divers mécanismes existent pour parvenir à l'homéostasie.

## 4. Anatomie et physiologie de la surface oculaire et du système lacrymal

### 4.1. Surface oculaire

La surface oculaire est recouverte par une couche épithéliale continue, tapissant la cornée, le globe antérieur et les tarses et s'étendant jusqu'aux jonctions cutanéo-muqueuses (JCM) du bord des paupières. L'hydratation de la surface oculaire est maintenue par les larmes qui la baignent en continu et fournissent un film ininterrompu sur la surface exposée. Les larmes sont sécrétées principalement par les glandes lacrymales, avec des contributions supplémentaires de la conjonctive, notamment les cellules caliciformes et les glandes de Meibomius.

L'œil ouvert est constamment soumis à un stress desséchant par évaporation des larmes, mais est protégé des lésions par des mécanismes d'homéostasie qui régulent la sécrétion et la distribution des larmes en réponse à des signaux provenant de la surface oculaire. Dans le SSO, une défaillance de ces mécanismes aboutit à un déficit quantitatif ou qualitatif en larmes qui induit spécifiquement une instabilité du film lacrymal, des défauts de mouillage et un stress hyperosmolaire, une augmentation des frottements et une irritation mécanique chronique au niveau de la surface oculaire. Ceci amorce une chaîne d'événements inflammatoires et de lésions de la surface qui caractérise la maladie.

## 4.2. Glandes lacrymales principales et accessoires

La glande lacrymale principale est une glande séreuse, tubuloacineuse, composée principalement de cellules acineuses, canalaires et myoépithéliales, les cellules acineuses représentant 80 % de la totalité. Elle se développe par un processus de ramifications, impliquant des interactions réciproques entre l'épithélium et le mésenchyme avoisinant [2, 3] pour produire un réseau tubulaire tridimensionnel [4]. Chez l'homme, la glande principale comporte un lobe orbital plus grand et un lobe palpébral plus petit qui jouxte le sac conjonctival. Les canaux issus du lobe orbital traversent et rejoignent ceux de la glande palpébrale, pour s'ouvrir dans le fornix supérieur [5], par l'intermédiaire de 6 à 12 orifices [6]. De plus, il existe environ 40 glandes accessoires de Krause situées dans le fornix supérieur, et 6 à 8 dans le fornix inférieur. Les glandes lacrymales accessoires de Wolfring, situées dans les paupières supérieures (2 à 5 glandes) et inférieures (1 à 3 glandes), sont légèrement plus grandes que celles de Krause. Les glandes lacrymales accessoires sont des glandes tubulaires qui ne contiennent pas d'acini chez l'homme [7], mais en contiennent chez le lapin [8]. Les glandes accessoires constituent environ 10 % de la masse tissulaire lacrymale totale [9] et sont innervées de la même manière que la glande principale [10]. Elles sont supposées, par conséquent, répondre de la même façon à une stimulation réflexe.

#### 4.2.1. Cellules immunitaires résidentes de la glande lacrymale

La glande lacrymale est très riche en cellules immunitaires qui occupent l'espace interstitiel. Ces cellules incluent : des plasmocytes, des cellules B et T, des cellules dendritiques, des macrophages, des monocytes dérivés de la moelle osseuse, et des mastocytes [11], (Tableau 1).

Les plasmocytes sont prédominants (53,9 % de la totalité des cellules), principalement des plasmocytes immunoglobuline (Ig) A+ et quelques plasmocytes IgG+, IgM+ ou IgD+. Les cellules IgA+ synthétisent et sécrètent des IgA, qui sont transportées dans les cellules acineuses et canalaires, associées à une pièce J et à un composant sécrétoire (CS), et sécrétées sous forme d'IgA dimériques, sécrétoires (IgAs) [12, 13]. Un événement identique peut se produire dans la conjonctive et dans d'autres tissus lymphoïdes associés à l'œil (Eye-Associated Lymphoid Tissues, EALT) [14].

*Les cellules T* représentent ensuite les cellules les plus fréquentes (40,3 % des cellules totales) ; elles sont dispersées avec les plasmocytes dans l'interstitium, dans des follicules et des agrégats, et occasionnellement entre les cellules acineuses. Les agrégats de cellules T sont généralement associés à des canaux intra-lobulaires. Globalement, les cellules T suppressives/cytotoxiques (T8) sont plus nombreuses que les cellules T helper (T4), et sont réparties de manière presque équivalente entre les acini, les canaux et l'interstitium. Le rapport T4/T8 est de 0,26 dans l'interstitium. Cependant, les cellules T4 sont prédominantes dans des follicules et des agrégats lymphoïdes. Des cellules dendritiques, des macrophages, des monocytes dérivés de la moelle osseuse et des mastocytes sont également présents.

Les cellules B sont trouvées exclusivement dans le centre de follicules primaires et d'agrégats et dans des follicules secondaires, solitaires, entourés de cellules T helper et d'un nombre moins important de cellules suppressives/cytotoxiques. Elles ne sont pas observées dans l'interstitium. Elles représentent jusqu'à 5,7 % de la population mononucléée. Les cellules B et les cellules dendritiques des follicules et des agrégats expriment l'antigène HLA-DR comme les cellules de la muqueuse des canaux et de l'endothélium

vasculaire. Les macrophages et les cellules dendritiques sont peu fréquents.

### 4.2.2. Régulation de la sécrétion lacrymale

Les cellules acineuses sont disposées dans des lobules autour d'une lumière centrale, avec des jonctions serrées entourant chaque cellule sur la face apicale (luminale) [12, 15]. Cette configuration permet une sécrétion unidirectionnelle, du pôle basal vers le pôle apical, d'eau, d'électrolytes, de protéines et de mucines [12, 15]. La partie basale de la cellule contient un noyau volumineux, un réticulum endoplasmique granuleux, des mitochondries, un appareil de Golgi alors que la partie apicale est remplie de granules sécrétoires [12, 15]. Les cellules acineuses synthétisent, stockent, et sécrètent des protéines et des mucines en réponse à des stimuli neurologiques et hormonaux [13, 15]. Elles sécrètent également des électrolytes et de l'eau. Un grand nombre des protéines sécrétées ont des propriétés, soit de facteur de croissance soit bactéricides, qui sont essentielles à la santé de la surface oculaire. Plusieurs mucines, à la fois sécrétées et liées à la membrane, ont été détectées

Tableau 1

Cellules immunitaires résidentes de la glande lacrymale normale chez l'homme

peuvent contrôler un large éventail de fonctions de la glande lacrymale [23, 24]. La stimulation de la sécrétion de la glande lacrymale survient en partie grâce à un arc réflexe neuronal prenant son origine à la surface oculaire [13, 15, 23, 25] avec un signal ultérieur du trijumeau se produisant au niveau de la muqueuse nasale [26]. Des neurotransmetteurs et des neuropeptides libérés par les nerfs innervants incluent : l'acétylcholine, le peptide vasoactif intestinal (vasoactive intestinal peptide, VIP), la noradrénaline, le neuropeptide Y (NPY), la substance P (SP) et le peptide lié au gène de la calcitonine (Calcitonin gene related peptid, CGRP). Chacun de ces neuromédiateurs interagit avec des récepteurs spécifiques présents à la surface des cellules des glandes lacrymales pour déclencher une réponse spécifique [13, 15, 25]. L'acétylcholine et la noradrénaline sont les stimuli les plus puissants de la sécrétion par les glandes lacrymales des protéines, des mucines, de l'eau et des électrolytes [13, 15].

### 4.2.3. Cellules souches des glandes lacrymales

Les glandes lacrymales, comme les glandes salivaires et

|                        | • •                        |                                   |   |               |        |       |     |
|------------------------|----------------------------|-----------------------------------|---|---------------|--------|-------|-----|
| Couche tissulaire      | Plasmocytes                | Cellules T                        | Phénotype des cellules T                                  | Cellules<br>B | Macr.  | CD    | CDp |
| Acineuse               | 53,9 %                     | 40,3 %                            | Généralement, les cellules T                              | 5,7 %         | 0,01 % | 5,6 % | +   |
| Canalaire              |                            |                                   | suppressives/cytotoxiques sont<br>prédominantes           |               |        |       | +   |
| Interstitium           | ++++                       |                                   |   |               |        |       | +   |
| Follicules et agrégats |                            | En particulier<br>péri-canalaires | Généralement, les cellules T<br>helper sont prédominantes | ++            |        |       |     |
| <u>Remarques</u>       | Principalement IgA + Quelq | ues IgG, M, D                     | Cellules T activées 0,01 %                                |               |        |       |     |

dans la glande lacrymale notamment MUC1, MUC4, MUC5B, MUC5Ac, MUC6, MUC7 et MUC16 [16 - 18]. Certaines d'entre elles jouent un rôle local, mais autrement, leurs fonctions ne sont pas connues.

Comme les cellules acineuses, les cellules canalaires sont polarisées par des jonctions serrées localisées au pôle apical [12]. Ce qui est important, c'est que les cellules canalaires modifient le liquide primaire sécrété par les cellules acineuses en absorbant ou en sécrétant de l'eau et des électrolytes [19, 20]. Les cellules canalaires sécrètent une solution riche en KCl, de sorte que le liquide sécrété à la fin par la glande lacrymale est riche en ions K<sup>+</sup>. Il a été estimé que jusqu'à 30 % du volume du liquide final de la glande lacrymale est sécrété par les cellules canalaires [19, 20].

Les cellules myoépithéliales se trouvent dispersées entre les cellules acineuses, les cellules canalaires et la lame basale, et sont reliées par des jonctions communicantes et des desmosomes [21] Elles synthétisent la lame basale et leurs processus multiples forment un réseau fonctionnel autour des cellules acineuses et canalaires, les séparant de la lame basale et des cellules mésenchymateuses du stroma [22]. Les cellules myoépithéliales contiennent des protéines musculaires contractiles (actine  $\alpha$  des muscles lisses, myosine, tropomyosine) [21], et sont supposées aider à expulser le liquide des acini et des canaux.

La glande lacrymale est innervée par les systèmes nerveux parasympathique et sympathique [23, 24]. Les terminaisons nerveuses sont situées tout près des cellules acineuses, canalaires et myoépithéliales, ainsi que des vaisseaux sanguins, et de ce fait, elles mammaires, gardent leur capacité de se régénérer tout au long de la vie. Pour les cellules épithéliales des glandes salivaires, le renouvellement des cellules rapporté est de 40 à 65 jours pour les acini séreux et de 95 jours pour les cellules canalaires [27]. Puisque les glandes lacrymales partagent de nombreuses caractéristiques avec les glandes salivaires, il est possible que les cellules épithéliales lacrymales aient un taux de renouvellement cellulaire identique.

Des cellules souches sont présentes dans les glandes lacrymales de la souris [28], du rat [29] et de l'homme [28] et leur contribution à la réparation a été étudiée chez la souris [30]. Dans un modèle de lésion des glandes lacrymales, les cellules souches participent à la régénération des glandes lacrymales [31] et celles isolées à partir des glandes de souris par Ackermann et al. avaient la capacité de se différencier en cellules des trois couches germinatives [28].

#### 4.2.4. Mécanismes de lésion et de réparation de la glande

Lorsque la glande lacrymale est profondément endommagée (p. ex. après une exposition à des radiations) ou endommagée de façon chronique (p. ex. dans le syndrome de Sjögren et d'autres maladies auto-immunes) [32], la glande lacrymale est infiltrée par des lymphocytes et d'autres cellules immunitaires, avec une prédilection pour les zones péri-canalaires. Ceci entraîne une perte de cellules acineuses, canalaires et myoépithéliales, probablement par apoptose et autophagie.

Le remodelage après une lésion reprend souvent l'ensemble des événements qui gouvernent le développement des tissus embryonnaires. Il n'est donc pas surprenant que la mort cellulaire programmée et un certain nombre de facteurs de croissance et de cytokines connues pour réguler le développement tissulaire jouent un rôle au cours de la régénération lacrymale [30, 32]. Un mécanisme majeur dans la glande murine est *la transition épithélio-mésenchymateuse* (TEM), qui, au cours de l'embryogenèse, aide les cellules épithéliales à acquérir des propriétés migratoires et/ou invasives [33]. Au cours de la TEM, les cellules épithéliales perdent leurs adhésions cellule-cellule et cellule-matrice, leur polarité et des marqueurs spécifiques de l'épithélium, subissent un remodelage de leur cytosquelette, et acquièrent un phénotype mésenchymateux [33]. L'induction de la TEM génère des cellules avec des propriétés ressemblant à celles des cellules souches mésenchymateuses, qui peuvent jouer un rôle significatif dans la réparation tissulaire [34, 35].

#### 4.3. Les glandes de Meibomius

Les glandes de Meibomius sont des glandes sébacées modifiées, holocrines, dont les acini déchargent la totalité de leur contenu au cours du processus de sécrétion. Leur produit sécrété (lipide meibomien ou meibum) est délivré dans un réservoir superficiel sur la peau du bord des paupières, situé juste en avant de la jonction cutanéo-muqueuse, et est diffusé dans le film lacrymal pré-oculaire lors de chaque clignement des paupières. L'embryologie, l'anatomie, l'histologie et la physiologie des glandes ont été entièrement étudiées dans le rapport du Groupe de travail de la TFOS sur les glandes de Meibomius (TFOS Meibomian Gland Workshop) (2011) [36] et ailleurs [37] et seuls certains aspects sont abordés dans ce document.

Le développement des glandes de Meibomius partage certaines caractéristiques avec celui de l'unité pilosébacée [38]. Les cellules luminales des canaux meibomiens, correspondant à la paroi kératinisée de l'implantation des cils, expriment des granules de kératohyaline et ont été considérées comme un épithélium kératinisé modifié [39]. Les glandes de Zeiss, qui satisfont les besoins en sébum des cils, sont analogues aux glandes de Meibomius. Il semble que la capacité des cellules des canaux meibomiens à kératiniser est amplifiée dans certaines conditions, telles qu'un dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM) au cours duquel la kératinisation du canal terminal est une caractéristique majeure, dans le trichiasis métaplasique lorsque des cils dystopiques peuvent surgir des orifices meibomiens, dans le distichiasis au cours duquel une rangée de cils anormaux remplace celle des glandes de Meibomius, et dans l'ichtyose folliculaire dans laquelle à la fois les glandes de Meibomius et les unités pilosébacées de la peau sont touchées en même temps.

La glande de Meibomius humaine est richement innervée par des nerfs sensitifs, sympathiques et parasympathiques [40, 41]. Ces fibres nerveuses expriment la substance P (SP), le peptide vasoactif intestinal (VIP), la dopamine  $\beta$ -hydroxylase, l'acétylcholinestérase, l'oxyde nitrique synthase, la somatostatine, le neuropeptide Y (NPY), et le peptide lié au gène calcitonine (CGRP) [40, 41]. Les cellules épithéliales des glandes de Meibomius humaines expriment également des récepteurs muscariniques et du VIP fonctionnels, et répondent à un analogue de l'acétylcholine, la carbamyl choline, et/ou au VIP par des modifications des taux d'AMP cyclique et des ions [Ca<sup>2+</sup>] intracellulaires, et de la prolifération cellulaire [42]. Au Translated into French by Allergan cours de la différenciation, l'expression, dans ces cellules, des gènes codant pour des protéines possédant des activités de remodelage neuronal et de guidage axonal (p. ex. nétrine 4 et collagène, type V, chaîne alpha 2) est accrue [43]. En plus de l'homme, la glande de Meibomius chez la souris contient des ARNm des récepteurs pour l'acétylcholine, l'adrénaline, le NPY, la sérotonine, le CGRP, la dopamine, l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique, le glutamate, la neurotensine, et la somatostatine [36, 44].

De multiples facteurs sont connus pour réguler la glande de Meibomius. La glande de Meibomius in vivo [36] (voir rapport du sous-comité Sexe, genre et hormones [Sex, Gender & Hormones Subcommittee]) et les cellules épithéliales des glandes de Meibomius humaines in vitro [42, 43, 45 - 61], répondent à de nombreux agents par des modifications de la prolifération, la différenciation, l'accumulation de l'AMPc, des voies de signalisation, de l'expression des gènes et/ou de la lipogenèse. Ces composés incluent : androgènes, œstrogènes, progestérone, glucocorticoïdes, insuline, hormones hypophysaires, minéralocorticoïdes, facteurs de croissance, toxines bactériennes, antibiotiques, médicaments amphiphiliques cationiques, acides gras oméga, acide rétinoïque, taux élevés de glucose, ciclosporine A et antagoniste des récepteurs de l'IL-1, rébamipide, bimatoprost, pilocarpine et timolol [42, 43, 45 - 54, 56 - 60, 62, 63].

Des analyses chimiques du lipide meibomien exprimé montrent qu'il est formé d'environ 95 % de lipides apolaires (principalement cires et esters de cholestérol, avec une faible quantité de triglycérides) et de 5 % de lipides polaires (le lipide amphipathique, l'acide gras O-acyl- $\omega$ -hydroxyl (OAHFA) [64] et des phospholipides (PL) [65]. La concentration de l'OAHFA est supérieure à celle des PL dans le meibum mais le rapport est inversé dans le film lacrymal [66]. La composition lipidique du meibum et des larmes est examinée de façon approfondie dans le rapport du sous-comité Film lacrymal.

La composante majeure de la synthèse du cholestérol et des acides gras est l'acétyl-CoA cytosolique, un produit du métabolisme des glucides, des acides gras ou des acides aminés [67]. La biosynthèse du cholestérol implique la conversion successive de l'acétyl-CoA en acétoacétyl-CoA, 3-hydroxy-3méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) et mévalonate, catalysée respectivement par l'acétoacétyl-CoA-synthétase, la HMG-CoA synthétase 1 et la HMGCoA réductase. Le cholestérol lui-même est utilisé dans la synthèse des hormones sexuelles stéroïdiennes et les enzymes régulant ce processus sont présentes dans la glande de Meibomius chez l'homme [68].

La biosynthèse des acides gras implique la conversion initiale de l'acétyl-CoA cytosolique en malonyl-CoA, catalysée par l'enzyme limitant la production, l'acétyl-CoA carboxylase. La malonyl-CoA est ensuite convertie en palmitoyl-CoA en présence de l'enzyme, l'acide gras synthétase, et finalement, la palmytoyl-CoA est allongée pour former des acides gras à chaîne plus longue, saturés par l'addition d'unités à 2 carbones. La production d'acides gras insaturés nécessite l'action de désaturases des acides gras. Les acides gras sont utilisés pour produire des lipides neutres et polaires. Les ARN messagers de chacune des enzymes mentionnées ci-dessus et d'autres impliquées dans la synthèse du cholestérol et des acides gras, ont été observés dans la glande de Meibomius chez la souris en plus des ARNm pour les *protéines 1 et 2 de liaison à l'élément de régulation des stérols* (Sterol regulatory element binding

proteins, SREBPs), qui jouent un rôle essentiel dans la régulation de leur activité au niveau de la transcription [69] La SREBP1 a également été identifiée dans les cellules épithéliales des glandes de Meibomius chez l'homme [52].

Les SREBP, avec les *protéases des facteurs de transcription liés à la membrane* (Membrane binding transcription factor proteases, MBTP), sites 1 et 2 (aussi connues sous le nom de protéases du site 1 et du site 2 - S1P et S2P), sont des éléments régulateurs essentiels de la synthèse et de l'homéostasie du cholestérol et des acides gras [70].

Les SREBP-1 et SREBP-2 sont des facteurs de transcription liés à la membrane situés dans le réticulum endoplasmique (RE). Lorsque la demande en lipides de la cellule augmente, les SREBP sous forme d'un complexe avec une protéine d'escorte, Scap, sont transportées à l'intérieur de vésicules enrobées vers l'appareil de Golgi, où elles subissent une activation à l'intérieur de la membrane de l'appareil de Golgi. Ce phénomène est réalisé en deux étapes. Au cours de la première étape, la sérine protéase du site-1, S1P, clive la protéine SREBP à l'intérieur de la membrane de l'appareil de Golgi. Au cours de la seconde étape, le fragment amino-terminal, contenant le facteur de transcription, est rapidement libéré par la protéase du site-2 et migre dans le noyau de la cellule où il active la transcription des gènes nécessaires à l'absorption et à la synthèse du cholestérol ainsi que de ceux qui sont impliqués dans le métabolisme des acides gras [67, 71, 72].

Il existe d'autres facteurs de transcription liés à la membrane dans le RE, agissant comme des « détecteurs de stress » du RE. Un déficit de l'une ou l'autre de ces fonctions, biosynthèse des stérols ou réponse au stress du RE, peut être l'origine du syndrome lié à l'X d'*ichtyose folliculaire, alopécie, et photophobie* (Syndrome IFAP), dans lequel il existe une insuffisance du développement pilosébacé au niveau de la peau et des paupières, due à des mutations du gène MBTPS2 [73].

À propos du rôle des hormones sur le fonctionnement et le dysfonctionnement des glandes de Meibomius, il a été démontré que les ARNm de chacun des gènes mentionnés ci-dessus étaient activés par la testostérone dans un modèle de souris castrée, notamment l'ATP-citrate lyase et l'acétyl-CoA synthétase, des enzymes qui sont essentielles pour le déclenchement de la lipogenèse [44, 69]. Schirra et al. ont suggéré que l'expression accrue des gènes des SREBP 1 et 2 en réponse à une exposition aux androgènes pouvait expliquer l'induction hormonale des lipides meibomiens [68]. On sait que la SREBP 1 est contrôlée par les androgènes au niveau d'autres sites [72].

## 4.4. La conjonctive

La conjonctive est une muqueuse avec une lamina propria (stroma) de tissu conjonctif lâche, recouverte par un épithélium qui est en permanence humide. La conjonctive agit comme une barrière contre l'environnement extérieur et sécrète de multiples produits dans le film lacrymal. Elle capte également de manière spécifique des antigènes dans le cadre de la protection immunitaire. Plusieurs régions peuvent être identifiées dans la conjonctive [74, 75]. La « zone marginale » s'étend du sillon sous-tarsal à la JCM sur le bord de la paupière [76] et inclut la muqueuse de la zone de frottement du bord libre de la paupière [36]. À proximité de celle-ci, la conjonctive tarsale est solidement attachée au plateau tarsal et Translated into French by Allergan continue ensuite sous forme d'une zone orbitale lâche jusqu'au fornix.

## 4.4.1. Épithélium conjonctival

Les cellules épithéliales de la conjonctive sont solidement connectées par *des jonctions d'ancrage* qui permettent d'augmenter la force contre la contrainte de cisaillement et les cellules les plus superficielles (c.-à-d. la couche 1) sont scellées par des *jonctions serrées* qui agissent comme une barrière contre le monde extérieur. Cette barrière est moins serrée que celle de l'épithélium cornéen [77]. Des altérations de l'intégrité de la conjonctive et de la cornée sont associées au syndrome sec oculaire [78]. Entre les cellules épithéliales de la conjonctive, il existe de grands espaces intercellulaires [79] qui sont supposés être associés au rôle de transport de l'eau à travers l'épithélium. L'épithélium conjonctival est formé de deux types de cellules - les cellules épithéliales et les cellules caliciformes, toutes les deux étant dérivées de la même cellule souche conjonctival [80].

Les cellules épithéliales conjonctivales produisent, à part l'eau, des électrolytes et des mucines [81], des protéines fonctionnelles comme la lubricine [82]. Les cellules de la couche 1 produisent des mucines membranaires complètes qui constituent le glycocalyx superficiel de la cellule, nécessaire à l'humidification par la couche aqueuse [83]. Les cellules épithéliales conjonctivales contiennent des canaux transmembranaires de transport de l'eau (aquaporines) concernés par les mouvements de l'eau entre la conjonctive et la phase aqueuse du film lacrymal [84]. Une autre fonction de l'épithélium pourrait être une transcytose des IgA médiée par le CS, à partir des plasmocytes dans la lamina propria, mais ceci reste encore à démontrer [85].

## 4.4.2. Cellules souches de l'épithélium conjonctival

Les cellules souches peuvent être définies comme des cellules progénitrices possédant une haute capacité de division cellulaire et la capacité de générer des cellules filles au stade de différenciation terminale [86, 87]. Les cellules souches de l'épithélium cornéen sont situées au niveau du limbe et le sujet a été étudié de manière approfondie [88 - 91]. La localisation des cellules souches de la conjonctive chez l'homme est plus controversée. Wei et al., en utilisant la thymidine tritiée chez le lapin, ont conclu que le fornix était le site majeur des cellules souches de la conjonctive [92, 93]. Pellegrini et al., cependant, en utilisant une analyse clonale des cellules provenant de différents sites, ont rapporté que les cellules souches de la conjonctive sont distribuées de manière uniforme dans la conjonctive bulbaire chez l'homme [80]. Pe'er et ses collaborateurs, chez la souris, en utilisant un marquage par la thymidine tritiée, ont identifié des cellules progénitrices conjonctivales à la fois au niveau du limbe et de la jonction cutanéomuqueuse (JCM), la JCM engendrant des cellules qui diffusent vers le fornix [94]. Wirtschafter et al. ont rapporté des résultats identiques chez le lapin, avec un foyer de cellules conservant le marquage au niveau de la JCM du bord des paupières, dont les cellules filles avec amplification transitoire ont migré au cours du temps vers le fornix [95]. Ils ont conclu que les cellules souches de la conjonctive étaient localisées principalement au niveau de la JCM. Plus récemment, dans des tissus prélevés sur des cadavres humains, Stewart et al. ont rapporté que l'expression des marqueurs des cellules souches était disséminée dans toute la

conjonctive, les taux les plus élevés se trouvant dans des zones situées dans le canthus médial et le fornix inférieur [96].

## 4.4.3. Cellules caliciformes de la conjonctive

Les cellules caliciformes de la conjonctive chez l'homme sont présentes sous forme de cellules isolées, disséminées dans tout l'épithélium conjonctival, elles épargnent une petite tache périlimbique, temporale. Leur nombre augmente de la région temporale supérieure à la région nasale inférieure du sac conjonctival [97]. Elles conditionnent et sécrètent une mucine formant des gels, MUC5AC [83], qui, lorsqu'elle est entièrement glycosylée, a une masse de 40 MDa maximum [98, 99].

Les mucines formant des gels possèdent une énorme capacité de fixation de l'eau et transforment donc la couche aqueuse en un gel mucino-aqueux qui constitue le volume principal du film lacrymal pré-oculaire et maintient l'humidité à la surface oculaire [100]. Les mucines ont également une fonction de lubrification au niveau de l'interface globe oculaire-paupière qui est importante pour les mouvements de l'œil par rapport aux paupières. Cette fonction de lubrification est nécessaire en particulier au niveau du bord libre supérieur de l'épithélium de la conjonctive palpébrale, là où le bord postérieur de chaque paupière entre en contact étroit avec le globe oculaire. À cet endroit, les cellules caliciformes renferment des cryptes à mucus [101], identiques à celles de la conjonctive tarsale [102]. La mucine de la couche mucino-aqueuse possède d'autres propriétés protectrices, liaison aux micro-organismes et inhibition de leur fixation à l'épithélium et également liaison à des IgAs et à plusieurs protéines et peptides antimicrobiens [103]. De cette manière, elle agit comme un élément à part entière du système de surveillance de la surface oculaire [104]. Le rôle des cytokines sécrétées par les cellules T helper (Th1 et Th2) dans l'homéostasie des cellules caliciformes [105] est abordé plus loin dans ce document.

La libération de la mucine sécrétoire, MUC5AC, peut être induite par une stimulation soit des nerfs parasympathiques soit des nerfs sympathiques [106 - 108]. Chez le rat, les neurotransmetteurs parasympathiques, l'acéthylcholine et le peptide vasoactif intestinal (VIP), stimulent la sécrétion des cellules caliciformes de la conjonctive in vivo, à la fois dans des cultures de cellules et de l'organe [108 - 110]. De plus, les nucléotides qui activent le récepteur P2Y2, tels que l'ATP et l'UTP, et également les agonistes du récepteur P2Y2, peuvent stimuler la sécrétion de mucine par les cellules caliciformes dans la conjonctive chez le rat et chez l'homme [111, 112]. De plus, les facteurs de croissance épidermique (Epidermal growth factor, EGF) et le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) stimulent une libération lente de MUC5AC dans des cellules caliciformes conjonctivales du rat mises en culture [110, 113].

## 4.4.4. Cellules immunitaires résidentes de la conjonctive

Dans une étude des leucocytes résidents de la conjonctive humaine, Hingorani et al. ont observé que le nombre des leucocytes était plus important dans la conjonctive bulbaire que dans la conjonctive tarsale [114], bien que d'autres distributions aient été rapportées [115].

*La population cellulaire prédominante était les cellules T (CD3+),* dont 75 % étaient des cellules T mémoire ou stimulées (CD45Ro+), ce

nombre atteignant entre 75 et 100 % dans l'épithélium. Les cellules T CD8+ étaient plus fréquentes que les cellules T CD4+ dans l'épithélium alors que leurs nombres étaient sensiblement identiques dans le stroma. Les macrophages (CD68+) représentaient le deuxième type de leucocyte le plus fréquent de la conjonctive à la fois dans l'épithélium et dans le stroma, représentant, avec les cellules de Langerhans, les cellules exprimant l'antigène HLA DR. Les nombres exacts de leucocytes en général, et de lymphocytes en particulier, varient dans différentes études [114, 116, 117], mais les auteurs s'accordent à dire que les lymphocytes T dominent par rapport aux lymphocytes B, et aux plasmocytes, ceux qui produisent des IgA étant de loin les plus nombreux par rapport à ceux produisant des IgM. Des neutrophiles et, occasionnellement, des cellules B, étaient présents dans l'épithélium à la fois de la conjonctive bulbaire et de la conjonctive tarsale, alors que des plasmocytes, des cellules tueuses naturelles (Natural killer, NK ) et des mastocytes, en petits nombres, étaient confinés dans le stroma. Selon la conclusion de Hingorani et al., la présence de cellules T, de macrophages et occasionnellement de cellules B et de neutrophiles dans l'épithélium et de cellules T, de cellules B, de macrophages, de plasmocytes, de cellules NK, de mastocytes et de neutrophiles dans la substantia propria peut être considérée comme normale. Une étude plus complète du système de défense immune cellulaire de la surface oculaire sera trouvée ailleurs [117 - 119].

Hingorani et al. ont découvert seulement un exemple unique d'agrégat lymphoïde compatible avec la présence de tissu lymphoïde associé à la conjonctive (Conjunctiva-associated lymphoïd tissue, CALT), faisant partie du système MALT de tissu lymphoïde associée aux muqueuses, mais ils n'ont pas examiné le tissu du fornix où les agrégats CALT sont plus susceptibles d'être observés [120]. Wotherspoon et al. [121] qui ont analysé la totalité de la conjonctive supérieure et inférieure du fornix chez l'homme sur du matériel provenant d'autopsies, ont observé un tissu lymphoïde organisé seulement dans 31 % des cas. Un récapitulatif des cellules immunitaires résidentes de la conjonctive se trouve dans le Tableau 2 et de celles de la cornée dans le Tableau 3.

## 4.5. Le glycocalyx des épithéliums de la surface oculaire

Les membranes apicales des cellules de la couche 1 des épithéliums de la surface oculaire présentent des microvillosités et des microplis qui dépassent dans les larmes et augmentent la zone de surface interactive au niveau de l'interface larmes/cellules. Les cellules contiguës de la couche 1 sont connectées par des jonctions serrées qui limitent l'entrée dans l'épithélium de solutés solubles dans l'eau, et une barrière supplémentaire est fournie par le glycocalyx apical [122], riche en mucines transmembranaires [83]. La forte glycosylation des exodomaines des mucines transforme la surface hydrophobique des membranes plasmiques en surface hydrophilique, ce qui confère *la mouillabilité* à l'épithélium [123 - 125]. Le glycocalyx agit également comme un lubrifiant qui réduit les frottements au niveau de la surface oculaire [126, 127] et comme une substance non adhésive qui combat la colonisation microbienne [128, 129].

#### Tableau 2

Cellules immunitaires résidentes de la conjonctive normale chez l'homme.

| Couche     | Cellules T   | Macr. | CL | PN | Cellules B | Plasmocytes | Cellules NK | Mastocytes |
|------------|--|-------|----|----|------------|-------------|-------------|------------|
| Épithélium | ++++<br>Cellules T $CD8^+ > CD4^+CD8 + /CD4 + = 3,3$                     | +++   | +  | +  | ±          |             |             |            |
| Stroma     | ++++<br>Cellules T CD8 <sup>+</sup> y CD4 <sup>+</sup> CD4+/CD8+ = $1,3$ | +++   |    |    | ±          | +           | +           | +          |

Macr = macrophages ; CL = cellules de Langerhans ; PN = polynucléaires neutrophiles ; NK = cellules natural killer ; données extraites des Réfs. [114, 121, 1104, 1105].

#### Tableau 3

Cellules immunitaires résidentes de la cornée normale chez l'homme

| Couche de la cornée       | Type de cellule (phénotype) <sup>a</sup>  | Cornée périphérique <sup>b</sup> | Cornée centrale |
|---------------------------|---|----------------------------------|-----------------|
| Stroma de<br>l'épithélium | Cellules de Langerhans (CD45 <sup>+</sup> CD11c <sup>+</sup> CD11b <sup>lo</sup> CMH II <sup>+</sup> Langerine <sup>+</sup> )<br>CD dérivées de la moelle osseuse <sup>6</sup> (CD45 <sup>+</sup> CD11c <sup>+</sup> CD1b <sup>+</sup> CD8 $\alpha$ <sup>-</sup> CMH II <sup>+/-</sup> CD80/86 <sup>+/-</sup> )<br>CD non CL <sup>+</sup> (CD11c <sup>+</sup> Langerine <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> CD103 <sup>lo</sup> ) | ++++<br>++++<br>+++              | ++<br>++<br>++  |
|                           | Macrophages (CD45 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> CD11c <sup>+</sup> )  | +++                              | ++              |
|                           | Cellules précurseurs monocytiques CD14 <sup>*</sup> CMH II <sup>*</sup> B7 <sup>*</sup> CD40 <sup>*</sup> GR1 <sup>*</sup> CD3 <sup>*</sup> )   | +++                              | +++             |
|                           | PN tissulaires (CD45 <sup>+</sup> Ly6G <sup>+</sup> )   | +                                | -               |

<sup>a</sup> CD, cellules dendritiques ; CL, cellules de Langerhans ; PN, polynucléaires neutrophiles.

<sup>b</sup> Incluant la région limbique ; données extraites des Réf. [474, 1106 - 1111].

## 4.5.1. Les mucines transmembranaires

Les *mucines transmembranaires* du glycocalyx de l'épithélium conjonctival et cornéen chez l'homme [130], sont les MUC1 [131], MUC4 [132] et MUC16 [133], avec la galectine-3 qui ont des rôles complémentaires [134]. Les mucines associées aux membranes possèdent de courtes queues cytoplasmiques, un seul domaine transmembranaire et des ectodomaines, extracellulaires, fortement O-glycosylés avec un nombre variable de séquences répétées en tandem (variable number of tandem repeats, VNTR) [135, 136] qui s'étendent d'au moins 200 à 500 nm au-dessus de la membrane plasmique, bien au-delà des autres glycoprotéines de surface cellulaire [137, 138] dépassant de ce fait dans le film lacrymal.

La MUC1 est la plus petite des trois mucines du glycocalyx, avec un poids moléculaire d'environ 120 à 300 kDa, sa taille doublant pratiquement après glycosylation totale [139]. La MUC1 possède des propriétés anti-adhésion cellule-cellule et cellule-matrice [140, 141]. La queue cytoplasmique de la MUC1 (MUC1-CT) participe à des activités de signalisation impliquant des résidus de sérine et tyrosine phosphorylés qui agissent comme des sites de liaison pour des molécules comme le facteur nucléaire kappa-B (nuclear factorkappa B, NF-kB) [142]. Celles-ci peuvent réguler la transcription des cytokines pro-inflammatoires, annuler l'interaction de la  $\beta$ caténine avec l'E-cadhérine et activer l'expression des transducteurs épithélio-mésenchymateux (TEM) [143].

La MUC4 a une masse moléculaire de 900 kDa, masse plusieurs fois supérieure à celle de MUC1 [139]. Elle est essentiellement exprimée par l'épithélium de la conjonctive et dans une moindre mesure par l'épithélium du limbe et de la cornée périphérique. Elle est très faiblement exprimée au niveau de la cornée centrale [132, 144].

La MUC16 est la plus grosse mucine identifiée dans l'organisme humain, avec une masse moléculaire de 2,5 MDa et une masse potentielle sous forme glycosylée d'environ 20 MDa [136, 145, 146]. L'ectodomaine de la MUC16 est très fortement O-glycosylé et plus long que celui des autres mucines transmembranaires. Sa queue cytoplasmique se lie à la famille de protéines ezrine/radixine/moésine (ERM), qui *fixent la mucine* au cytosquelette d'actine des microvillosités [128]. L'invalidation de l'expression de la MUC16 sur les cellules épithéliales de la cornée au niveau du limbe chez l'homme a entraîné une augmentation de la pénétration du colorant, le rose Bengale, une augmentation de la fixation du *Staphylococcus aureus* sur l'épithélium [128] et la rupture des jonctions serrées [147]. Ces observations, ainsi que d'autres preuves, [148] confirment que la MUC16 est un composant majeur de la barrière du glycocalyx épithélial chez l'homme, qui contribue également à la barrière paracellulaire par jonction serrée au niveau de la surface oculaire. Au contraire, l'invalidation de la MUC1 n'aboutit pas à une diminution de la fonction barrière, et, en outre, augmente de manière significative la barrière vis-à-vis de la pénétration du colorant et de l'invasion bactérienne [149].

La lectine soluble, la galectine-3, protéine de liaison des glucides la plus fortement exprimée sur l'épithélium de la conjonctive chez l'homme [150] est un composant du glycocalyx épithélial. Ses domaines de reconnaissance des glucides (Carbohydrate recognition domains, CRD) [151] se lient aux glycanes contenant des  $\beta$ -galactosides [152, 153], MUC1 et MUC16, pour former un réseau polymérique galectine-glycoprotéine qui remplit diverses fonctions biologiques, telles que la régulation du renouvellement des récepteurs et la modulation des interactions cellule-cellule, cellule-matrice et cellule-agent pathogène [153]. Il contribue en outre à la fonction barrière du glycocalyx. L'inhibition de la synthèse des O-glycanes par les cellules épithéliales de cornée humaine mises en culture, réduit la barrière vis-à-vis de la pénétration du rose Bengale, en diminuant la liaison à la galectine-3 à l'intérieur du glycocalyx [134] et une perte similaire de la fonction barrière survient, en l'absence d'expression de la galectine-3 [134]. Ces résultats indiquent que l'interaction des O-glycanes de la mucine avec la galectine-3 crée une barrière protectrice sous forme d'un réseau à l'intérieur du glycocalyx apical [134, 154]. La concentration de galectine-3 dans les larmes peut avoir un intérêt dans l'avenir en tant que marqueur de la gravité du SSO puisque son affinité pour les glycanes du glycocalyx peut être réduite par des modifications de la glycosylation, ou parce qu'elle peut être

libérée à partir des cellules inflammatoires de la surface oculaire [155].

## 4.5.2. Autres types de mucines

La mucine formant un gel MUC5AC est la principale mucine sécrétoire de la surface oculaire chez l'homme [132, 156, 157] bien que la mucine soluble MUC7 soit détectée dans la glande lacrymale et dans l'épithélium conjonctival [17, 158]. Dans les larmes humaines, les mucines MUC1, MUC4, MUC16 et MUC5AC sont présentes, et MUC2<sup>159</sup> est également détectée à des taux très faibles dans la conjonctive [157]. MUC20, la mucine la plus fortement exprimée sur la conjonctive chez l'homme [150], est localisée le long des membranes cellulaires des couches cellulaires intermédiaires de l'épithélium de la cornée et de la conjonctive [160]. Des produits de transcription des ARNm des mucines transmembranaires MUC13, MUC15 et MUC17 ont été identifiés dans la conjonctive chez l'homme [150, 158, 160]. Leurs fonctions ainsi que celles de la MUC20, n'ont, à ce jour, pas encore été élucidées.

#### 4.6. Les compartiments des larmes

Lorsque les yeux sont ouverts, les larmes sont distribuées dans 3 compartiments. Le *compartiment du fornix* occupe le fornix et l'espace rétro-tarsal, et le *ménisque lacrymal* et le *film lacrymal* forment les *larmes pré-oculaires*. Le compartiment du fornix est supposé être le plus près de la *zone de frottement* du bord libre supérieur de la paupière, qui est directement apposée sur le globe oculaire. Le film lacrymal pré-oculaire recouvre la conjonctive et la cornée exposées [161]. Le film lacrymal pré-cornéen suit les contours de la cornée, a une épaisseur d'à peu près 3 µm et est très stable [162]. Le film pré-bulbaire suit les contours variables de la conjonctive bulbaire, mais son épaisseur est inconnue.

#### 4.6.1. Les ménisques lacrymaux

Les ménisques lacrymaux sont des bandes de sécrétion aqueuse des glandes lacrymales qui se trouvent dans l'angle entre le globe oculaire et les bords des paupières apposées, qui sont formées par des forces de tension superficielle lorsque les paupières se séparent, en quelques centaines de millisecondes, au moment de la remontée de la paupière lors du clignement. Une pression hydrostatique négative à l'intérieur des ménisques naissants entraîne un prélèvement d'eau dans le film lacrymal en formation, responsable de la séparation de deux compartiments sur une zone d'amincissement induite par le ménisque. [163, 164] Ce phénomène peut être observé sous la forme d'une ligne noire de fluorescence réduite dans le film lacrymal coloré par la fluorescéine, dans lequel l'épaisseur de la couche aqueuse est au minimum alors que la couche lipidique reste intacte (Fig. 1) [165]. Aucune couche ressemblant à un gel n'est observée dans le ménisque. L'instillation d'une goutte d'eau augmente le volume du ménisque et du film lacrymal et efface transitoirement la ligne noire [166].

La pression hydrostatique négative à l'intérieur des ménisques est responsable de sa surface externe concave et s'oppose à la sortie de l'eau à travers les points lacrymaux, de sorte que le drainage est limité aux 2 premières secondes environ de l'intervalle entre deux clignements [167, 168]. Cet effet est renforcé lorsque le volume du ménisque baisse et peut jouer un rôle de conservation dans le SSO par déficience aqueuse (aqueous-deficient DED, ADDE). 4.6.1.1. Volume et sécrétion des larmes. Le volume des ménisques est directement lié au volume total du liquide lacrymal [169] et au débit de la sécrétion lacrymale [170]. Puisque la hauteur et le rayon de la courbure des ménisques lacrymaux sont réduits dans l'ADDE, leur mesure a une valeur diagnostique pour le diagnostic du SSO [168, 171, 172]. Le volume des larmes a été estimé à environ 7 µl [173] et le débit de sécrétion à 1,03 ± 0,39 µl/min, avec un renouvellement des larmes (tear turnover, TTR) de 16,19 ± 5,10 %/ min [174]. La glande lacrymale (GL) est responsable de la majeure partie du volume et du flux des larmes [170], une plus faible partie étant sécrétée par la conjonctive [81].

Le liquide lacrymal est distribué dans le film pré-oculaire et mélangé avec lui au cours du clignement des paupières. Il est ensuite éliminé par drainage à partir des ménisques lacrymaux par l'intermédiaire du système naso-lacrymal. Il est ensuite éliminé par évaporation à partir des larmes pré-oculaires exposées [175 - 177].

## 4.6.2. Le film lacrymal pré-cornéen

Le film lacrymal pré-cornéen comprend une couche lipidique superficielle et une couche mucino-aqueuse qui occupe la totalité de l'épaisseur du film lacrymal et interagit directement avec le glycocalyx de l'épithélium (voir le rapport du sous-comité Film lacrymal). Il existe également une fine couche aqueuse, superficielle. Le film lacrymal est très stable et ses couches adhèrent lors des mouvements de l'œil [178].

## 4.6.3. Couche lipidique du film lacrymal

La couche lipidique du film lacrymal (Tear film lipid layer, TFLL) provient du réservoir de meibum au niveau des bords des paupières et est diffusée dans le film lacrymal avec chaque clignement des paupières, entraînée par des forces de tension superficielle. Son épaisseur moyenne est de 42 nm (15 - 157 nm) [179]. Elle joue un rôle important dans la stabilisation du film lacrymal et jusqu'à récemment, on pensait qu'elle fournissait une barrière contre l'évaporation des larmes [36, 180, 181]. Cependant, certaines études anciennes et plus récentes ont suggéré qu'elle réduisait l'évaporation à partir de la sous-phase mucino-aqueuse de 10 % au maximum [182]. Cette question est essentielle pour la dénomination de certaines formes de SSO comme évaporatives (Evaporation Dry eye, EDE), c.-à-d. dépendant d'une perte excessive par évaporation au niveau de la surface oculaire, et est abordée de manière plus approfondie dans le rapport du souscomité Film lacrymal.

Les glandes de Meibomius sécrètent un mélange lipidique (meibum) qui existe sous forme liquide à la température corporelle, avec un intervalle de fusion compris entre 19,5 et 32,9 °C selon Tiffany [181], ou entre 10 et 40 °C selon Butovich et al. [183] L'huile limpide peut être exprimée à partir des orifices meibomiens en appuyant sur les glandes à travers les paupières fermées. L'expression est la plus importante au niveau nasal et la moins importante au niveau temporal [184]. La libération de l'huile au bord de la paupière se fait en partie par la sécrétion et en partie par l'expression de petites aliquotes lors de chaque clignement des paupières. Le réservoir palpébral contient au moins 30 fois la quantité de lipides présente à la surface du film lacrymal (environ 300 µg vs 10 µg, respectivement [185, 186].

Il est probable que l'excrétion du meibum se produise par écoulement du lipide à partir des réservoirs au-dessus de la peau du bord des paupières et des cils. Cela aiderait à combattre une contamination du film lacrymal par les lipides des glandes sébacées cutanées (sébum).

Conformément à la proposition ancienne de Holly [187] et à des études ultérieures réalisées par McCulley [188], on considère que la TFLL s'organise elle-même en une couche profonde, de quelques molécules d'épaisseur, riche en lipides polaires et en certains acides gras à longue chaîne et en une couche superficielle de lipides apolaires.



Fig. 1. Un ménisque lacrymal réduit coloré par la fluorescéine, suite à l'instillation d'une goutte, Le ménisque est large et plein et est séparé du film lacrymal pré-cornéen coloré par une ligne noire d'amincissement induit par le ménisque.

On pense que certaines protéines et glycoprotéines, comme les lipocalines, le lysozyme, et les mucines, sont intercalées avec la couche lipidique et améliorent sa stabilité [189 - 191].

4.6.3.1. Diffusion de la couche lipidique. La couche lipidique du film lacrymal est formée au moment de la remontée des paupières lors de chaque clignement, lorsque le lipide issu du réservoir meibomien inférieur se propage vers le haut au-dessus de la sousphase aqueuse du film lacrymal pré-oculaire [192, 193]. Il a été suggéré que l'amincissement de la couche lipidique générait une augmentation locale de la tension superficielle, qui est la force motrice pour la propagation [193]. Il a été proposé que la propagation implique initialement une interaction entre les lipides meibomiens polaires et la phase aqueuse du film lacrymal [190] et que la couche lipidique polaire agisse ensuite comme un transporteur pour la fraction lipidique apolaire. Dans l'œil normal, la propagation de la couche lipidique du film lacrymal peut être observée cliniquement par vidéomicroscopie d'interférence, quand elle apparaît sous forme d'un front de franges colorées, disposées horizontalement, se propageant vers le haut. Le film lipidique se propage rapidement au début (environ 10 mm/s), accumulant un retard important derrière la paupière supérieure, dont l'excursion est terminée en quelques centaines de millisecondes [194]. La propagation se ralentit et se stabilise après 1 s ou plus, avec un schéma d'interférences montrant une stabilité remarquable pendant le reste de l'intervalle de clignement des paupières [194, 195].

La propagation de la TFLL est plus lente chez des patients atteints d'un déficit en lipides du film lacrymal (Goto 2003) et

également dans le déficit en couche aqueuse [194], phénomène attribué à la finesse de la phase aqueuse. Dans la situation précédente, le motif de propagation de la TFLL adopte un arrangement plus vertical [195].

La structure des franges colorées observée par interférométrie est due à des variations topographiques de l'épaisseur de la couche lipidique sur tout le film et reflète son organisation intermoléculaire. Sa remarquable stabilité peut être démontrée au cours des clignements des paupières et des mouvements des yeux. Sur une série de clignements, ses caractéristiques générales peuvent être conservées d'un clignement à l'autre, avec uniquement une dégradation progressive en plusieurs étapes jusqu'à une modification brutale et au recommencement du processus [197]. Dans cette situation, il semble que la TFLL soit détachée de la couche mucino-aqueuse et comprimée au cours de la descente de la paupière lors du clignement et restaurée au cours de la remontée de la paupière, avec uniquement une perturbation modérée de l'organisation intermoléculaire entre les clignements successifs. La période pendant laquelle ce phénomène peut être observé peut être fortement raccourcie chez les patients présentant un déficit de la couche lipidique lacrymale suggérant que la stabilité intermoléculaire n'existe plus [198]. C'est la base du test clinique [199].

De la même façon, le schéma d'interférences montre une grande stabilité au cours d'une série de saccades horizontales, affichant de nouveau une dégradation progressive modérée sur une série de saccades. Dans ce cas, la TFLL et la sous-phase mucino-aqueuse se comportent comme une enveloppe liquide qui bouge avec la cornée au cours de chaque saccade [197]. L'influence d'un état de SSO sur ce comportement mériterait d'être étudiée.

## 4.6.4. La couche aqueuse et la sous-phase mucino-aqueuse

Il existe, en dessous de la TFLL, une couche riche en mucines qui est en pratique appelée la sous-phase mucino-aqueuse [200]. La présence d'une couche aqueuse superficielle à sa surface, comme Wolff (Wolff 1946) l'a proposé, a été discutée [201], mais il est raisonnable de supposer que, lors du processus de formation du film lacrymal, comme la couche aqueuse est évacuée dans les ménisques, une certaine quantité de liquide résiduel est maintenue à la surface de la couche mucino-aqueuse. (Voir le rapport du souscomité Film lacrymal) Cette couche de liquide peut être augmentée de manière transitoire par l'instillation d'une goutte de sérum physiologique [166].

L'observation du film lacrymal après coloration à la fluorescéine indique que la couche mucino-aqueuse du *film pré-cornéen* est fraîchement déposée lors de chaque clignement et a des propriétés physiques d'un gel, dues à la présence de mucines provenant des cellules caliciformes [197]. On présume que son composant mucinique est produit principalement par les cellules caliciformes du tarse, alors que le *film pré-bulbaire* est vraisemblablement un mélange de mucines provenant des glandes tarsales et bulbaires. La cornée périphérique reçoit une couche supplémentaire lors de son passage derrière les paupières au cours des mouvements des yeux, quelle que soit la direction du regard [197].

La sous-phase mucino-aqueuse remplit une fonction de lubrification entre les paupières et le globe oculaire [99] et maintient probablement la mouillabilité de la surface oculaire là où le glycocalyx est défectueux, par exemple après une éraflure [201].

Elle piège également les cellules épithéliales desquamées, les cellules inflammatoires, les débris et les micro-organismes, qui sont récupérés dans un filet de mucus dans le sac conjonctival inférieur et finalement éliminés par le point lacrymal [202, 203].

La couche mucino-aqueuse contient des sels et de nombreuses protéines issues de la GL, de la conjonctive et de la glande de Meibomius. Les protéines incluent des facteurs de croissance comme le facteur de croissance épidermique et le facteur de croissance des hépatocytes, qui sont essentiels au maintien de l'épithélium [204, 205]. Elles renferment également des protéines de défense, comme le lysozyme, la lactoferrine, la protéine tensioactive D et le peptide en trèfle, impliqués dans l'immunité innée, et des IgAs [205, 206]. Ces protéines d'origine lacrymale, comme le lysozyme et la lactoferrine, sont diminuées dans l'ADDE, ce qui rend l'œil plus vulnérable aux infections. D'après les prévisions, le taux de ces protéines sera normal dans l'EDE lorsque la fonction lacrymale est normale et il serait utile d'étudier cette prévision [207].

Des protéines plasmatiques, comme l'albumine, peuvent passer dans les larmes dans l'EDE suite à l'inflammation, en raison d'une augmentation de la perméabilité vasculaire des capillaires de la conjonctive [205, 208, 209] et, probablement, de la perméabilité de l'épithélium conjonctival également. Il ne peut pas être exclu que la GL soit une source supplémentaire.

## 4.7. Larmes des yeux fermés

La fermeture des yeux au cours de la nuit est responsable d'un certain nombre de modifications physiologiques de la surface oculaire. La pO<sub>2</sub> chute et il y a une évolution vers un métabolisme tissulaire anaérobie [210, 211]. Le pH et l'osmolarité des larmes diminuent [212, 213], la cornée antérieure devient relativement hypoxique, la perméabilité épithéliale augmente et un œdème apparaît au niveau de la cornée [214, 215]. Le taux de glucose dans les larmes n'est pas modifié [216].

Jordan et Baum ont proposé que, pendant l'état de veille, la sécrétion lacrymale est pilotée, en partie, par des stimuli sensoriels provenant de la surface oculaire, avec l'idée qu'elle sera la plus faible lorsque le stress ambiant est à son minimum [217]. Ceci est né des études de Sack et collaborateurs, qui ont démontré que la sécrétion lacrymale était négligeable après une période prolongée de sommeil ou de fermeture des yeux, un changement accompagné d'une hausse brutale du taux d'IgAs dans les larmes, allant d'environ 2 % dans les échantillons de larmes réflexes, à 58 %, par comparaison, dans les larmes des yeux fermés [218]. Inversement, les taux de lysozyme, de lactoferrine et de lipocaline, des protéines d'origine lacrymale qui représentent environ 85 à 88 % des protéines totales dans les échantillons de larmes de base et réflexes, diminuent dans les larmes des yeux fermés à un taux inférieur à 30 % des protéines totales [218]. L'augmentation de la concentration en IgAs peut refléter le fait que, contrairement aux protéines spécifiques des larmes, le lysozyme, la lactoferrine, la lipocaline et la peroxydase [219], la sécrétion des IgAs, provenant des plasmocytes, n'est pas directement associée à la sécrétion lacrymale. Par conséquent, l'augmentation pourrait être expliquée par la libération continue des IgA à la même vitesse dans le liquide lacrymal de volume très réduit. Cette chute du volume sécrété explique aussi, en partie, l'augmentation de la concentration dans

les larmes de certaines protéines plasmatiques comme la vitronectine, la fibronectine, l' $\alpha$ 1-antiprotéase, l' $\alpha$ 2-antiplasmine, l' $\alpha$ 1-antichymotrypsine et les IgG [220, 221], qui pénètrent dans les larmes par diffusion à travers les barrières de l'épithélium et des capillaires conjonctivaux. Ces protéines sont présentes dans les larmes des yeux fermés à un taux correspondant à 2 à 4 % du taux sérique, un taux bien supérieur au taux observé dans les larmes réflexes. Sack fait référence également à une augmentation de la perméabilité vasculaire dans l'état « yeux fermés » [209].

Une caractéristique frappante des larmes des yeux fermés est une accumulation massive de PN activés dans le liquide lacrymal plusieurs heures après la fermeture des yeux [218]. Leur apparition est précédée, 1 à 2 h avant [222], par des taux très élevés de deux puissants médiateurs leucotaxiques, l'interleukine-8 (IL-8) et le leucotriène-B4 (LTB4). Jusqu'à 70 % de cette activité leucotaxique est éliminée par immunoprécipitation par des anticorps anti-IL-8, indiquant que cette activité n'est pas en grande partie due aux PN. La dégranulation des PN libère plusieurs puissantes protéases, protéase-3, l'élastase, cathepsine G, comme la la la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9) et l'urokinase, qui, à cause de la présence simultanée d'un large éventail d'antiprotéases, n'aboutit pas à une digestion autolytique. Également, malgré la présence du puissant agent angiogénique, l'acide 12 (R)hydroxyeicosa- triénoïque [223], et de l'IL-8, qui peuvent stimuler la néovascularisation de la cornée, une accumulation d'a 2macroglobuline (a2-M) et la conversion du plasminogène en angiostatine semblent prévenir cette issue.

Les larmes des yeux fermés sont également extrêmement riches en produits réactionnels du complément, normalement absents [224] dans les larmes des yeux ouverts. Les larmes des yeux fermés contiennent tous les composants du complément nécessaires pour les voies classiques et alternes de l'activation du complément, à une concentration correspondant à environ 2 à 4 % de celle du sérum. Les facteurs B ET C3, cependant, atteignent des taux presque équivalents au tiers de ceux du sérum, suggérant une source locale [224]. Une proportion importante du C3 dans les larmes des yeux fermés est convertie en C3c et Sack et al. ont déduit que, puisque les larmes des yeux fermés contiennent deux inhibiteurs de la conversion du complément (la lactoferrine et des IgAs), la conversion du C3 se fait probablement par la voie alterne ou par clivage par la plasmine [218]. Il a également été proposé que des modulateurs de l'activation du complément détournent le système d'activation du complément de la formation du complexe d'attaque membranaire vers l'opsonisation.

Pour résumer, des mécanismes puissants de défense et de capture entrent en jeu au cours de la fermeture prolongée des yeux, mécanismes qui servent à éliminer les menaces microbiennes de la surface oculaire. Ces événements sont fortement régulés si bien qu'il n'y a aucun risque de lésion de la surface oculaire elle-même. Cependant, il s'agit d'une stratégie potentiellement dangereuse qui pourrait être déstabilisée dans le SSO et le sous-comité recommande l'étude des larmes des yeux fermés et des échantillons pour cytologie sur empreinte conjonctivale après une fermeture prolongée des yeux, chez les patients atteints d'un SSO. Il sera plus intéressant d'étudier les patients atteints d'un syndrome de Sjögren puisqu'une réponse dysfonctionnelle, génétiquement déterminée, à des agents déclencheurs d'origine inflammatoire, peut générer une réponse inefficace des larmes des yeux fermés. 4.8. ADN extracellulaire et pièges extracellulaires des neutrophiles (PEN) dans la sécheresse oculaire

Un nouveau mécanisme aboutissant à une lésion tissulaire a été identifié depuis le rapport DEWS de la TFOS [1], impliquant la libération d'ADN dans les larmes à partir de cellules épithéliales de la surface oculaire desquamante et de neutrophiles envahissants. les cellules conjonctivales exfoliées. L'expression de ces cytokines inflammatoires augmente dans l'épithélium cornéen et conjonctival dans certaines formes de SSO expérimental [234, 235].

## 4.8.2. ADN extracellulaire issu des neutrophiles

Les neutrophiles sont des acteurs majeurs de la réponse immunitaire innée de l'hôte et constituent une première ligne de défense. Alors qu'ils sont présents en petits nombres dans la



Fig. 2. a. Coloration à H&E (hématoxyline et éosine) des cellules de la surface exfoliée. b. Une image de miscroscope en fluorescence à champ large après coloration par le DAPI du matériel d'empreinte conjonctivale révèle de rares brins d'ADNe courts (au niveau de la flèche) chez des sujets normaux et c. de nombreux brins d'ADNe longs chez des patients atteints d'un SSO (au niveau de la flèche). (extrait de Sonawane, S., et al. (2012). "Ocular surface extracellular DNA and nuclease activity imbalance: a new paradigm for inflammation in DED." Invest Ophthalmol Vis Sci 53(13): 8253 - 8263. - avec autorisation) [225].

Cet ADN extracellulaire (ADNe) peut, seul ou combiné à des composants moléculaires provenant des neutrophiles, causer des lésions directes de la surface oculaire.

## 4.8.1. ADN extracellulaire d'origine épithéliale

Les cellules épithéliales d'origine conjonctivale [114, 225] et vraisemblablement d'origine cornéenne, provenant de la desquamation de la surface oculaire, sont une source d'ADNe. L'ADN extracellulaire, grâce à la liaison à la cathélicidine [226], est capable d'entrer dans des cellules et de stimuler une voie de signalisation de l'inflammation [227], par liaison au récepteur de type Toll 9 (Toll-like receptor, TLR9) à l'intérieur de la cellule et initialisation de la cascade de signalisation via la molécule adaptatrice MyD88. Il en résulte deux conséquences : i. l'initiation de la réponse par IFN de type 1 [228], et ii. la génération d'un puissant signal de recrutement des neutrophiles [229 -231]. Pour appuyer ce concept, une application topique d'un ADN synthétique bactérien imitant une lésion de l'épithélium cornéen entraîne le recrutement de neutrophiles dans les cornées de souris de type sauvage, mais non TLR9 -/- [232]. Une expression accrue de l'ARNm pour les gènes de la voie TLR9, MyD88, et IFN de type 1 a été observée dans les cellules conjonctivales exfoliées chez des patients atteints d'un ADDE sévère [114, 225] et des patients atteints du syndrome de Sjögren primaire [223], suggérant que les cellules épithéliales contribuent à la réponse inflammatoire directement et participent également au recrutement des PN. Les INF de type 1 (IFN- $\alpha/\beta$ ) augmentent la maturation des cellules dendritiques et activent le système immunitaire adaptatif. Une expression accrue des ARNm pour l'IL-6 et le TNF-a a également été démontrée dans conjonctive normale [114], ils sont recrutés à la surface oculaire en profusion dans l'inflammation et sont abondants à la surface oculaire et dans les larmes de patients atteints d'un ADDE sévère [114, 225].



Fig. 3. Représentation de l'unité lacrymale fonctionnelle. Dans l'état de veille, le flux de la sécrétion aqueuse est modulé par des impulsions réflexes provenant de la surface oculaire et des passages nasaux qui se déplacent dans le trijumeau vers la synapse dans le noyau salivaire supérieur. (extrait de Dry Eye and Ocular Surface Disorders, Pflugfelder, Beuerman, Stern, 2004 - avec autorisation des auteurs) [1102].

Une stratégie adoptée par les neutrophiles dans leur défense contre des micro-organismes est la libération du contenu cellulaire dans l'espace extracellulaire pour former des Pièges extracellulaires des neutrophiles (PEN) [236]. Ceux-ci comprennent des réseaux ou échafaudages extracellulaires contenant de la chromatine décondensée, des histones, de l'élastase des neutrophiles et des peptides antimicrobiens comme la cathélicidine, chaque élément pris individuellement pouvant être toxique pour les cellules épithéliales [237]. Les histones extracellulaires sont des médiateurs majeurs de la mort cellulaire dans le sepsis [238], les fragments de cathélicidine sont considérés comme étant responsables de l'érythème, de l'inflammation et de la télangiectasie chez les patients atteints de rosacée [239], et l'élastase des neutrophiles induit l'apoptose des cellules épithéliales [240]. Des PEN, avec tous leurs composants moléculaires, ont été observés dans des films mucoïdes à la surface oculaire dans le SSO [114, 225] (Fig.2). Il a été suggéré que leur association avec des mucines est reliée à l'action de l'élastase des neutrophiles dans le clivage des domaines extracellulaires des mucines associées aux membranes [241]. Dans d'autres études, il a été démontré que les mucines peuvent induire l'activation des neutrophiles [242].

Dans l'œil sain, les PEN peuvent jouer un rôle physiologique dans la défense contre les agents pathogènes grâce à une action anti-microbienne et en confinant les agents pathogènes au niveau du site local de l'infection [243]. De plus, une immobilisation des granules des neutrophiles à l'intérieur des PEN peut empêcher la diffusion de protéines et de protéases potentiellement nocives à la surface oculaire. Cependant, chez les patients atteints d'un ADDE sévère, l'ADNe et les PEN sont présents au niveau de la surface oculaire en quantités excessives [225] et des données suggèrent qu'ils participent à la pathogenèse de la maladie [225]. Leurs taux Translated into French by Allergan élevés peuvent être expliqués de deux façons :

- i. l'exposition des neutrophiles à un stress hyperosmolaire est un stimulus pour la formation de PEN, et la libération quantitative des PEN augmente de manière exponentielle avec l'augmentation de l'hyperosmolarité. Cela correspond à la situation existant dans le SSO sévère, où, pour des raisons évoquées ailleurs, des niveaux élevés d'osmolarité peuvent être atteints dans les larmes [244]. Un stress hyperosmolaire a également un effet inhibiteur sur certaines fonctions essentielles des neutrophiles comme la migration et la dégranulation. Par conséquent, dans un milieu hyperosmolaire, les mécanismes classiques de défense innée liés aux neutrophiles peuvent être compromis.
- ii. Dans des conditions physiologiques, le taux d'ADNe et de PEN dans les larmes est régulé par des nucléases d'origine lacrymale, ADNase I, et lipocaline (une endonucléase avec un niveau d'activité plus faible). Les nucléases hydrolysent l'ADNe et favorisent son élimination de la surface oculaire. La concentration en ADnase I dans le liquide lacrymal est identique à celle du sérum et de la salive. Ce qui est important, c'est qu'il a été démontré que l'activité nucléase du liquide lacrymal était faible ou absente chez les patients atteints d'un ADDE [114, 225], ce qui constitue un élément supplémentaire pour l'augmentation de l'ADNe et des PEN dans les larmes dans un état de SSO, y compris le SSO lié au syndrome de Sjögren (Sjögren syndrome DED, SSDE), le SSO non lié à un syndrome de Sjögren (Non-Sjögren syndrome DE, NSDE) et dans la réaction du greffon contre l'hôte (Graft versus host disease, GVHD) [245].

Il semble donc que dans le SSO, la production de PEN est stimulée par l'hyperosmolarité lacrymale et l'élimination de l'ADNe et des PEN est altérée par le déficit en nucléases lacrymales. Les deux peuvent participer à un recrutement ultérieur de neutrophiles [225, 244]. L'utilisation d'un traitement local par l'ADNase I pour le SSO est en cours d'exploration [245].

Le sous-comité recommande que ceci soit considéré comme un domaine important de recherche dans l'avenir, en explorant son implication dans des degrés moindres de SSO et également toute interaction avec la réponse des PN dans les larmes des yeux fermés.

### 4.9. Homéostasie des larmes au niveau de la surface oculaire

## 4.9.1. L'unité fonctionnelle lacrymale (UFL)

La production de la couche aqueuse est régulée pour maintenir l'osmolarité des larmes dans des limites étroites à tout moment [246]. L'homéostasie des larmes est atteinte de manière réflexe par l'unité fonctionnelle lacrymale (UFL), qui est formée de la surface oculaire, de ses annexes sécrétoires et des nerfs qui les connectent (Fig. 3) [247]. L'innervation trigéminale des épithéliums de la surface oculaire, incluant la cornée, la conjonctive et les bords des paupières, correspond à la branche afférente de la boucle de rétroaction. L'innervation parasympathique, sécréto-motrice des annexes oculaires, notamment les glandes lacrymales (principale, palpébrale et accessoire), les glandes de Meibomius et les cellules caliciformes conjonctivales, représente la branche efférente de cette boucle. On considère également que le passage naso-lacrymal contribue à ce système réflexe [248]. Un autre arc réflexe qui sert à protéger la surface oculaire correspond à celui qui assure le clignement des paupières.

#### 4.9.2. L'arc réflexe sécrétoire

La branche afférente de l'arc réflexe émerge du trijumeau, dont les synapses des terminaisons centrales s'opèrent avec des neurones du noyau salivaire supérieur dans le tronc cérébral, probablement situés dans la partie caudale du noyau du septième nerf crânien [77]. Chez le lapin, l'innervation sensitive de la cornée centrale est environ 10 à 20 fois supérieure à celle de la pulpe dentaire, alors que celle de la conjonctive est plus faible [249]. Cependant, la sensibilité du bord de la paupière supérieure est identique à celle de la cornée centrale [250], ce qui a des conséquences pour les symptômes de blépharite.

La branche efférente de l'arc réflexe est une voie parasympathique dont les fibres sécréto-motrices, préganglionnaires, émergent du noyau salivaire supérieur. Ces fibres quittent la zone pontique par le *nerf intermédiaire* du septième nerf crânien et atteignent le *ganglion ptérygo-palatin* via le nerf du canal ptérygoïdien. À ce niveau, elles sont relayées et les fibres postganglionnaires atteignent la glande lacrymale par le nerf lacrymal. Une autre voie post-ganglionnaire a été décrite, atteignant la glande par le plexus nerveux rétro-orbital [251].

La nature de la transmission entre les fibres afférentes et efférentes, dans le noyau salivaire supérieur, l'implication d'interneurones et l'interaction avec d'autres entrées et voies supranucléaires, n'est pas connue, et le niveau de connectivité croisée centrale entre les entrées ipsilatérales et les sorties controlatérales n'est pas totalement élucidé. Des études actuelles Translated into French by Allergan n'ont pas exclu leur existence [252]. Ceci contraste avec des observations concernant la transmission vers la sécrétion lacrymale à partir de la muqueuse naso-lacrymale où une connectivité croisée a été mise en évidence [26] – une anesthésie ipsilatérale de la muqueuse nasale réduit la sécrétion lacrymale des deux côtés.

## 4.9.3. Entrées afférentes provenant de la surface oculaire

4.9.3.1. Sécrétion lacrymale et le clignement des paupières. Les fibres trigéminales afférentes partant de la cornée desservent une variété de modalités sensorielles qui incluent la douleur, la mécanoréception, et la température et des données détaillées sont présentées dans le rapport du sous-comité Douleur et sensation. On peut noter ici que les signaux sensoriels provenant de la surface oculaire régulent la production de larmes et la réponse du clignement des paupières et sont la source des sensations de gêne dans le SSO.

4.9.3.2. Transmission sensorielle vers la sécrétion lacrymale. Des données suggèrent que dans les conditions ordinaires, la sécrétion lacrymale est actionnée par des impulsions sensorielles provenant des thermorécepteurs cornéens, réagissant au froid. De plus, il semble que, dans les SSO, l'assèchement de la surface, stimulant ce sous-groupe de récepteurs en réponse à une hyperosmolarité et au refroidissement de la surface, détermine l'augmentation compensatoire de la sécrétion lacrymale, l'augmentation de la fréquence du clignement des paupières et la sensation de prise de conscience de l'œil, ce qui augmente le degré de gêne. Cette réponse compensatoire à assèchement, apparaissant dans le SSO lié à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM), dans lequel la glande lacrymale est saine, peut expliquer pourquoi certains patients atteints d'un SSO présentent un épiphora et semblent avoir un syndrome « wet eye dry » [253].

Une anesthésie locale bilatérale entraîne une réduction de la sécrétion lacrymale réflexe de deux tiers au maximum [217], fournissant une valeur qui est parfois appelée « sécrétion lacrymale basale ». Il s'agit d'un terme raisonnable à condition qu'il soit reconnu qu'il fait référence à une mesure faite dans des conditions environnementales particulières et qu'il n'exclut pas des signaux vers la sécrétion lacrymale provenant de sources non oculaires. Jordan et Baum [217] ont proposé que le débit de sécrétion lacrymale soit ajusté en réponse à des conditions environnementales et comme mentionné, la production lacrymale est à son minimum après une période prolongée de fermeture des yeux, comme une nuit de sommeil [218]. Également, comme Cross et Krupin l'ont observé chez des patients avec des yeux normaux, la sécrétion lacrymale basale mesurée après une anesthésie locale (moyenne du test de Shirmer : 12,8 mm) baisse nettement après 1 h d'anesthésie générale (à 1,2 mm), suggérant la suppression d'un signal provenant des centres nerveux centraux [254]. Heigle et al. ont conclu : « La stimulation de la glande lacrymale résulte peutêtre de la somme des signaux sensoriels provenant de la stimulation ipsilatérale de la peau, de la cornée et de la muqueuse nasale, de la stimulation controlatérale des yeux et même de la stimulation centrale » [255].

Il existe d'autres signaux sensoriels vers la voie de l'écoulement, provenant de la muqueuse nasale, de la rétine et de la peau, qui résultent de la douleur et d'autres stimuli nocifs, comme un froid intense ou une lumière éblouissante), dont la nature quantitative est inconnue. Lorsqu'une stimulation unilatérale du passage nasal sur une face entraîne une augmentation du mouillage déterminé par un test de Schirmer au niveau des deux yeux anesthésiés (le réflexe naso-lacrymal), ceci ne peut pas être considéré comme une preuve d'une réponse réflexe ou de connexions croisées entre les entrées trigéminales provenant de la cavité nasale et le noyau salivaire supérieur. Cela pourrait refléter une réponse de centres supérieurs au stimulus dû à la douleur. Un larmoiement en réponse à une lésion douloureuse ou à une stimulation de la rétine par une lumière éblouissante pourrait avoir une origine identique. Un larmoiement d'origine émotionnelle est sous le contrôle de centres supérieurs [256] et il existe une influence hypothalamique sur les centres autonomes dans le tronc cérébral [257]. Dans des conditions stables, la plus grande partie du volume des larmes provient de la glande lacrymale et son osmolarité reflète donc celle de la sécrétion lacrymale, modifiée par une exposition à l'environnement quand les yeux sont ouverts. Un intervalle plus long entre deux clignements devrait entraîner une augmentation plus importante de l'osmolarité du film lacrymal pré-oculaire et du ménisque qu'un intervalle plus court.

4.9.3.3. Transmission sensorielle vers le clignement des paupières. On estime que les clignements spontanés résultent de l'activité du « générateur de clignements » du tronc cérébral, modifiée par des signaux réflexes provenant de la surface oculaire et de signaux provenant de centres supérieurs. Les données détaillées concernant le générateur de clignements ne sont pas totalement connues, mais il pourrait se situer dans la formation réticulaire ponto-médullaire et le noyau réticulaire médullaire qui desservent le noyau facial et les noyaux du troisième nerf. La fréquence des clignements chute après une anesthésie oculaire, locale, bilatérale [258], et également après une intervention chirurgicale par LASIK [259].

4.9.3.4. Le cycle de clignement et la dynamique des larmes. Le film lacrymal est régulièrement renouvelé par des clignements spontanés [258, 260] dont la fréquence est adaptée aux conditions environnementales et varie en fonction du comportement individuel. Les clignements jouent un rôle majeur dans la dynamique des larmes grâce à la diffusion, le mélange et la distribution des larmes, et à l'élimination des débris cellulaires et autres débris. Le cycle de clignement comprend le clignement luimême (environ 200 à 300 ms) et l'intervalle entre les clignements, au cours duquel survient une perte d'eau par évaporation [261]. La fréquence des clignements s'exprime en clignements par minute.

4.9.3.5. La fréquence des clignements. Des variations importantes de la fréquence des clignements ont été rapportées chez les adultes normaux, reflétant probablement la disparité entre les individus et l'influence des conditions environnementales et expérimentales. Elle est fortement influencée par l'état mental, l'activité physique, l'exposition des yeux, et l'environnement. Les facteurs environnementaux qui sont importants sont l'humidité relative, la température et la ventilation au-dessus des yeux. La fréquence des clignements est augmentée par une faible humidité, le froid et la vitesse du vent.

Dans des conditions ambiantes normales (p. ex. 22  $^{\circ}C$  avec une humidité de 40,0 %), la fréquence des clignements chez les adultes

normaux est comprise entre 15 et 20 clignements par minute [261 - 263]. La fréquence des clignements augmente dans le SSO, dans lequel on pense qu'elle joue un rôle compensatoire dans le renouvellement plus fréquent du film lacrymal [264, 265]. La fréquence des clignements diminue au cours d'un certain nombre de tâches visuelles courantes nécessitant une concentration mentale, et on considère que l'augmentation de la perte par évaporation pourrait agir comme un élément déclencheur du SSO [261].

## 4.10. Performance optique du film lacrymal

Des études de front d'onde par aberrométrie montrent que, dans des yeux sains, la qualité optique du film lacrymal diminue régulièrement au cours de l'intervalle entre deux clignements. La période pendant laquelle cela se produit est plus courte dans le SSO, avec l'aberration minimum juste avant la rupture du film lacrymal [266].

## 4.11. Osmolarité des larmes

## 4.11.1. Introduction

L'osmolarité du film lacrymal est un facteur central dans la pathogenèse de l'ADDE et de l'EDE. L'hyperosmolarité de larmes résultant d'une diminution du flux lacrymal ou d'une rupture du film lacrymal contribue aux lésions de la surface oculaire directement, et indirectement, par une cascade d'événements inflammatoires. Cet environnement hyperosmolaire inflammatoire favorise l'apoptose des cellules épithéliales de la cornée et de la conjonctive et des cellules caliciformes qui contribue ultérieurement à l'instabilité du film lacrymal. L'inflammation induite par l'instabilité du film lacrymal et l'hyperosmolarité contribuent également à l'inflammation neurogène chronique et à l'augmentation de la gravité de la maladie [267, 268].

Chez les sujets ayant des yeux normaux, dans des conditions standard, l'osmolarité des larmes, mesurée dans des échantillons de ménisque inférieur, reste dans d'étroites limites et est remarquablement stable dans des yeux sains [269]. L'évaporation au cours de l'intervalle entre deux clignements est responsable d'un amincissement mesurable du film lacrymal, et une augmentation consécutive de l'osmolarité du film lacrymal est prévue [177]. Tomlinson a rapporté une valeur de  $302 \pm 9,7$  mOsm/l en se basant sur des données issues de plusieurs études [270] et fait important, la variation entre les yeux droit et gauche est faible ( $6,9 \pm 5,9$  mOsm/l) [271]. La fourchette étroite des valeurs chez les individus reflète l'influence des mécanismes d'homéostasie, l'intervalle entre les clignements étant le principal élément modificateur de l'évaporation, déterminant probablement la valeur de l'osmolarité des larmes entre les deux yeux [79].

Un modèle mathématique suggère qu'il existe une légère différence d'osmolarité entre les larmes et les ménisques de sorte qu'à l'état d'équilibre, l'osmolarité du film lacrymal soit supérieure à celle des ménisques [176]. Cela peut être attribué au rapport de l'épaisseur du film lacrymal sur sa surface, par comparaison à celui des ménisques, et au mélange et au flux lacrymaux dans les ménisques dans la phase précoce de l'intervalle entre deux clignements [272]. Des considérations de modélisation suggèrent également que dans le SSO, cette différence est plus importante. Par conséquent, un échantillon de larmes prélevé au niveau du ménisque peut sous-estimer celle de larmes se trouvant à la surface de l'œil et par conséquent des tissus sous-jacents [176].

Quoique les plus hautes valeurs de l'osmolarité lacrymale du ménisque mesurée dans le SSO soient inférieures à 500 mOsM, il est probable que les taux atteints à la surface oculaire soient plus élevés, en particulier au site de rupture du film lacrymal. Begley et ses collaborateurs ont étudié la relation entre la rupture du film lacrymal et le SSO et ont suggéré que des fluctuations locales au niveau de l'épaisseur du film lacrymal entraîneraient des « points concentrations chauds » d'hyperosmolarité avec des significativement plus élevées que la valeur moyenne des larmes [273 - 275]. Liu et al. [276], ont comparé le caractère et l'intensité des symptômes associés à une rupture du film lacrymal à ceux induits par des instillations de solutions hyperosmolaires. Ces études ont indiqué un seuil de 450 mOsM/1 pour l'induction des symptômes, avec une valeur de 800 à 900 mOsM/l nécessaire pour reproduire les symptômes provoqués par une rupture du film lacrymal, valeur qui est nettement supérieure à celle détectée dans le ménisque des patients atteints d'un SSO. Une modélisation mathématique récente prédit également la présence de pics importants d'osmolarité dans des régions de rupture du film lacrymal [277 - 279].

L'épaisseur du film lacrymal a été étudiée en utilisant l'autotrempage de fluorescéine (FL), la réduction du rendement de la fluorescence et une concentration croissante apparentes à de hautes concentrations [280]. La concordance étroite entre l'imagerie FL et un modèle mathématique incorporant l'évaporation et l'osmose a prédit que l'osmolarité du film lacrymal uniformément aminci pouvait atteindre 3 000 mOsM. Les valeurs des pics d'osmolarité variaient en fonction du taux d'évaporation appliqué dans le modèle. Le modèle mathématique a simulé l'osmolarité à l'intérieur et autour des zones de rupture du film lacrymal générant une valeur de pic d'osmolarité d'environ 1 900 mOsM, proche des résultats de la modélisation de Peng et al. [279] (Fig. 4). Ces pics locaux d'hyperosmolarité dans les zones de rupture du film lacrymal sont considérés comme étant la source majeure de stress à répétition de la surface oculaire.

#### 4.11.2. Osmolarité des larmes dans la sécheresse oculaire

Les valeurs seuils de l'osmolarité des larmes qui différencient un œil sain d'un œil atteint de SSO varient dans la littérature de 308 mOsM/1 à 316 mOsM/1 [269, 270]. Une raison rapportée pour la variabilité des valeurs seuils de l'osmolarité dans les larmes est l'instabilité du film lacrymal, une caractéristique de la maladie. Des yeux avec une sécheresse normale, légère/modérée, et sévère ont des valeurs moyennes d'osmolarité des larmes d'environ 302 ± 8 mOsm/l,  $315 \pm 10 \text{ mOsm/l}$  et  $336 \pm 22 \text{ mOsm/l}$ , respectivement [281]. Actuellement, 308 mOsM/l est la valeur proposée comme seuil de sensibilité pour distinguer des yeux normaux de ceux présentant les stades précoces d'un SSO. Inversement, le seuil de 316 mOsM/l serait meilleur pour faire la différence entre un SSO léger et un SSO modéré/sévère. En plus du taux absolu d'osmolarité des larmes, la variabilité au cours du temps et, en particulier, la variabilité entre les deux yeux, peuvent être un indicateur diagnostique et semblent augmenter avec la gravité du SSO [269, 282].

## 4.11.3. Facteurs influençant l'osmolarité des larmes

L'osmolarité des larmes est influencée par les facteurs intrinsèques et extrinsèques suivants : i. hydratation de l'organisme, ii. caractéristiques de la couche lipidique du film lacrymal (TFLL), iii. largeur de la fente palpébrale, iv. Intervalle entre les clignements, v. stabilité du film lacrymal et, vi. conditions environnementales.

#### 4.11.4. Hydratation de l'organisme

Les larmes au cours de l'éveil sont légèrement hypotoniques, leur tonicité augmentant au cours de la journée, à cause de l'évaporation du film lacrymal. Il existe une corrélation positive entre l'hydratation du corps entier, mesuré par l'osmolarité plasmatique, et l'osmolarité des larmes et les deux sont augmentées chez les patients atteints d'un SSO. L'osmolarité des larmes suit également l'osmolarité plasmatique chez les patients présentant une déshydratation systémique imposée [283 - 285]. Par conséquent, la mesure de l'osmolarité des larmes a été proposée comme mesure indirecte de l'osmolarité plasmatique, pouvant être utile dans la détection rapide d'une déshydratation chez les personnes âgées ou dans la médecine du sport [283].

#### 4.11.5. La couche lipidique du film lacrymal

Le taux de perte de l'eau à partir de l'œil est influencé par la qualité et l'épaisseur de la TFLL. L'expression du meibum dans les yeux normaux entraîne un amincissement de la couche lipidique du film lacrymal [286] et une réduction de l'évaporation chez les sujets sains comme chez les patients atteints d'un SSO [287]. Quand la qualité ou l'intégrité de la TFLL est insuffisante, selon une évaluation par interférométrie, la perte par évaporation peut être augmentée ainsi que l'osmolarité des larmes [175]. On peut prédire un résultat similaire lorsque la diffusion de la TFLL est retardée par un déficit en couche aqueuse [194].

#### 4.11.6. Largeur de la fente palpébrale

Comme cela est probable, la perte par évaporation au niveau de l'œil est influencée par la superficie du film lacrymal. Tsubota et Nakamori ont examiné l'effet de la position du regard sur le taux d'évaporation (à 40 % d'humidité et avec une fréquence de clignements de 30 par minute) et ont montré que la perte par évaporation dans les situations où le regard est dirigé vers le haut et droit devant est 3,4 et 2,5 fois supérieure aux situations où le



Fig. 4. Évolution prévue du pic d'hyperosmolarité au cours d'un intervalle plus long entre clignements basée sur des considérations de modélisation. Augmentation de l'osmolarité de surface de 300 mOsM à 545 et 850 après 10 et 20 s, respectivement, et montées en flèche jusqu'à 1 534 mOsM après un intervalle entre deux clignements de 33 s correspondant à la rupture du film lacrymal. (extrait de Peng, C. C., et al. (2014). "Evaporation-driven instability of the precorneal tear film." Advances in colloid and interface science 206: 250-264. - avec autorisation) [279].

regard est dirigé vers le bas, non seulement par œil, mais aussi par unité de superficie de la surface oculaire [288], ce qui suggère peutêtre que lorsque la superficie à couvrir augmente, la TFLL est amincie.

## *4.11.7. Intervalle entre les clignements*

Le film lacrymal est renouvelé par le clignement [258] et la fréquence des clignements s'adapte aux circonstances environnementales et sociales et au comportement individuel. L'intervalle entre les clignements, et par conséquent la fréquence des clignements, est un facteur déterminant de l'osmolarité des larmes, en s'attendant à ce que l'allongement de l'intervalle (fréquence de clignements plus faible) provoque son augmentation. La façon de cligner des paupières peut être limitée lors de la réalisation de tâches visuelles particulières de manière à influencer la stabilité des larmes et la perte par évaporation. Une baisse de la fréquence des clignements a été documentée au cours des tâches visuelles quotidiennes, comme le travail devant un écran, la lecture avec le regard dirigé vers le bas [289], la surveillance sur des moniteurs et les systèmes de jeux vidéo portables, et la réalisation d'actes chirurgicaux [290, 291]. Dans ces situations, la position du regard et la difficulté de la tâche visuelle sont des facteurs déterminants de la fréquence des clignements.

Il est difficile de prévoir sur les principes de base l'effet d'une baisse de la fréquence des clignements sur le stress dû à l'évaporation lors de la réalisation de tâches avec le regard dirigé vers le bas. La fréquence des clignements et l'espace de la fente palpébrale sont diminués, la première tendant à augmenter et le dernier à diminuer l'évaporation des larmes. De même, lorsqu'on regarde un ordinateur les yeux étant en position primaire, la tête peut s'incliner vers l'arrière, ce qui rétrécit la fente palpébrale.

## 4.11.8. Rupture du film lacrymal

L'importance de la stabilité du film lacrymal pour l'image rétinienne est bien connue [292], et de nombreuses approches ont été utilisées pour étudier son influence sur la fonction visuelle. La rupture du film lacrymal dans l'intervalle entre les clignements est une cause de dégradation visuelle, et ses caractéristiques et son évolution ont été étudiées en détail chez les porteurs de lentilles de contact [293]. L'effet du film lacrymal pré-cornéen sur la vue est dû aux variations de l'épaisseur du film, la rupture du film, et, dans le SSO, les irrégularités de l'épithélium exposé au niveau du site de rupture et la présence d'opacités épithéliales, diffusant la lumière.

Bien que l'acuité visuelle soit la mesure clinique standard de la fonction visuelle, elle ne rend pas compte de l'ensemble des performances visuelles et des mesures plus larges de la fonction visuelle sont utilisées, comme la sensibilité au contraste [292], la sensibilité à l'éblouissement [294], et l'indice de dispersion [295]; il a été démontré que toutes ces mesures étaient perturbées dans le SSO [296]. Une mesure fonctionnelle de l'acuité visuelle a également été développée [297, 298].

Le temps de rupture du film lacrymal est la mesure de la stabilité du film lacrymal la plus fréquemment utilisée et il acquiert une importance sur le plan pathologique lorsqu'il chute en dessous de l'intervalle entre les clignements. Chez la plupart des individus en bonne santé, le film lacrymal est extrêmement stable et les valeurs du temps de rupture du film lacrymal (Tear break-up time, TBUT) sont largement au-dessus de l'intervalle normal entre les clignements [299]. Cependant, la rupture du film lacrymal dans l'intervalle entre les clignements peut apparaître chez certains individus en bonne santé.

La corrélation entre l'intervalle entre les clignements et le temps de rupture du film lacrymal peut être calculée sous la forme de l'indice de protection oculaire (IPO), correspondant au temps de rupture du film lacrymal divisé par l'intervalle entre les clignements [300]. Un IPO ≥ 1 indique que le temps de rupture est supérieur à l'intervalle entre les clignements et par conséquent, l'œil est protégé contre l'assèchement tout au long du cycle du clignement. Un IPO <1 indique que la rupture se produit dans l'intervalle entre les clignements et que l'œil est exposé à un assèchement nocif. Dans les stades précoces du SSO, l'IPO est au début >1, puis se rapproche de 1 lorsque la gravité de la maladie augmente, quelque soit la cause du SSO. Enfin, lorsque la maladie progresse et que l'IPO chute en dessous de 1, l'hyperosmolarité est amplifiée localement dans l'épithélium sous-jacent à la rupture par une augmentation locale de l'évaporation. Pour un intervalle entre les clignements donné, plus l'IPO est petit, plus la soumission à une hyperosmolarité causée par l'évaporation à la surface oculaire est importante. Dans les zones situées en dehors de la rupture, l'osmolarité est également augmentée, par diffusion et mélange des larmes, mais à un degré plus faible.

Il est évident que la mesure de l'osmolarité des larmes dans les échantillons prélevés au niveau du ménisque sous-estime le niveau de stress hyperosmolaire appliqué à la surface oculaire dans la sécheresse oculaire chez un patient, et le sous-comité a identifié la nécessité de développer des techniques pour mesurer l'osmolarité au niveau tissulaire. Quelques résultats positifs ont été rapportés chez la souris, en mesurant les taux de cations à la surface par une technique d'imagerie évaluant le rapport de fluorescence [301] et des essais ont été réalisés en situation clinique, de mesure de la conductivité dans les larmes [302] et dans les tissus [303], mais actuellement aucun outil clinique n'est disponible.

Une instabilité locale du film lacrymal, due à une perte de la mouillabilité de la surface oculaire, comme dans la xérophtalmie et l'utilisation chronique locale de conservateurs, peut être un point de départ indépendant d'une hypersomolarité des larmes et de SSO, agissant par le mécanisme décrit ci-dessus. Le SSO correspondant était anciennement appelé forme « extrinsèque » d'EDE, mais EDE liée à la surface oculaire est un meilleur terme.

## 4.11.9. Effet du milieu ambiant

Certaines conditions environnementales augmentent la perte par évaporation et sont des facteurs de risque pour le SSO. L'évaporation est augmentée dans des conditions de faible humidité et de ventilation accrue au-dessus de la surface de l'œil [261, 304, 305]. De telles conditions peuvent être associées et peuvent survenir dans des situations naturelles dans le milieu extérieur. L'effet de l'environnement sur l'évaporation est la raison pour laquelle on donne des lunettes de protection ou des lunettes conservant l'humidité dans la prévention ou le traitement des états de SSO. Il a été démontré qu'une exposition à un faible taux d'humidité environnementale pendant seulement 90 min augmente la fréquence des clignements, la gêne oculaire et la présence de cytokines et de métalloprotéinases matricielles (MMP) dans les larmes [264, 306].

## 4.12. Rupture de la barrière épithéliale cornéenne

## 4.12.1. Métalloprotéinases matricielles et EMMPRIN

La rupture de la barrière épithéliale à la surface oculaire est un élément caractéristique du SSO. L'exposition de l'épithélium cornéen à une osmolarité accrue favorise l'inflammation, une différenciation anormale, la mort cellulaire programmée (p. ex. l'apoptose) et une accélération de la desquamation [307], avec une activation initiale des voies de signalisation des protéines-kinases activées par des agents mitogènes (Mitogen activated protein kinase, MAPK) et du facteur nucléaire <sub>K</sub>B (NFkB), induit par le stress [308, 309]. Ces voies déclenchent une cascade d'événements, notamment l'activation de la transcription des gènes codant pour les métalloprotéinases matricielles inflammatoires (en particulier MMP-9) et les facteurs proapoptotiques [310 - 312].

Les métalloprotéinases matricielles (MMP) sont des enzymes protéolytiques impliquées dans la cicatrisation des plaies et l'inflammation, qui jouent un rôle dans la pathogenèse du SSO en perturbant les jonctions épithéliales serrées intercellulaires, aboutissant à la rupture de la barrière épithéliale. L'expression et la production des MMP-1, -3, -9 et -13 par les cellules épithéliales de la cornée chez l'homme sont corrélées positivement à une osmolarité croissante [310 - 312], agissant, au moins en partie, par la voie de la c-Jun N-terminal kinase (JNK) [308]. Cette activité est inhibée par la doxycycline [313]. Parmi ces protéases, la MMP-9 est considérée comme avant un rôle crucial dans la réponse au stress hyperosmolaire [311, 314]. L'occludine, un composant de la jonction serrée, est un substrat connu de cette protéase et, dans un modèle murine de SSO, des taux élevés de MMP-9 dans les larmes ont été associés à une perte de la fonction barrière de l'épithélium et de la régularité de l'épithélium de surface [314, 315]. Des taux élevés de MMP-9 ont également été observés dans le liquide lacrymal de patients atteints d'un SSO, le taux de MMP-9 dans les larmes étant corrélé avec la gravité du SSO. Par conséquent, son dosage a été proposé comme marqueur biologique d'activité de la maladie [316 -318]. Il est cohérent que des souris avec invalidation (KO) du gène de la MMP-9 exposées à un stress par dessiccation soient plus résistantes aux altérations de la barrière épithéliale cornéenne que les animaux de type sauvage [315].

La molécule appelée inducteur de métalloprotéinase matricielle extracellulaire (Extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN; connu aussi sous le terme CD+147) appariée à la membrane, est un inducteur de l'expression des MMP qui participe à la pathogenèse du SSO par l'intermédiaire du clivage de l'occludine médié par les MMP [314]. La molécule est également impliquée dans la pathogenèse de l'ulcération de la cornée, la fonte et le remodelage du stroma [314, 319]. L'expression d'EMMPRIN est augmentée à la surface oculaire chez les patients atteints d'un SSO et est corrélée avec les taux de MMP-9 dans les larmes et les cultures de cellules épithéliales cornéennes [314]. Une augmentation de l'osmolarité ou l'ajout d'une molécule EMMPRIN recombinante dans le milieu de culture conditionné des cellules épithéliales cornéennes a été responsable d'une production accrue d'EMMPRIN et de MMP-9 et a entraîné la rupture des jonctions épithéliales par l'intermédiaire du clivage de l'occludine. Inversement, une inhibition sélective de l'EMMPRIN par des pARNi (petit ARN interférent) dans ce système provoque

l'inhibition de l'induction de la MMP-9 ainsi que de la rupture de la barrière épithéliale. En outre, une relation inverse entre la distribution de l'occludine et l'EMMPRIN sous forme d'une fonction de différenciation et de stratification des cellules épithéliales, en culture et dans l'épithélium cornéen stratifié *in vivo*, indique que cette molécule possède une fonction physiologique dans l'homéostasie de la barrière cellulaire épithéliale. Curieusement, il a été démontré que des larmes artificielles sans conservateur diminuaient l'expression d'EMMPRIN à la surface cellulaire chez les patients atteints d'un SSO, et l'ajout de ciclosporine dans un milieu de culture conditionné de cellules épithéliales, inhibait de manière sélective l'expression d'EMMPRIN à la surface cellulaire, dans un modèle *in vitro* de toxicité des conservateurs sur la surface oculaire [315, 320].

La galectine-3 est nécessaire pour maintenir la fonction barrière du glycocalyx épithélial [321]. Ses taux sont augmentés dans les larmes des patients atteints d'un SSO, et sont associés à des taux élevés de MMP-9 [155]. Dans un système de cellules épithéliales cornéennes *in vitro*, on considère que la rupture des liaisons intercellulaires et la redistribution de l'occludine induites par la galectine-3 endogène impliquent l'induction de la MMP-9, un processus dépendant de l'agrégation et de l'interaction de la galectine-3 avec l'EMMPRIN sur la surface cellulaire [321].

## 4.13. Manifestations de frottement à la surface de l'œil

On considère que le frottement entre les paupières et le globe oculaire lorsqu'ils bougent les uns par rapport aux autres au cours du clignement et des mouvements des yeux est la cause des symptômes dans le SSO et ses sources ont été étudiées par Pult [322] Les symptômes de frottement n'apparaîtront qu'aux moments de ce mouvement relatif entre les paupières et le globe oculaire.

Quand deux surfaces sont en mouvement relatif, le degré de frottement entre elles dépend de la nature des surfaces, de la vitesse du mouvement, de la charge appliquée et de la présence d'une lubrification. Quand les surfaces sont séparées par une couche liquidienne, la lubrification est appelée hydrodynamique, alors que quand elles sont en contact direct, le terme utilisé est *lubrification limite* [101, 323 - 325] Un état intermédiaire, mixte existe également [326]. Une lubrification appropriée peut diminuer le degré de lésions ou d'abrasion engendrée par les forces de frottement.

## 4.13.1. Lubrification limite

La lubrification limite s'applique généralement quand le mouvement relatif entre des surfaces apposées est lent, qui, dans le cas de la surface oculaire, dure pendant l'intervalle entre deux clignements quand les yeux sont stationnaires, ou sont dirigés vers des objets bougeant lentement. Elle apparaît probablement aussi au début, à la fin et au point de retour du cycle de clignement [325]. À ce moment, les glycocalyx de l'épithélium du tarse et du globe apposés sont en contact, avec une quantité variable d'interventions de phases mucino-aqueuses. Dans ces circonstances, les exodomaines de la mucine à liaison croisée du glycocalyx sain agissent comme des brosses polymères hydrophiles, qui abaissent nettement le coefficient de frottement entre les surfaces apposées de la paupière et du globe et réduisent au minimum les lésions de frottement [327, 328].

### 4.13.1.1. Lubricine

La lubricine, ou protéoglycane 4, est une glycoprotéine amphiphile exprimée par les cellules synoviales et les cellules des cartilages des articulations, ainsi que dans les viscères principaux et dans les muscles, les tendons, les os, les yeux et le cerveau [82]. Dans les articulations, par coopération avec l'acide hyaluronique, elle agit comme un lubrifiant limite efficace, réduisant les frottements entre les surfaces apposées de l'articulation [82, 329 -331]. Dans d'autres tissus, elle peut accomplir d'autres fonctions physiologiques impliquant une prolifération et un ancrage des cellules et une liaison à une matrice.

Dans l'œil, la lubricine est exprimée par les cellules du réseau trabéculaire et par l'épithélium de la cornée et de la conjonctive. L'ARN messager de la lubricine est également présent dans les glandes lacrymales et de Meibomius [82, 330]. Des études en laboratoire suggèrent que la lubricine peut agir comme un lubrifiant limite entre la surface apposée de la cornée et la zone de frottement de la paupière [82]. L'absence de lubricine chez les souris avec invalidation du gène PRG4 est associée à une augmentation significative de la coloration de la cornée par la fluorescéine. Une lubricine recombinante a été synthétisée avec succès [332] et a récemment été testée dans un essai clinique dans le traitement du SSO [333].

## 4.13.2. Lubrification hydrodynamique

La lubrification hydrodynamique s'applique dans des conditions de vitesse relative élevée dans lesquelles une couche liquidienne sépare les surfaces apposées. Pour le tarse et le globe oculaire, ce phénomène survient au cours du clignement et au cours de saccades. Pendant la phase d'abaissement de la paupière au cours du clignement, la paupière supérieure bouge principalement verticalement, mais aussi légèrement en direction du nez, sur l'ensemble du globe exposé avec une vitesse moyenne de 17 à 28 cm s<sup>-1</sup> et une vitesse maximale d'environ 40 cm s<sup>-1</sup> [322, 334]. La paupière inférieure bouge en direction du nez, d'environ 4,5 ± 0,9 mm et légèrement vers le haut. La largeur de la fente palpébrale est également réduite [332]. Au cours des saccades, le mouvement se situe entre le tarse et les surfaces non exposées du globe oculaire. Au cours d'un regard vertical, le mouvement relatif est plus limité entre la paupière supérieure et le globe oculaire.

La corrélation entre les frottements et la vitesse, la charge et la viscosité, est décrite par la courbe de Stribeck [200, 335, 336]. Cette corrélation empirique était à l'origine définie pour des paliers d'essieu en acier utilisant une lubrification huileuse, avec le coefficient de frottement sur l'axe des y et le nombre de Hersey (viscosité\*vitesse de glissement)/pression normale) sur l'axe des x. De nombreuses surfaces biologiques sont des matériaux mous, complexes, hydratés hétérogènes (comme la cornée et le tissu palpébral) et par conséquent peuvent ne pas suivre un comportement classique de Stribeck [337], cependant la courbe peut quand même fournir un cadre pour la discussion et l'interprétation.

D'après la courbe de Stribeck, lorsque le volume lacrymal est suffisant, les frottements au cours du clignement dépendent alors du rythme du mouvement relatif des surfaces apposées et de la viscosité des larmes. Étant donné que S = (v·  $\eta$ )/t où S = friction cisaillement, v est la vitesse de la paupière supérieure au cours du clignement,  $\eta$  est la viscosité des larmes et t est l'épaisseur de la Translated into French by Allergan couche de larmes entre les surfaces apposées.

L'équation ci-dessus suggère que, pour une viscosité de larmes donnée, plus le film lacrymal est épais, plus les frottements seront faibles. Pour un fluide newtonien dont la viscosité est indépendante de la vitesse de cisaillement, le frottement hydrodynamique augmente avec une viscosité croissante. Ceci peut être important pour les événements dans le SSO (voir ci-dessous), mais les larmes normales se comportent comme un fluide non-newtonien [338 -340] dont la viscosité diminue avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement (c.-à-d. sa fluidification par cisaillement), donc cette réflexion ne s'applique pas. Par conséquent, d'après cette corrélation, en admettant que la courbe de Stribeck s'applique classiquement aux matériaux rigides non poreux, avec des frottements au cours du clignement/saccades dépendant de la vitesse du mouvement relatif et de la viscosité des larmes, lorsque le volume de larmes est suffisant, on peut supposer que le coefficient de frottement entre la paupière et le globe oculaire est bas. Il est suggéré qu'il existe une transition rapide d'une lubrification limite (ou « brush-to-brush »), vers une lubrification hydrodynamique avec une vitesse croissante au cours du clignement [322]. Le profil du bord de la paupière peut être également important dans la transition de la lubrification limite vers la lubrification hydrodynamique [322].

Le frottement est fortement augmenté dans les états de SSO à cause de l'insuffisance de lubrification [341], avec une perte de gel de mucine et de glycocalyx ou, dans l'ADDE, de volume liquidien. Ceci peut être responsable de lésions au niveau d'un site spécifique comme dans l'épithéliopathie de la conjonctive palpébrale (lid wiper epitheliopathy, LWE) [342], les plis conjonctivaux parallèles au bord palpébral (Lid-parallel conjunctival folds, LIPCOF) [343], et la kératoconjonctivite limbique supérieure (KCLS).

# 4.13.3. Forces de frottement au niveau de la région de frottement de la paupière

La région de frottement de la paupière était à l'origine décrite comme la portion de la paupière supérieure qui venait en contact étroit avec le globe oculaire et qui le nettoyait au cours du clignement [342, 344]. Ce rôle avait été antérieurement établi par Parsons [345] et par Ehlers [323], en se basant sur l'identification d'un épithélium « squameux stratifié » à cet endroit. Désormais, il est admis qu'il s'agit d'une caractéristique à la fois de la paupière supérieure et inférieure [346].

La zone de frottement de la paupière supérieure est formée d'une bande surélevée d'épithélium conjonctival marginal, de 100 µm d'épaisseur initiale, de largeur variable comprise entre 0,3 à 1,5 mm et s'étendant sur toute la longueur du bord de la paupière au niveau du muscle de Riolan. Selon Knopp, elle est composée d'un épithélium pavimenteux stratifié [40], qui est étroitement appliqué sur le globe oculaire au cours du clignement [326, 347] et constitue probablement la zone de contact la plus proche entre la paupière supérieure, et vraisemblablement, inférieure, et le globe. Dans la paupière supérieure, on pense que la muqueuse tarsale située à côté de cette zone, séparée du globe par une couche mucino-aqueuse d'épaisseur inconnue (à l'intérieur de « l'espace de Kessing ») [36, 97] est appliquée de façon plus lâche. La présence de cellules caliciformes et de cryptes de cellules caliciformes dans l'épithélium de la zone de frottement de la paupière [40, 101] est supposée apporter un système local, de lubrification par des

mucines à ce point de premier contact, important au cours du clignement et, dans une moindre mesure, au cours des mouvements oculaires où les forces appliquées sont plus faibles.

#### 4.13.4. Les conséquences des forces de cisaillement à la surface oculaire

Selon une estimation prudente, en considérant une fréquence de clignement de 12 fois par minute pendant une journée de 16 h, un individu clignerait 11 000 fois au cours d'une journée et, en supposant une fente palpébrale de 10 mm de hauteur, la zone de frottement de la paupière aurait parcouru une distance d'au moins 100 m au-dessus de la surface de la cornée [101]. Malgré la présence d'un système de lubrification de haute qualité, ce phénomène est une source de stress par cisaillement à la surface oculaire. On suppose qu'il joue un rôle dans la desquamation de l'épithélium, dans la coloration ponctuée de l'épithélium observée à la surface oculaire dans l'œil normal, et dans le renforcement de la coloration ponctuée de l'épithélium dans le SSO. De plus, comme indiqué, il concourt à d'autres signes cliniques du SSO comme l'épithéliopathie de la conjonctive palpébrale, les LIPCOF et la KCLS, chacune de ces pathologies pouvant survenir, dans une moindre mesure, en l'absence de SSO.

#### 4.14. Desquamation épithéliale

Le scénario suivant, se référant à la cornée, peut être proposé pour la desquamation des cellules épithéliales. On suppose que le processus est identique pour la conjonctive [348]. Les cellules épithéliales sont issues de la division des cellules souches au niveau du limbe cornéen et elles se multiplient par division de cellules amplificatrices transitoires, à la périphérie [349]. Les cellules nouvellement formées subissent une différenciation terminale lors de leur migration centripète vers la surface et après une période de résidence, elles subissent un processus qui aboutit à leur desquamation, qui peut être précédée par une apoptose [350]. La desquamation épithéliale implique la désolidarisation des cellules de la couche 1 à partir des cellules voisines avec une perte des jonctions, dont les jonctions serrées et les jonctions d'ancrage, et la dissolution du glycocalyx apical. À un certain moment, l'adhésion aux cellules environnantes étant perdue, la cellule vouée à la desquamation est facilement délogée par des forces de frottement. Elle est remplacée par une cellule plus jeune, déjà équipée d'un glycocalyx arrivé à maturité, qui est rapidement intégrée aux cellules avoisinantes par formation de jonctions serrées, restaurant ainsi l'intégrité fonctionnelle de la surface. C'est le processus qui explique, de la manière la plus plausible, l'apparition rare de coloration ponctuée de l'épithélium dans l'œil normal.

#### 4.14.1. Coloration ponctuée physiologique de l'épithélium

Le sujet de la coloration ponctuée de l'épithélium a été récemment examiné [348]. Un faible taux de coloration ponctuée de l'épithélium est un résultat régulièrement observé sur la cornée et la conjonctive normales après une instillation de colorants comme la fluorescéine, le vert de lissamine et le rose Bengale et peut être considéré comme un phénomène physiologique. Sur la base des rapports trouvés dans la littérature, ce phénomène survient à une fréquence de 4 à 78 % [351], variant en fonction des méthodes d'évaluation, en particulier en fonction du volume et de la concentration de colorant instillé et de la période d'observation. Le nombre de points de coloration augmente au cours du temps. La coloration ponctuée de l'épithélium sur la cornée et la conjonctive, avec une caractéristique horizontale, un motif inter-palpébral, est un élément diagnostique du SSO.

459

Chez les sujets normaux, un certain pourcentage de cornées présente un faible taux de coloration ponctuée immédiatement après l'instillation de la fluorescéine [351 - 356]. Un grade de coloration à la fluorescéine « cliniquement significatif » a été rapporté chez environ 12 % des porteurs de lentilles de contact [357 - 359], mais le chiffre augmente si on ignore le terme « cliniquement significatif » - p. ex. il passe de 37 % à 58 %, dans l'étude de Korb [353]. De la même façon, dans une étude réalisée chez des sujets normaux (âge médian : 22 ans ; fourchette : 18 à 50 ans) après une instillation de fluorescéine (Fluoret<sup>®</sup>), 79 % des sujets présentaient un certain taux de coloration de la cornée. Un nombre moins important de données est disponible pour la conjonctive.

Norn a rapporté la fréquence de coloration ponctuée de l'épithélium dans des cornées normales, avec une lecture réalisée 1 à 2 min après l'instillation de 10  $\mu$ l de fluorescéine à 0,125 %. Une coloration ponctuée était présente chez 4 % des sujets âgés de moins de 40 ans, taux augmentant à 20 % après 50 ans, avec ensuite stabilisation de la fréquence. La fréquence moyenne pour le groupe global (n = 411 cornées) était de 17 % [360]. De la même façon, le nombre de points par cornée augmentait avec l'âge, bien que chez la plupart des sujets, le nombre de points par cornée était faible - seul 1 % des sujets présentant plus de 100 points par cornée, comparé à 35 % avec plus de 1 000 points de colorant chez les patients atteints d'un SSO (Tableau 4).

Globalement, la prévalence de la coloration et la fréquence des points augmentent avec la concentration du colorant [360], avec le laps de temps suivant l'instillation des gouttes (Korb et Korb 1970) et avec l'âge des sujets [360, 361]. Caffery et Josephson ont montré que le profil régional de coloration de la cornée était propre au sujet, identique dans les deux yeux, et fait important, qu'il variait d'un jour à l'autre [356], ce qui a été confirmé par Schwallie et al. [362] Ils ont conclu que la variation pouvait être liée au renouvellement naturel de l'épithélium.

L'apparition physiologique de la coloration de la cornée et de la conjonctive suggère que dans des essais cliniques, par exemple des essais de traitement pour le SSO, « zéro coloration » au niveau de la cornée n'est pas un critère raisonnable pour définir la récupération d'une cornée totalement saine. La coloration de l'épithélium normal cornéen dépendant du temps et des concentrations instillées, souligne également la nécessité de standardiser les techniques habituelles de coloration pour évaluer les lésions de la surface oculaire.

## 4.14.2. Mécanisme de la coloration ponctuée de l'épithélium dans les yeux normaux et dans les yeux secs

Le mécanisme qui définit la coloration ponctuée de l'épithélium a été controversé pendant plus d'un demi-siècle et a été traité dans plusieurs revues récentes [79]. Il semble qu'il n'existe pas de preuve directe que les points de colorant représentent des amas de colorant situés dans les espaces laissés par les cellules desquamées, donc le terme d'érosion épithéliale ponctuée n'est pas approprié [363 - 365]. Au contraire, il semble que chaque point de colorant représente l'absorption du colorant dans une cellule épithéliale de la surface.

## 4.14.3. Coloration de l'œil normal

Des cellules épithéliales sont desquamées chaque jour de la surface oculaire et environ 75 % des cellules recueillies sont d'origine cornéenne [366]. Les cellules sont desquamées le jour, le nombre de cellules desquamées étant le plus élevé le matin et en dernière partie de la journée [367]. Environ 23 % sont des cellules fantômes, sans noyau, considérées comme étant au dernier stade de différenciation cellulaire [368, 369]. Cela est conforme à une étude antérieure montrant la présence à la fois de cellules non viables (calcéine-positives uniquement) et de cellules non viables (éthidium-positives uniquement), ainsi que d'un type de cellule intermédiaire qui est coloré par la calcéine et l'éthidium [367].

La majeure partie des cellules épithéliales de la couche 1 n'absorbent pas de colorant, alors que les cellules épithéliales desquamées, piégées dans le filet de mucus au niveau du fornix, sont colorées par le rose Bengale [203], tout comme les cellules épithéliales cornéennes humaines immatures du limbe mises en culture [370, 371]. De la même façon, des cellules épithéliales cornéennes de lapin mises en culture absorbent avidement la fluorescéine [372, 373]. Argueso et al. ont résolu ce problème en démontrant que la suppression de l'entrée du rose Bengale dans les cellules épithéliales de surface dans l'œil intact, dépend de la présence d'un glycocalyx mature exprimant les mucines MUC1 et MUC16, réticulées par la galectine-3 [128, 134, 148]. Le glycocalyx mature forme une barrière empêchant l'entrée du colorant à travers la membrane des cellules épithéliales de la couche 1 alors que l'entrée dans l'espace paracellulaire est limitée par les jonctions serrées, intercellulaires. Bandamwar et al. [350, 374] ont présenté des preuves indiquant que les cellules colorées sont celles qui subissent une apoptose lors de la préparation de leur desquamation. De telles cellules possèdent une couche de glycocalyx défectueuse, qui est perméable aux colorants pour usage clinique. Une fois desquamées, toutes les cellules épithéliales sont revêtues de façon partielle par le glycocalyx et donc colorées facilement.

L'hypothèse qui est avancée est que la perméabilité d'une cellule qui est en cours de préparation pour la desquamation, augmente au cours du temps, à cause des modifications chimiques et structurales de son glycocalyx, si bien que ces cellules qui sont sur le point d'être desquamées, absorbent le colorant presque immédiatement alors que celles qui sont à un stade plus précoce de la préparation, absorbent le colorant plus lentement. Il semblerait que ce soit la base de l'effet de la concentration du colorant ou de la période d'observation sur la fréquence des points de coloration physiologique.

#### 5. La pathologie du syndrome sec oculaire

Ces remarques préliminaires sont destinées à fournir des armes au lecteur pour qu'il comprenne les événements responsables des différentes formes de SSO.

#### 5.1. Introduction

Le rapport DEWS de la TFOS [1] a confirmé que l'hyperosmolarité des larmes, ainsi que l'instabilité du film lacrymal, étaient les éléments moteurs essentiels du SSO. Cela permet de définir deux sous-types majeurs, l'EDE, dans lequel l'hyperosmolarité des larmes est le résultat d'une évaporation

excessive du film lacrymal en présence d'une fonction lacrymale normale et l'ADDE, dans lequel l'hyperosmolarité est due à une diminution de la sécrétion lacrymale en présence d'un taux normal d'évaporation des larmes (Tableau 5). Le déficit en lipides du film lacrymal qui accompagne le DGM est invoqué comme étant la cause typique de l'EDE et la réduction de la sécrétion lacrymale due à une lésion des glandes lacrymales dans le SSO lié à l'âge fournit un exemple typique d'ADDE. Il a été admis que ces sous-types de SSO pouvaient coexister et c'est le cas dans le syndrome de Sjögren dans lequel le déficit en larmes coexiste fréquemment avec un DGM [375, 376, 1201].

| lableau 4 | Tableau | 4 |
|-----------|---------|---|
|-----------|---------|---|

| Points de coloration micro | oponctuée par cornée a | près instillation de fluorescéine. |
|----------------------------|------------------------|------------------------------------|
|----------------------------|------------------------|------------------------------------|

| Points par cornée | Pourcentage avec<br>fluorescéine à 0,125 % | Pourcentage avec<br>fluorescéine à 1,0 % |
|-------------------|--|--|
| Zéro              | 83   | 27                                       |
| 1 - 4             | 9  | 16                                       |
| 5 - 9             | 4  | 2  |
| 10 - 25           | 3  | 4  |
| 25 - 99           | 1/2  | 0  |
| 100 - 999         | 1  | 16                                       |
| $\geq 1 \ 000$    | 0  | 35                                       |

Pourcentage de cornées normales présentant un nombre donné de points de coloration microponctuée par cornée après une instillation de 10 ml de fluorescéine à 0,125 % ou à 1,0 % (en combinaison avec du rose Bengale à 1 %) (n = 411, incluant des paires d'yeux). La lecture de la coloration a été réalisée plus de 1 à 2 min après l'instillation des colorants (données extraites des références 348, 360).

Dans toutes les formes de conjonctivite cicatricielle, un SSO peut également être secondaire à un déficit en larmes, un déficit en lipides lacrymaux et à une perte de la mouillabilité de la surface oculaire.

D'autres formes de SSO hybride peuvent également être envisagées, dans lesquelles une maladie organique d'un type peut être associée à une forme fonctionnelle de SSO d'un autre type [207]. Par exemple dans l'EDE sévère, une perte de la sensibilité cornéenne pourrait éliminer l'action compensatrice de sécrétion lacrymale et induire un déficit aqueux fonctionnel, secondaire. Ou dans l'ADDE, une diminution sévère de l'épaisseur du film lacrymal pourrait perturber la diffusion de la TFLL et déclencher une EDE fonctionnelle, secondaire. Autre fait important, on peut constater que, dans toute forme de SSO, lorsque la rupture du film lacrymal survient dans l'intervalle entre les clignements, un autre élément d'évaporation s'ajoute à la sécheresse oculaire, indépendamment de la cause initiale. Une conséquence de ce phénomène est qu'une sécheresse oculaire qui est provoquée par un déficit en larmes se transforme au cours de son évolution en ADDE + EDE. Il s'ensuit que, lorsque des comparaisons de taux d'évaporation des larmes sont faites entre des formes de SSO classiquement définies comme étant des ADDE et EDE, l'IPO doit être pris en compte. Ceci a également des implications dans le traitement et dans la sélection et l'analyse des sous-groupes dans les essais cliniques. Ce sous-comité recommande que les termes EDE et ADDE soient retenus pour décrire le point de départ d'une sécheresse oculaire, mais il faut noter que, avec l'évolution, toute forme de SSO peut revêtir d'autres caractéristiques liées à l'évaporation.

Il faut garder à l'esprit que, à cet égard, toutes les formes de SSO

sont liées à l'évaporation, puisque sans évaporation, l'hyperosmolarité du film lacrymal ne peut apparaître. Par conséquent, l'environnement et le comportement personnel sont des éléments contribuant à l'hyperosmolarité de la surface oculaire, notamment des facteurs externes comme l'humidité ambiante, la température et la vitesse du vent, et des facteurs personnels tels que la fréquence des clignements et la taille de la fente palpébrale, la position du regard et l'influence des traitements systémiques sur la sécrétion des larmes. Le sous-comité a abordé la question du terme « sécheresse oculaire liée à une hyperévaporation » qui serait une meilleure façon pour indiquer le rôle d'une évaporation accrue dans le SSO.

Une contribution majeure du rapport DEWS de la TFOS [1] a été l'affirmation que chaque type de sécheresse oculaire, même amorcé, suit une voie commune irrévocable dans laquelle l'hyperosmolarité des larmes et une chaîne d'événements inflammatoires créent un cercle vicieux qui perpétue l'état de SSO [377]. Selon cette approche, *pour n'importe quelle étiologie, il existera un ou plusieurs points d'entrée* dans le cercle vicieux. Le concept de cercle vicieux est illustré dans la (Fig. 5) et est développé dans le texte qui suit.

#### 5.2. Le cercle vicieux de la sécheresse oculaire

Dans le modèle le plus simple de SSO, avec comme point de départ une hyperosmolarité des larmes, le processus pathologique se propage par une chaîne d'événements qui entraîne des lésions de la surface oculaire (Fig. 5). Initialement, cette situation déclenche des symptômes et des réponses compensatoires, mais elle génère également des réponses inflammatoires qui finalement aboutissent à des lésions chroniques de la surface oculaire et à une maladie auto-entretenue [377].

Cela peut être résumé de la façon suivante :

Comme indiqué précédemment, une hyperosmolarité lacrymale stimule une cascade d'événements dans les cellules épithéliales de la surface oculaire, impliquant des MAP kinases et les voies de signalisation NFkB [311] et la production de cytokines inflammatoires (interleukine-1 [IL-1a; IL-1β]; facteur de nécrose tumorale-a[TNF-a]) et protéases, comme la MMP-9 [378]. Celles-ci activent et recrutent des cellules inflammatoires à la surface oculaire qui deviennent une source supplémentaire de médiateurs inflammatoires [379]. Ces médiateurs, en agissant avec l'hyperosmolatité elle-même, entraînent une réduction de l'expression des mucines du glycocalyx, la mort par apoptose des cellules épithéliales de la surface [380] et la perte des cellules caliciformes. L'hyperosmolarité provoque également la mort des cellules épithéliales de la cornée par des processus autres que l'apoptose [62]. La perte des cellules caliciformes est une caractéristique de toutes les formes de SSO [381, 382], reflétée par des taux de MUC5AC réduits dans les larmes [383, 384]. Une modification de l'expression des mucines du glycocalyx est une source probable de coloration de la surface oculaire dans le SSO et en compromettant l'humidification de la surface oculaire, entraîne une rupture précoce du film lacrymal. Ce phénomène amplifie ou initie l'hyperosmolarité de la surface oculaire, qui complète le cercle vicieux et crée le mécanisme qui perpétue la maladie.

Baudoin et al. ont souligné que le cercle vicieux offre *des points d'entrée* pour toutes les causes de SSO [385] ; il n'est pas nécessaire que l'hyperosmolarité soit le point de départ. Par conséquent, la Translated into French by Allergan

chaîne d'événements conduisant à l'instabilité du film lacrymal peut être initiée par plusieurs troubles différents, comme une inflammation de la surface oculaire due à une maladie allergique oculaire, une toxicité due à une utilisation locale de conservateurs et une perte des cellules caliciformes conjonctivales ou une altération de l'expression des mucines, dues à une xérophtalmie.

## 5.3. Événements compensatoires dans la sécheresse oculaire

Il découle de notre connaissance actuelle du SSO que l'exposition de la surface oculaire à un stress de dessiccation crée une réponse de sécrétion lacrymale, compensatoire, par l'intermédiaire de l'Unité fonctionnelle lacrymale qui tend à compenser une augmentation de l'osmolarité lacrymale et à ralentir l'évolution de la maladie. Comme résumé dans le rapport de la sous-commission Douleur et sensation, une hyperosmolarité des larmes et un refroidissement de la surface peuvent entraîner ce phénomène. Les fibres de la cornée impliquées dans la sensibilité au froid sont stimulées par l'hyperosmolarité et pourraient augmenter l'action sécrétoire vis-à-vis de la glande lacrymale et entraîner une augmentation de la fréquence des clignements. Un refroidissement par évaporation dans l'EDE ou en relation avec une rupture précoce du film lacrymal [279, 386] pourrait s'ajouter à cette action d'origine sensorielle. La découverte d'un seuil réduit de stimulation sensorielle chez certains patients atteints d'un SSO [387], pourrait amplifier ces réponses. D'autres auteurs ont rapporté une diminution de la sensibilité cornéenne dans le SSO [388, 389], qui peut laisser entendre que, lorsque la gravité du SSO augmente, la sensation cornéenne peut être altérée. Dans cette perspective, un certain nombre d'études ont rapporté une réduction de la densité du faisceau de fibres nerveuses sous-épithélial dans le SSO [390]. Une telle séquence pourrait avoir un impact défavorable sur les réponses compensatoires et pourrait contribuer aux disparités existant entre l'intensité des symptômes et les signes objectifs du SSO. Cependant, cette possibilité, qui serait importante pour notre compréhension de l'évolution du SSO, n'a pas été abordée dans les études à long terme.

## 5.4. Symptômes

Toute maladie symptomatique passe par une phase subclinique au cours de laquelle les signes de la maladie ne sont pas flagrants et le patient est asymptomatique. Le SSO n'est pas une exception. (voir rapport du sous-comité Méthodologie diagnostique) Mais le fardeau du SSO pour le patient est lié aux symptômes et désormais leurs causes sont mieux comprises. Le SSO affecte à la fois la vision et le confort de l'œil. Des sources potentielles de symptômes du SSO sont présentées dans le Tableau 6.

Il existe des éléments de preuve pour corroborer le rôle direct de l'hypersomolarité comme une source de la gêne oculaire dans le SSO. Comme indiqué, l'instillation de gouttes hyperosmolaires provoque une douleur dont l'intensité est liée au niveau d'hyperosmolarité, mais à des taux bien plus élevés que ceux détectés dans des échantillons de larmes du ménisque chez des patients atteints d'un SSO [276]. Des réflexions issues d'une modélisation ont suggéré que les niveaux d'hyperosmolarité générés au niveau du site de rupture du film lacrymal sont bien plus élevés que ceux observés dans le ménisque lacrymal [279]. Il

Tab

semble aussi que l'hyperosmolarité des larmes soit initiée lorsque le film lacrymal s'amincit, et est amplifiée au moment de la rupture du film lacrymal [391]. En outre, certains de ces médiateurs inflammatoires, qui ont été découverts dans les larmes et à la surface oculaire dans le SSO, sont connus pour être des composés algésiques, notamment divers prostanoïdes, cytokines et neurokines (voir rapport du sous-comité Douleur et sensation pour obtenir des informations plus détaillées). Il a été suggéré que la perte de la lubrification entre le globe et les paupières dans le SSO était une cause des symptômes liés au frottement, dont la réduction du volume lacrymal dans l'ADDE, la perte de mucines formant des gels sécrétées par les cellules caliciformes, la dégradation des mucines du glycocalyx [218] et la perte du lubrifiant limite, la lubricine [82]. La kératite filamenteuse est une source particulière de douleur, attribuée au déplacement de filaments sur les terminaisons nociceptives à la base du filament au cours du clignement. Un processus similaire peut être responsable des symptômes de gêne associés aux LIPCOF [343]. On suppose que la douleur associée à l'épithéliopathie de la conjonctive palpébrale serait due à une hypersensibilité au niveau de la région affectée de la zone de frottement de la paupière et de la région de la kératopathie. Dans l'œil sain, cette zone du bord de la paupière possède une sensibilité mécanique identique à celle de la cornée centrale [250].

Tableau 5

| Causes du syndrome sec oculaire.  |
|---|
| YEUX SECS AQUO-DÉFICIENTS (ADDE)  |
| Yeux secs liés au syndrome de Sjögren (SSDE)                            |
| <ul> <li>associés à des maladies systémiques</li> </ul>                 |
| Polyarthrite rhumatoïde   |
| Périartérite noueuse  |
| Lupus érythémateux disséminé  |
| Granulomatose de Wegener  |
| Sclérodermie généralisée  |
| Cirrhose biliaire primitive   |
| Connectivite mixte  |
| Yeux secs non-liés au syndrome de Sjögren (NSDE)                        |
| Insuffisance des glandes lacrymales d'origine intrinsèque               |
| Ablation des glandes lacrymales   |
| Alacrymie congénitale   |
| Syndrome triple A   |
| Yeux secs ADDE liés à l'âge   |
| Infiltration inflammatoire et autre infiltration des glandes lacrymales |
| Sarcoïdose  |
| Lymphome  |
| Infection virale  |
| Lésions dues aux radiations   |
| Obstruction des glandes lacrymales                                      |
| Conjonctivite cicatricielle   |
| Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)                                 |
| Syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell                           |
| Pemphigoïde des membranes muqueuses                                     |
| Pemphigoïde cicatricielle   |
| Pemphigus   |
| Trachome  |
| Lésion d'origine chimique   |
| État d'hyposécrétion - Insuffisance de l'unité fonctionnelle lacrymale  |
| Blocage de la voie afférente réflexe                                    |
| Anesthésie locale   |
| Lésion du trijumeau   |
| Chirurgie réfractive  |
| Kératite neurotrophique   |
| Blocage des neurones sécrétomoteurs                                     |
| Lésion du parasympathique   |
| Inhibition pharmacologique  |
| Blocage combiné des fibres afférentes et efférentes                     |

| Translated into French by | Allergan |
|---------------------------|----------|
|---------------------------|----------|

| Dysautonomie familiale   |
|--|
| Autres troubles  |
| Syndrome de Meige  |
| Diabète  |
| Pseudo-exfoliation   |
| ableau 5 (suite )  |
| YEUX SECS PAR ÉVAPORATION  |
| Maladies des glandes de Meibomius                                |
| Liées à la paupière  |
| Dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM)                 |
| Primaire   |
| Séborrhée meibomienne  |
| DGM par obstructrion   |
| Cicatricielle/non cicatricielle                                  |
| Secondaire à une maladie locale                                  |
| Blépharite antérieure  |
| Inflammation de la surface oculaire                              |
| Port des lentilles de contact                                    |
| Secondaire à des dermatoses systémiques                          |
| Rosacée  |
| Dermatite séborrhéique ;   |
| Dermatite atopique   |
| Ichtyose ;   |
| Psoriasis  |
| Secondaire à une exposition chimique                             |
| Acide 13-cis-rétinoïde   |
| Biphénols polychlorés  |
| Anti-androgènes  |
| Maladies des glandes de Meibomius d'origine génétique            |
| Agénésie meibomienne et distichiasis                             |
| Dysplasie ectodermique anhidrotique                              |
| Syndrome d'ectrodactylie   |
| Épidermolyse bulleuse  |
| Ichtyose folliculaire  |
| Syndrome de Turner ;   |
| Troubles liés à la fente palpébrale, la congruence, la dynamique |
| Liés aux clignements   |
| Maladie de Parkinson   |
| Yeux secs par évaporation liés à la surface oculaire             |
| Allergies oculaires  |
| Déficit en vitamine A  |
| Yeux secs dus à un temps de rupture court                        |
| Maladie iatrogène  |

Par conséquent, une hyperosmolarité lacrymale n'est qu'une des sources potentielles de gêne dans le SSO, autre raison du fait que les niveaux d'osmolarité des larmes mesurés chez les patients atteints de SSO présentant une douleur chronique peuvent ne pas toujours être significativement différents de l'osmolarité observée chez des patients asymptomatiques [392].

L'hypersensibilité (seuil inférieur de tolérance à la stimulation) des nerfs de la cornée chez les patients atteints d'un SSO peut aussi expliquer la survenue d'une gêne oculaire à des niveaux inférieurs d'osmolarité lacrymale, due à une exposition des terminaisons nerveuses de la cornée avec perte de la barrière épithéliale [267, 387, 393].

Il a été démontré qu'une instillation de gouttes hyperosmolaires dans les limites de l'osmolarité observée chez les patients atteints d'un SSO, augmentait la sensibilité des neurones nociceptifs spécifiques du froid et induisait des signes de SSO dans un modèle chez le rat. Dans ce modèle chez le rat, ces nocicepteurs, qui normalement requièrent un refroidissement de plus de 2 °C, ont été activés par un refroidissement inférieur à 1 °C de la surface de la cornée lorsqu'elle était pré-traitée par des solutions hyperosmolaires [394]. Ce phénomène peut expliquer la gêne induite par un refroidissement et la douleur rapportée par les patients atteints d'un SSO. Une activation des canaux TRPM8 ou le contrôle des canaux potassiques voltage-dépendants (Kv1.1) peut

être impliqué dans ce processus [395]. Il est bien connu que ces deux types de canaux sont des détecteurs de froid qui peuvent être régulés par un stimulus hyperosmolaire [396].

#### 5.5. Les cibles oculaires du syndrome sec oculaire

Quelque soit l'origine de l'initiation du SSO, ses conséquences cliniques à la surface oculaire sont indépendantes de l'étiologie. Celles-ci peuvent inclure : épithéliopathie ponctuée, kératite filamenteuse, kératite limbique supérieure, perte des cellules caliciformes, modification du glycocalyx épithélial, LIPCOF, modifications de la ligne de Marx et DGM lui-même (Tableau 7). Ces conséquences sont abordées ci-dessous :

## 5.5.1. La cornée

5.5.1.1. Épithéliopathie et coloration ponctuées dans le syndrome sec oculaire. Des faits suggèrent que des influences nocives à la surface oculaire dans le SSO entraînent une augmentation de la mort des cellules épithéliales (p. ex. apoptose) et une augmentation de la desquamation et du renouvellement des cellules épithéliales. Il est probable qu'une augmentation des frottements contribue à l'augmentation de la desquamation. Aucune mesure formelle de l'augmentation de la desquamation ou du renouvellement n'a été réalisée dans le SSO et cette analyse serait utile.

Tabery a montré que la coloration ponctuée de l'épithélium cornéen dans le SSO pouvait être expliquée par l'absorption du colorant directement dans les cellules épithéliales individuelles et que la fluorescéine était absorbée dans les mêmes cellules que celles absorbant le rose Bengale [397, 398]. Plusieurs études suggèrent que les cellules colorées sur la cornée et la conjonctive ont un glycocalyx défectueux, notamment un déficit en MUC 16, [399 - 401] et dans la kératopathie bulleuse, aussi, une exfoliation superficielle, et la coloration est associée à des brèches dans la MUC16 [402]. Komuro et al. ont découvert, chez des patients atteints d'une kératoconjonctivite limbique supérieure, que les zones de la conjonctive présentant une coloration positive avec le rose Bengale, n'exprimaient pas la galectine-3, alors que dans les régions saines non colorées par le rose Bengale, l'expression de la galectine-3 était normale [403].

La coloration des cellules épithéliales cornéennes, individuelles, de la couche 1, dans les états de SSO, est de ce fait attribuée à la diffusion du colorant à travers le glycocalyx défectueux des cellules apoptotiques, avant la desquamation. La coloration de petits amas de cellules de la surface peut être expliquée de la même manière, mais une autre possibilité est que le colorant pénètre dans l'espace paracellulaire autour d'une cellule sur le point d'être desquamée, à travers une jonction serrée défectueuse et se propage dans des cellules avoisinantes à travers leurs membranes plasmiques, c.-à-d. par diffusion transmembranaire [79]. La diffusion intercellulaire du colorant entre les cellules avoisinantes par les jonctions communicantes est moins probable dans l'épithélium superficiel puisque celles-ci sont absentes dans la couche 1 de la cornée chez l'homme et que les connexions sont limitées dans la deuxième couche [404]. Une autre conception a été formulée [363].

5.5.1.2. Le profil de coloration dans la sécheresse oculaire. La coloration de l'épithélium de la cornée et de la conjonctive exposées dans le SSO présente une distribution caractéristique horizontale, inter-Translated into French by Allergan palpébrale, qui a une valeur diagnostique (Fig. 6). On s'intéresse depuis longtemps à son origine, en particulier par rapport aux « points chauds » hyperosmolaires générés dans l'intervalle entre les clignements. McMonnies [405], et autres [406] ont souligné le rôle d'un clignement partiel dans l'allongement de la période d'exposition de la partie inférieure du globe au stress de dessiccation, en mettant l'accent sur le fait que la période d'exposition serait un multiple du nombre de clignements partiels qui surviennent au cours d'une séquence. Les clignements partiels sont fréquents, à la fois chez les sujets normaux et dans la sécheresse oculaire. Un chiffre de 22 % maximum a été rapporté dans une étude réalisée sur des yeux normaux [407] et peut constituer de 20 % à plus de 50 % de tous les clignements [408 -410]. Jansen et al. ont noté que, chez les sujets occupés à des tâches nécessitant un haut niveau de concentration visuelle, le nombre de clignements incomplets ainsi que l'intervalle entre les clignements augmentaient [290].

La région d'amincissement induite par le ménisque (Meniscus induced thinning, MIT), correspondant à la position de la « ligne noire » dans le film lacrymal coloré par la fluorescéine, est censée être également un site d'hyperosmolarité des larmes dans l'intervalle entre les clignements [163, 411]. Cependant, le risque de lésion hyperosmolaire au niveau de l'épithélium cornéen et conjonctival sous-jacent, dû au MIT, est réduit au minimum par les mouvements oculaires, en particulier dans le plan vertical, qui peuvent répartir l'effet sur une zone plus large et réduire sa nocivité. Néanmoins, comme McMonnies l'a signalé, « cela peut ne pas être le cas lorsqu'un individu lit, regarde la télévision, ou fait une activité similaire, quand les mouvements verticaux sont limités et une localisation plus stable de la zone de MIT est maintenue sur la surface oculaire. La stabilité de sa localisation est probablement associée à un risque accru d'épithéliopathie liée l'hyperosmolarité » [405]. Cet effet sera amplifié dans des situations où il existe une sévère restriction des mouvements oculaires, comme une paralysie supranucléaire progressive [412], une ophtalmoplégie externe progressive [413] et une exophtalmie endocrinienne [414].

De plus, il a été rapporté chez des sujets normaux que, après de courtes périodes de regard vertical, des bandes de MIT sont imprimées sur la cornée et persistent au cours de l'intervalle entre les clignements. Elles peuvent être accompagnées par une rupture secondaire du fil lacrymal en dessous [197]. Ces zones d'amincissement représentent des régions d'éventuelles lésions hyperosmolaires et donc une source de coloration accrue.

Les réflexions ci-dessus résument les facteurs qui pourraient diriger un stress par dessiccation vers la partie inférieure du globe oculaire exposé dans n'importe quel œil. Ces influences seront amplifiées dans des conditions environnementales qui augmentent le stress par dessiccation et seront plus importantes dans les états de SSO dans lesquels la rupture précoce du film lacrymal déterminera la localisation des « points chauds » d'hyperosmolarité régionaux. Elles semblent offrir une explication raisonnable pour l'aspect et la distribution de l'épithéliopathie ponctuée dans le SSO.

5.5.1.3. Kératite filamenteuse. La kératite filamenteuse décrit un état où des filaments solitaires ou groupés, généralement d'une longueur supérieure à 2 mm, provenant de l'épithélium cornéen, sont présents dans le film lacrymal. Ils apparaissent rarement sur la conjonctive. Elle est associée à des maladies de la surface oculaire comme SSO, KCLS, conjonctivite virale, érosion récurrente de la cornée, kératite neuroparalytique, post-greffe de cornée, chirurgie de la cataracte, traumatisme oculaire et ptosis. Dans le ptosis et la KCLS, les filaments sont généralement localisés sous la paupière supérieure ; sinon, dans les cas où il existe un déficit aqueux sévère, la localisation est inter-palpébrale.

Les filaments cornéens sont particulièrement bien colorés par le rose Bengale et le vert de lissamine. À l'aide de l'immunohistochimie, Tanioka et al. ont montré qu'ils étaient formés d'un noyau épithélial torsadé, entouré par des mucines sécrétoires (MUC5AC) et des mucines associées aux membranes (MUC16), des cellules inflammatoires, et des cellules épithéliales conjonctivales ; ils en ont conclu que les filaments étaient tissés par l'effet de frottement accru au cours du clignement [415]. Une résistance de frottement sur les filaments au cours du clignement provoque une douleur oculaire, irréductible et une sensation de corps étrangers [416]. Bien que les filaments puissent être retirés manuellement après instillation d'un anesthésique local, une récidive est fréquente.

5.5.1.4. Kératoconjonctivite limbique supérieure. La KCLS [417] est une maladie inflammatoire chronique, bilatérale, touchant la conjonctive bulbaire supérieure, le limbe supérieur et la cornée adjacente. Elle peut être responsable d'une gêne invalidante. Généralement, une tache d'hyperhémie ou d'inflammation conjonctivale pré-limbique sévère est accompagnée d'un amincissement du limbe, d'une kératopathie ponctuée, d'une kératite filamenteuse et d'une réaction papillaire dans la conjonctive tarsale supérieure. Il peut exister une différence entre le niveau de la douleur ressentie et la gravité des signes cliniques et le diagnostic peut ne pas être fait si la coloration par le vert de lissamine n'est pas réalisée dans le bilan clinique d'une gêne oculaire non expliquée. La coloration par la fluorescéine est moins visible sauf si une combinaison de filtres adaptés est utilisée [74].

Sur le plan histologique, une métaplasie squameuse, un amincissement de l'épithélium avec une diminution du rapport noyau/cytoplasme, et une disparition des cellules caliciformes est rapportée dans la KCLS [417]. 25 % des cas de KCLS sont associés à un SSO [418] et environ 30 % à une maladie thyroïdienne [419], il est donc important d'étudier le statut hormonal et des autoanticorps. Il existe aussi une association avec un conjonctivochalasis touchant la conjonctive bulbaire supérieure [420, 421].

Dans la KCLS, il a été rapporté que l'inflammation chronique pouvait être liée au clignement et au mouvement des yeux [418] et l'association d'une KCLS avec un conjonctivochalasis bulbaire supérieur confirme fortement qu'un traumatisme récidivant par frottement est un facteur déclenchant, en particulier puisqu'une intervention chirurgicale axée sur l'amincissement de la conjonctive à cet endroit est très efficace [421, 422]. De la même façon, dans l'exophtalmie endocrinienne, une augmentation de la pression de la paupière supérieure contre le globe oculaire peut être invoquée comme mécanisme déclenchant la KCLS dans une pathologie thyroïdienne avec exophtalmie.

#### 5.5.2. Conjonctive

Bien qu'une perte des cellules caliciformes épithéliales et une diminution de la concentration de MUC5AC dans les larmes soient Translated into French by Allergan généralement acceptées comme étant des caractéristiques de toutes les formes de SSO, des rapports de modifications des mucines transmembranaires sont moins systématiques [423]. Ceci est dû en partie à des différences de méthodologie, par exemple utilisant l'immunohistochimie pour détecter les protéines du noyau des mucines, d'une part, ou le motif de glycosylation des mucines, d'autre part. Il est difficile de déterminer quel taux d'altération des glycanes est suffisant pour rompre la barrière de perméabilité du glycocalyx [154]. Une perte d'une glycoprotéine mucine-like (probablement MUC16) à partir de cellules épithéliales conjonctivales de surface, kératinisées, a été rapportée dans la KCLS [424].

5.5.2.1. Modifications des mucines du glycocalyx épithélial. Il existe des preuves de l'altération de l'expression ou de la glycosylation des mucines transmembranaires dans le SSO. Dans une étude immunohistochimique, l'expression des mucines membranaires de l'épithélium de la muqueuse conjonctivale était diminuée chez les patients atteints d'un syndrome de Sjögren [401]. Plus récemment, Shimazaki-De et al. ont rapporté une expression réduite de l'ARNm de la MUC16 dans la conjonctive de patients atteints d'un SSO [425]. De la même façon, une immunoréactivité de surface à la MUC-1 semble être réduite dans l'épithélium dans le syndrome de Sjögren, suggérant une perturbation de la différenciation normale de l'épithélium [426], et Corrales et al. ont mis en évidence une expression significativement diminuée de l'ARNm des MUC1, MUC2, MUC4 et MUC5AC chez les patients atteints d'ADDE [427].

Au contraire, il a été démontré que la densité des cellules positives pour KL6, un anticorps monoclonal dirigé contre un épitope sialylé de MUC1, était significativement augmentée chez les patients atteints d'un SSO comparée à celle de sujets normaux [428]. De plus, dans le SSO du syndrome de Sjögren, l'ARNm et les protéines de MUC16 et MUC1 étaient augmentés par rapport aux sujets normaux [429]. Il est nécessaire d'élucider l'origine de ces résultats contradictoires.

Gipson et al. [430] ont démontré une augmentation des ARNm de MUC1 et MUC16 et de l'expression des protéines cellulaires dans des échantillons d'empreintes cytologiques obtenues chez des femmes ménopausées par rapport à des sujets normaux. Au contraire, Srinivasan et al. [431], ont découvert que l'expression de l'ARNm de MUC16 était significativement réduite chez les femmes ménopausées présentant des symptômes modérés à sévères selon l'Indice de maladie de la surface oculaire (Ocular Surface Disease Index, OSDI), et que l'expression de l'ARNm de MUC1 n'était pas été modifiée par rapport à celle de patients asymptomatiques.

Dans le SSO, certaines modifications de la glycosylation des mucines ont été étudiées. Garcher et al. ont montré une diminution des chaînes syalilées des mucines exprimées dans des échantillons d'empreinte cytologique provenant de patients atteints d'un SSO et de porteurs de LC et chez des patients atteints d'un glaucome traité par des  $\beta$ -bloquants [432]. En général, les glycosyltransférases sont des enzymes responsables de l'initiation et de l'élongation des chaînes de glycanes attachées au squelette de la protéine. Dans les mucines, l'addition enzymatique de *N*-acétyl galactosamine (GalNAc) à des résidus sérine et thréonine par les GalNActransférases (GalNAc-T) est l'étape initiale de la O-glycosylation. Dans la pemphigoïde cicatricielle oculaire (PCO), l'expression conjonctivale des GalNAc-transférases était augmentée chez les patients à un stade précoce de la maladie, ce qui pourrait jouer un rôle dans le maintien de la mouillabilité de l'épithélium. Au contraire, comme il était prévisible, l'expression était nettement réduite au stade de kératinisation conjonctivale [433].

5.5.2.2. Perte des cellules caliciformes. Ralph [434] a souligné que la perte des cellules caliciformes de la conjonctive est une caractéristique de toutes les formes de SSO, et ceci a été confirmé dans des rapports ultérieurs, dans le syndrome de Sjögren (SS), la PCO, les brûlures par des produits alcalins, la kératite due aux radiations, la KCSL, le trachome et après traitement par LASIK [401, 428, 435 - 439]. Conformément à ces données, une diminution de la coloration de la MUC5AC a été observée par immunofluorescence des échantillons d'empreintes dans conjonctivales provenant de patients atteints d'un SSO [440] et l'expression de l'ARNm de la MUC5AC dans la conjonctive était également significativement diminuée dans le SSDE [383, 441], NSDE [427], et chez des patients avec une instabilité du film lacrymal [425]. Il a été rapporté que les taux de protéine MUC5AC étaient diminués dans les échantillons de larmes humaines provenant de patients atteints d'un SSO indéterminé [384] et chez les patients atteints d'un SSDE sévère [383], et également dans le SSO léger des utilisateurs de terminaux à écran de visualisation (TEV) [442]. Versura et al., à l'aide d'une technique Immunogold, a mis en évidence une diminution de l'expression de l'acide sialique, de la N-acétyl-glucosamine et de la N-actyl-galactosamine dans les cellules caliciformes des patients atteints de SSO [443].

5.5.2.3. Plis conjonctivaux parallèles au bord palpébral (Lid Parallel Conjunctival Folds, LIPCOF). Les plis conjonctivaux parallèles au bord palpébral (LIPCOF) sont dus à une redondance de la conjonctive bulbaire et une perte de l'adhésion à l'épisclère qui entraîne la conjonctive dans une série de plis, au-dessus du bord de la paupière inférieure. Il est vraisemblable qu'ils résultent du même mécanisme général, responsable des plis conjonctivaux bulbaires liés à l'âge sur un autre endroit de la surface oculaire (conjonctivochalasis), associés aux frottements du clignement [343]. Les LIPCOF peuvent être identifiés par biomiscropie à lampe à fente et en lumière blanche, le patient regardant droit devant lui en position primaire, et mesurés au niveau du bord de la paupière inférieure à des points situés directement sous chaque limbe nasal et temporal [343]. Plus récemment, une tomographie par cohérence optique a également été utilisée pour quantifier le degré de LIPCOF [444]. En utilisant la biomiscroscopie à lampe à fente habituelle, le nombre de plis conjonctivaux présents au-dessus de la paupière inférieure, est évalué par rapport à la taille du ménisque lacrymal [445]. Les LIPCOF disparaissent quand la paupière inférieure est rétractée puis réapparaissent après quelques clignements lorsque la position de la paupière est rétablie. On pense que les LIPCOF sont dus à une dégradation inflammatoire des fibres élastiques, impliquant vraisemblablement des MMP [446], ou un frottement mécanique ayant une influence sur le flux lymphatique [447]. Leur présence a une bonne valeur positive prédictive pour le SSO [446, 448, 449].

#### 5.5.3. Les paupières

*5.5.3.1. Ligne de Marx et la jonction cutanéo-muqueuse.* La ligne de Marx est un aspect de la coloration de l'épithélium par un colorant Translated into French by Allergan

vital, localisée juste derrière la jonction cutanéo-muqueuse (JCM) du bord de la paupière [36, 76, 104, 341, 450]. (Fig. 7 et 8) Elle peut être observée tout au long de la vie sur les bords des paupières supérieure et inférieure, s'étendant des canthi externes jusqu'aux régions ponctuées. Chez les jeunes, sa largeur n'est que de quelques cellules, mais elle s'élargit avec l'âge [341] et, avec la JCM, augmente de plus en plus irrégulièrement.

À la jonction cutanéo-muqueuse, l'épithélium est modifié, passant d'un épithélium conjonctival *hydrophile*, mouillable à l'eau, *parakératinisé* [40] à *l'épithélium kératinisé*, *hydrophobe* de la peau du bord de la paupière. Le ménisque lacrymal recouvre cet épithélium hydrophile et est fixé à la JCM au niveau de cet apex, marquant sa position. Knop préfère considérer la totalité de cette zone parakératinisée comme la JCM, s'étirant du point où se termine la kératinisation de la peau jusqu'à la bordure postérieure du bord de la paupière, ou « crête » (Fig. 9) [40].



Fig. 5. Le cercle vicieux du syndrome sec oculaire. Le mécanisme fondamental du SSO est l'hyperosmolarité lacrymale, qui est le label de la maladie. Elle endommage la surface oculaire à la fois directement en provoquant une inflammation. Le cycle des événements est présenté au centre de la figure. Deux formes de SSO sont reconnues, l'ADDE et l'EDE. Dans l'ADDE, l'hyperosmolarité des larmes résulte de la diminution de la sécrétion lacrymale, dans des conditions d'évaporation normales de l'œil. Dans l'EDE, l'hyperosmolarité des larmes est due à l'évaporation excessive à partir du film lacrymal exposé en présence de glandes lacrymales fonctionnant normalement. Puisque l'osmolarité des larmes dépend de l'évaporation des larmes dans l'ADDE comme dans l'EDE, une hyperosmolarité des larmes apparaît à la suite de l'évaporation depuis la surface oculaire et de ce point de vue, toutes les formes de SSO sont évaporatives. L'EDE est un état avec une hyperévaporation. Dans le SSO, l'hyperosmolarité lacrymale est considérée comme le déclencheur d'une cascade d'événements de transmission de signaux au sein des cellules épithéliales de surface, ce qui conduit à la libération de médiateurs inflammatoires et de protéases. Ces médiateurs, associés à l'hyperosmolarité lacrymale elle-même, semblent provoquer la perte des cellules caliciformes et des cellules épithéliales et entraîner des lésions du glycocalyx épithélial. Des médiateurs inflammatoires provenant des lymphocytes T activés et recrutés au niveau de la surface oculaire, renforcent les lésions. Le résultat net est l'épithéliopathie ponctuée caractéristique du SSO et une instabilité du film lacrymal qui conduit, à un certain moment, à une rupture précoce de celui-ci. Cette rupture exacerbe et amplifie l'hyperosmolarité lacrymale et complète les événements du cercle vicieux qui conduisent aux lésions de la surface oculaire. Enfin, ces phénomènes semblent être à l'origine de l'auto-entretien de la maladie. L'instabilité du film lacrymal peut apparaître sans survenue préalable d'une hyperosmolarité lacrymale, à cause de maladies qui affectent la surface oculaire, notamment la xérophtalmie, l'allergie oculaire, l'utilisation locale de conservateurs et le port de lentilles de contact. Dans ce cas, une rupture précoce du film lacrymal (Indice de protection oculaire < 1) est la source principale de l'hyperosmolarité du film lacrymal apparaissant, au début, localement au niveau du site de rupture puis augmentant en intensité, pouvant être détectée à un certain moment dans des échantillons des larmes du ménisque. Ceci représente une forme de SSO liée à la surface oculaire de l'EDE. Dans l'EDE lié à un DGM, l'hyperosmolarité des larmes résulte d'une déficience de la couche lipidique du film lacrymal. Dans l'ADDE, l'apparition d'une rupture précoce au cours de l'évolution de la maladie peut ajouter une cause d'évaporation secondaire au SSO. Il existe différentes causes d'ADDE. L'ADDE peut résulter du blocage du signal sensoriel vers la glande lacrymale qui est essentiel pour maintenir l'homéostasie osmolaire. Une anesthésie locale bilatérale peut provoquer à la fois une diminution de la sécrétion des larmes et de la fréquence des clignements. Une sécheresse oculaire due à un blocage réflexe peut être provoqué par un abus chronique d'anesthésiques locaux, des lésions du trijumeau et une chirurgie réfractive, dont la chirurgie LASIK. L'apport des sécrétions aqueuses jusqu'au sac lacrymal peut également être limité en raison d'une obstruction des canaux lacrymaux, qui peut survenir dans n'importe quelle forme de maladie cicatricielle de la conjonctive, telle qu'un trachome, un érythème polymorphe, une réaction du greffon contre l'hôte ou des brûlures d'origine chimique. De nombreux médicaments à usage systémique tels que les antihistaminiques, les bêtabloquants, les antispasmodiques, les diurétiques et certains psychotropes, peuvent entraîner une diminution de la sécrétion lacrymale et constituent des facteurs de risque pour le SSO. Le taux de sécrétion de larmes baisse en fin de vie. La pilocarpine et le timolol, des médicaments anti-glaucome, ont également des effets directs sur les cellules épithéliales des glandes de Meibomius humaines qui peuvent influencer la morphologie, la survie et/ou la capacité de prolifération de celles-ci et peuvent induire un DGM [61, 1103]. Dans le monde occidental, la cause la plus fréquente d'ADDE est une infiltration inflammatoire des glandes lacrymales, que l'on rencontre le plus dans des maladies auto-immunes comme le SSO lié au syndrome de Sjögren (SSDE) et, avec une intensité moindre dans le SSO non lié au syndrome de Sjögren (NSDE). L'inflammation provoque à la fois un dysfonctionnement des cellules épithéliales acineuses et canalaires et/ou une destruction et un blocage neurosécrétoire potentiellement réversibles. Les anticorps circulants anti-récepteurs muscariniques, M3, peuvent également provoquer un blocage du récepteur. L'inflammation est favorisée par des taux faibles d'androgènes tissulaires. Une lésion épithéliale et un glycocalyx déficient, une perte de volume lacrymal et des mucines des cellules caliciformes, conduisent à une augmentation des lésions par frottement et des symptômes en lien avec les frottements. L'hyperosmolarité des larmes et les lésions épithéliales dues au SSO stimulent les terminaisons nerveuses cornéennes, provoquant des symptômes de gêne, une augmentation de la fréquence des clignements et potentiellement, une augmentation réflexe, compensatoire, de la sécrétion des larmes. Cette sécrétion compensatoire est plus probable dans l'EDE, dans lequel la fonction des glandes lacrymales est potentiellement normale. Adapté de Bron, Definition of dry eye disease dans Chan 2015 - Springer [79].

L'hypothèse que, au cours de l'intervalle entre les clignements, des effets différentiels de l'évaporation entraînent un gradient de molarité dans les larmes avec un pic hyperosmolaire à l'extrémité de l'apex, a été émise. Ce phénomène est supposé susciter un Translated into French by Allergan renouvellement épithélial accru juste derrière la JCM, une différenciation incomplète des cellules épithéliales de surface et un glycocalyx immature, qui représente l'absorption du colorant désignée par la ligne de Marx [163, 451]. Un argument contre cette

*hypothèse de gradient de solutés* est que l'hyperosmolarité devrait être supprimée quand les larmes sont renouvelées à chaque clignement. Cependant, un certain nombre de rapports récents suggèrent que l'apposition des bords des paupières n'est pas totale lors de chaque clignement [322, 343, 452] et l'application des équations de Navier-Stokes à la dynamique des larmes au niveau du ménisque, à la place de la théorie de la lubrification, prédit un manque notable de flux liquidien et de ce fait, de mélange convectif, au niveau de l'apex du ménisque, adjacent à la ligne de contact [411]. Ceci tendrait à préserver une hyperosmolarité dépendante de l'évaporation au niveau de ce site. Une permabilité accrue au niveau du site de la ligne de Marx permettrait la diffusion de protéines d'au moins 20 Kd et fournirait une voie aux cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 $\beta$ , l'IFN- $\gamma$ , le TNF- $\alpha$  et à des MMP pour atteindre les canaux meibomiens terminaux.

Puisque l'IL-1 $\beta$  et l'IFN $\gamma$  sont capables d'induire l'expression des protéines précurseurs de l'enveloppe cornée dans les cellules épithéliales [453], leur libération pendant de nombreuses années, pourrait contribuer à une hyperkératinisation ici, une caractéristique majeure des DGM. Ceci est corroboré par les résultats de Yamaguchi et al. qui ont rapporté un déplacement de la ligne en avant, lié à l'âge, qui était c-orrélé de manière positive avec les scores de meibographie et avec la qualité du meibum exprimé, impliquant une association avec les DGM [454].

En présence d'un DGM, la ligne de colorant peut s'élargir et avancer pour inclure la région des orifices meibomiens [454], ou dans la paupière supérieure, dans le SSO et chez les porteurs de lentilles de contact, elle peut s'élargir vers l'arrière pour fusionner avec la zone de frottement des paupières dans l'épithéliopathie de la conjonctive palpébrale [344]. La paupière inférieure peut être touchée de la même manière [346].

Parmi les agents connus pour avoir une concentration accrue dans les larmes dans la sécheresse oculaire, le TNFa et l'élastase des neutrophiles, peuvent provoquer la desquamation des mucines du glycocalyx comme la MUC16, <sup>[241]</sup> et pourraient augmenter la population de cellules accessibles aux colorants, et de ce fait élargir la ligne de Marx. La MMP9 est responsable d'une protéolyse des protéines des jonctions serrées comme la zona-occludens-1 et l'occludine [309, 314, 315] et pourrait augmenter l'accès au compartiment paracellulaire de l'épithélium et des canaux terminaux meibomiens.

#### Tableau 6

Source des symptômes de sécheresse oculaire.

| i. Symptômes visuels - (apparaissant dans l'intervalle des clignements)                       |
|---|
| Instabilité et rupture du film lacrymal   |
| Rugosité de l'épithélium dans les zones de rupture du film lacrymal<br>ii. Symptômes de gêne  |
| Hyperosmolarité lacrymale<br>Générale - affectant tous les compartiments des larmes           |
| Locale - liée à la rupture du film lacrymal, « points chauds » locaux d'hypersomolarité       |
| iii. Frottement - lubrification réduite - (lié au clignement et aux mouvements des yeux)      |
| Faible volume des larmes dans ADDE  |
| Perte des cellules caliciformes ; mucines ;<br>Perte du glycocalyx mature, perte de lubricine |
| Épithélium rugueux ; kératite épithéliale ponctuée ;  |
| Kératite filamenteuse   |
| KCLS  |
| LIPCOF - conjonctivochalasis  |
| Épithéliopathie de la conjonctive palpébrale<br>iv. Médiateurs inflammatoires                 |
| Médiateurs algésiques augmentant l'excitabilité sensorielle.                                  |
| Prostanoïdes,   |
| Cytokines,<br>Neurokinines  |
| Translated into French by Allergan  |

| v. Facteurs neurosensoriels et centraux                   |  |
|---|--|
| Hypersensibilité trigéminale ;                            |  |
| « Embrasement » neuropathique                             |  |
| Aspects cognitifs des symptômes de la sécheresse oculaire |  |

5.5.3.2. Épithéliopathie de la conjonctive palpébrale. La LWE est le nom donné à une zone de coloration de l'épithélium de la zone de frottement du bord palpébral, considérée comme le résultat de lésions liées au frottement [324, 342, 344]. Il a été démontré qu'elle touchait à la fois les paupières supérieure et inférieure [346]. Bien que, pour la paupière supérieure, ceci soit généralement attribué au clignement, les mouvements du regard génèrent également un mouvement relatif entre les paupières et le globe oculaire et, de façon hypothétique, peuvent contribuer à l'usure par frottement de la région LW. En outre, l'initiation d'une saccade horizontale est fréquemment accompagnée d'un clignement, si bien que ces phénomènes sont souvent combinés dans les conditions visuelles normales [455].

L'épithéliopathie peut être révélée avec le rose Bengale, le vert de lissamine ou la fluorescéine par la présence d'un amas limité, irrégulier, de colorant au niveau de la région de la zone de frottement du bord palpébral au niveau de la partie centrale du bord de la paupière supérieure et/ou inférieure. Il est cohérent que, au cours du clignement, bien que la vitesse angulaire du bord de la paupière supérieure soit la même tout le long de la paupière, sa vitesse linéaire est plus grande en son centre, qui traverse toute la largeur de la fente palpébrale, et au minimum au niveau de ses extrémités médiane et temporale, où la distance parcourue est moindre. Par conséquent, la possibilité de lésions par frottement au niveau de la paupière ou du globe oculaire est toujours la plus importante dans la zone médiane de la fente palpébrale, plus au niveau de la cornée que de la conjonctive bulbaire. Comme la zone de frottement du bord palpébral forme une bande de contact étroite lors de la traversée de le la fente palpébrale, l'impact du stress de cisaillement sera plus concentré sur l'épithélium de la zone LW que sur l'épithélium cornéen ou le globe oculaire [324].

Korb et al. [324] ont comparé la fréquence de LWE supérieure chez des sujets asymptomatiques sans sécheresse oculaire, avec celle d'un groupe de patients symptomatiques atteints d'un SSO, en utilisant une coloration séquentielle avec une combinaison de fluorescéine/vert de lissamine. L'épithéliopathie était mesurée sur une échelle de 0 à 3 en utilisant les longueurs horizontales et les largeurs moyennes sagittales de la zone de frottement colorée. Ils ont mis en évidence une fréquence de LWE de 16 % chez les sujets asymptomatiques, dont 14 % de grade 1, 2 % de grade 2 et 0 % de grade 3. Chez les patients symptomatiques, 88 % avaient une LWE, dont 22 % de grade 1, 46 % de grade 2, et 20 % de grade 3. La prévalence globale de LWE était six fois plus élevée dans le groupe SSO et la prévalence de LWE de grade 2 ou supérieur était 16 fois plus élevée chez les patients atteints d'un SSO que chez les témoins (P < 0,0001).

Dans une étude menée par Shiraishi et al. [346], il a été observé que la prévalence des LWE inférieures était significativement plus élevée (39,5 %) que celle des LWE supérieures chez les sujets ne portant pas de lentilles de contact (12,0 % : P < 0,001) et la prévalence des LWE à la fois supérieures et inférieures était corrélée de manière significative à l'âge (P < 0,001), mais pas au sexe ou au temps de rupture du film lacrymal.

À première vue, il s'agit d'une découverte surprenante, car, alors que les deux paupières sont exposées aux frottements du globe au cours des saccades horizontales, seule la LW supérieure est exposée à un frottement prolongé au cours du clignement, puisque la distance parcourue par la paupière inférieure est faible pendant le clignement. Ce puzzle a été élucidé dans une étude ultérieure, dans laquelle le mouvement des paupières et le déplacement du globe oculaire ont été suivis au cours d'un clignement spontané et la pression des paupières sur le globe oculaire mesurée par un blépharo-tensiomètre. Les auteurs n'ont pas observé de corrélation entre la pression de la paupière et n'importe quel grade de LWE supérieure, mais la pression des paupières sur les yeux dans les LWE inférieures de grade 3 (27,9 ± 2,8 mmHg) était significativement plus élevée que dans les LWE inférieures de grade 0 (19,7  $\pm$  1,3 mm Hg ; p < 0,05). La pression de la paupière inférieure était également corrélée de manière significative à la longueur du mouvement horizontal des paupières inférieures au cours du clignement (p < 0,05) et au degré du mouvement postérieur du globe oculaire (p < 0,05). Les auteurs ont conclu qu'une cause de développement des LWE inférieures était que la pression appliquée par la paupière inférieure était plus forte.

Il est possible, aussi, qu'un autre facteur intervienne. La paupière supérieure et le globe oculaire bougent ensemble dans le regard vertical, mais pas de manière synchronisée – il existe un faible mouvement relatif entre eux. Au contraire, la paupière inférieure bouge très peu dans le regard vertical, si bien qu'il y a un mouvement rapide du globe oculaire par rapport à la zone de frottement de la paupière inférieure, une source potentielle de frottement important au cours de la lecture et du travail sur ordinateur.

## 6. Réponses inflammatoires dans la sécheresse oculaire - immunité innée et adaptative

Généralement, les processus immunitaires sont classés en immunité innée ou adaptative. Les réponses immunitaires innées sont considérées comme étant rapides et non - spécifiques, alors que les réponses adaptatives évoluent au cours du temps, sont spécifiques et génèrent une mémoire immunologique. Ces processus surviennent au même moment et l'interférence entre les deux systèmes est essentielle au développement d'une réponse efficace.

Les réponses immunitaires de la surface oculaire ne sont pas différentes de celles des surfaces des autres muqueuses [234, 456, 457]. Le micro-environnement de la surface oculaire est constamment exposé aux problèmes environnementaux et assure le contrôle de la dessiccation, des micro-organismes, de la pollution et des allergènes et d'autres agents nocifs. Les agressions peuvent être aiguës ou chroniques et le système immunitaire les traite en conséquence.

### 6.1. Réponses immunitaires innées dans le syndrome sec oculaire

## 6.1.1. Barrières et signaux inflammatoires

Un élément essentiel du système immunitaire inné est la fourniture d'une barrière physique entre les yeux et l'environnement extérieur, par exemple, en empêchant l'adhésion

des micro-organismes et le passage de toxines à travers les épithéliums de surface. Les éléments qui accomplissent ceci comprennent la mucine formant des gels des larmes, le glycocalyx, l'épithélium lui-même et un flot de protéines de défense antimicrobienne notamment la lactoferrine, le lysozyme, la lipocaline et des peptides en trèfle et des molécules de surface comme les défensines ( $\alpha$  et  $\beta$ ) [159, 458 - 461]. Cependant, les épithéliums de la cornée et de la conjonctive sont considérés comme les « gardiens » de la surface oculaire [462].

Ce système de défense peut être détourné par le stress hyperosmolaire du SSO, grâce à l'activation des MAPK kinases qui, à leur tour, activent le régulateur principal, le facteur NF<sub>K</sub>B, la production de l'IL-1 (principalement) et du TNF- $\alpha$ . Ces agents ont d'importants effets en aval en induisant une cascade d'autres médiateurs et des signaux cellulaires qui amplifient la réponse immunitaire inflammatoire. L'IL-1 et le TNF- $\alpha$  activent ensuite la production de MMP-9 par les cellules épithéliales cornéennes, qui est associée à la rupture de la barrière épithéliale cornéenne [316].

#### Tableau 7

| Cibles oculaires du syndrome sec oculaire.                                 |
|--|
| i. La glande lacrymale.  |
| Infiltration cellulaire inflammatoire des canaux et des acini              |
| ii. Les glandes de Meibomius   |
| Obstruction du canal terminal ; dilatation des canaux et perte des glandes |
| iii. La cornée   |
| Kératopathie épithéliale ponctuée.   |
| Kératite filamenteuse  |
| Kératoconjonctivite limbique supérieure (KCLS)                             |
| iv. La conjonctive.  |
| a. Modifications générales   |
| Épithéliopathie ponctuée   |
| Modifications du glycocalyx  |
| Perte de cellules caliciformes   |
| b. Modifications bulbaires   |
| Plis conjonctivaux parallèles au bord palpébral (LIPCOF).                  |
| KCLS   |
| c. Modification tarsales   |
| Modifications des bords palpébraux   |
| Migration de la ligne de Marx  |
| Épithéliopathie de la conjonctive palpébrale.                              |
| v. À la fois cornée et conjonctive.  |
| Augmentation de la desquamation épithéliale                                |
| vi. Instabilité du film lacrymal   |
| Signes précoces  |
| Rupture du film lacrymal. Point, alvéole, ligne, zone                      |
|  |

Un aspect du système de défense innée implique l'activation de récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (Pattern recognition receptors, PPR) comme les récepteurs de type Toll (Toll-like receptor, TLR) et le récepteur de type NOD (Nod like-recepteor, NLR) qui jouent un rôle de médiateurs dans l'inflammation cytosolique, par l'inflammasome. Ils participent tous les deux à la réponse inflammatoire du SSO [463]. La stimulation de ces récepteurs est associée à l'activation de l'IL-1, du TNF- $\alpha$  et également de l'IL-6.

## 6.1.2. Signaux de recrutement et cellules inflammatoires

Exprimentalement, l'expression de l'IL-1, du TNF- $\alpha$  et de l'IL-6 par les épithéliums de la surface oculaire est essentielle à la réponse inflammatoire du SSO. Une étape du processus d'amplification est la génération de signaux qui recrutent à la fois de cellules inflammatoires de l'immunité innée et de l'immunité adaptative au niveau du site de l'inflammation. Ces signaux peuvent être solubles ou liés à une membrane et incluent des chimiokines et des molécules d'adhésion [464]. Dans un modèle expérimental de SSO, induit par un stress de dessiccation (DES) et la scopolamine, l'expression accrue des cytokines inflammatoires par la cornée et la conjonctive était fortement réduite chez des souris avec invalidation du gène du récepteur de l'IL-1 [465].

Les chimiokines produites au niveau de la surface oculaire au cours de la réponse inflammatoire (p. ex. CCL3, CCL4, CCL5, CXCL9, CXCL10, et CX3CL1, [306, 466 - 469] peuvent se lier à des macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles et cellules T activées dans lesquels les récepteurs pour les chimiokines sont activés [470].

L'autre étape cruciale dans la domiciliation de ces cellules inflammatoires à la surface oculaire est l'expression des molécules d'adhésion endothéliales [464] comme la molécule d'adhésion intracellulaire-1 (Intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1) qui est exprimée par l'épithélium de la cornée et de la conjonctive et par l'endothélium des vaisseaux sanguins dans le SSO [471]. L'ICAM-1 est une molécule d'adhésion qui se lie aux cellules inflammatoires exprimant le ligand, *l'intégrine, l'antigène-1 associé à la fonction leucocytaire* (Leukocyte functional antigen 1, LFA-1), provoquant roulement, transmigration et activation au niveau du site de l'inflammation et dans les organes lymphoïdes [464, 472]. Ces molécules, localisées à la surface de l'œil, représentent des cibles thérapeutiques potentiellement accessibles. Lifitégrast, un inhibiteur de l'ICAM1, a récemment été approuvé par la Food and Drug Administration américaine pour le traitement du SSO [473].

Trois différents types de cellules sont impliqués dans la réponse inflammatoire innée, les neutrophiles, les cellules NK et les monocytes/macrophages. Le rôle des neutrophiles dans le SSO est un domaine actuellement étudié et l'importance des PEN a été évoquée précédemment (voir Section 4.8).



Fig. 6. Kératite filamenteuse sévère, avec importante coloration de la cornée par la fluorescéine.

Cependant, dans un modèle de DES pour le SSO, une déplétion des neutrophiles a conduit à une augmentation de l'activation de cellules T CD4<sup>+</sup> et une augmentation de la coloration de la cornée, démontrant qu'à un certain stade, les neutrophiles peuvent jouer un rôle protecteur [474].

Des études récentes de modèles de SSO suggèrent que les cellules NK peuvent contribuer de manière significative à la pathogenèse du SSO [105, 475 - 477]. Le recrutement ou l'activation

des cellules NK oculaires résidentes a été associé(e) à la production accrue de cytokines inflammatoires incluant IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-17 et IL-23, qui stimulent les macrophages, les cellules présentatrices d'antigène (CPA) et les cellules T auto-réactives. Les cellules NK peuvent être une source initiale d'IFN- $\gamma$ , qui est responsable de l'activation et de la différenciation des cellules T Th1, de l'induction des co-signaux de stimulation par les PCA, et l'IFN- $\gamma$  lui-même est une cytokine inflammatoire majeure provoquant des lésions épithéliales conjonctivales et une perte de cellules caliciformes [475, 478].

L'infiltration de la conjonctive par des monocytes, qui se différencient en macrophages associés aux tissus, est une caractéristique notable du SSO chez la souris. En effet, l'infiltration par des macrophages CD11b<sup>+</sup> (monocyte/macrophages) et CD14<sup>+</sup> macrophages est corrélée à l'évolution de la maladie dans un modèle murin de kératoconjonctivite lacrymale auto-immune [479]. Les monocytes peuvent se différencier en deux types de macrophages tissulaires ; les cellules M1 sont associées aux réponses pro-inflammatoires alors que les cellules M2 sont des cellules régulatrices. Il a été démontré que le SSO induisait un phénotype M1 dans un modèle de stress par dessiccation [480].

## 6.1.3. Les caractéristiques de l'immunité innée

D'autres éléments qui sont considérés comme faisant partie du système immunitaire inné sont les cellules T gamma/delta ( $v/\delta$ ) et le système du complément. Les cellules T gamma/delta sont fréquemment observées tout près des cellules épithéliales, notamment les cellules de l'épithélium conjonctival [476]. Les cellules T  $\gamma/\delta$  peuvent produire l'IL-17 [481] dans la surface oculaire, mais leur rôle spécifique au cours du SSO n'est pas encore connu. Les études évaluant le rôle du complément dans l'inflammation de la surface oculaire dans le SSO, sont limitées à des observations réalisées dans des modèles animaux dans lesquels des souris nudes, recevant du sérum provenant de souris atteintes d'une sécheresse oculaire, développent un SSO associé à un recrutement des cellules et des cytokines inflammatoires par l'activation des composants C3a/C5a et C3b/C5b et la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) [482]. Ces observations ont également été confirmées par la démonstration de l'expression du C3b dans la conjonctive de souris malades et le ralentissement de la maladie par neutralisation de la voie du complément par administration systémique de venin de cobra [482].

## 6.2. Réponses immunitaires adaptatives de la surface oculaire

#### *6.2.1. Initiation de l'immunité adaptative par présentation de l'antigène*

La présence de cellules T CD4<sup>+</sup> à la surface oculaire dans le SSO et le traitement efficace de l'inflammation de la surface oculaire par la ciclosporine par voie locale ont suggéré un rôle potentiel de l'immunité adaptative dans le SSO [483]. L'initiation de la réponse immunitaire adaptative nécessite que des antigènes au niveau du site de l'inflammation soient traités et présentés par des CPA spécialisées qui migrent vers le tissu lymphoïde régional pour activer et augmenter le nombre des cellules T effectrices spécifiques de l'antigène. Bien que le ou les antigènes qui initient cette réponse dans le SSO ne soient pas connus, l'une des hypothèses est que l'expression d'auto-antigènes serait un élément déclencheur majeur de l'épithéliopathie inflammatoire dans le syndrome de Sjögren. Celle-ci est considérée comme étant à l'origine de la production des auto-anticorps anti-récepteurs muscariniques de l'acétylcholine de type 3 (anticorps anti-M3R) et de la famille des kallicréines incluant Klk1 et Klk13 [482, 484 - 486], et de la génération de cellules T autoréactives [487].

Les preuves de la présentation des antigènes de la surface oculaire comme étape d'initiation de la réponse immunitaire adaptative proviennent de la corrélation entre l'accumulation des CPA CD11c matures et l'activation des cellules T CD4+ spécifiques de l'antigène dans les ganglions lymphatiques drainants au cours d'un stress par dessiccation et la réduction de l'infiltration par des cellules T CD4+ chez des animaux dont la surface oculaire a été déplétée en macrophages et en CPA [479]. Comme le tissu de la surface oculaire dans des conditions inflammatoires est caractérisé par l'activation du CMH II et d'autres signaux de stimulation, l'activation des cellules T activées circulantes qui sont recrutées au niveau de la cornée et de la conjonctive des patients atteints d'un SSO, est une autre voie plausible de présentation de l'antigène dans la génération des réponses immunitaires adaptatives [471, 482, 488].

## 6.2.2. Tissus lymphoïdes et la surface oculaire

Bien que la rate soit considérée comme étant le principal tissu lymphoïde responsable de la régulation immunitaire des antigènes intra-oculaires, son rôle dans l'immunité de l'inflammation de la surface oculaire n'est pas considéré comme majeur [457]. Le rôle du thymus dans la régulation de la réponse immunitaire de la surface oculaire est également très peu compris. Cependant, des preuves obtenues dans le SSO dans des modèles animaux et chez des patients avec une réaction oculaire du greffon contre l'hôte dans laquelle les lésions thymiques sont dues au conditionnement réalisé avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques, suggèrent que la tolérance centrale régulée par l'environnement thymique peut être importante dans l'immunité de la surface oculaire [489].

6.2.2.1. Tissu lymphoïde associé à la conjonctive, ou CALT. Comme dans les autres muqueuses, telle que la muqueuse intestinale, la conjonctive est dotée d'amas locaux, de tissu lymphoïde dans le stroma, qui sont impliqués dans l'induction de la tolérance de la muqueuse et la régulation de l'inflammation et de la défense immunitaire à la surface oculaire [490]. Ces foyers constituent le tissu lymphoïde associé à la conjonctive, ou CALT, l'équivalent local des amas MALT dans les muqueuses de l'ensemble de l'organisme [118]. Ils font partie du circuit lymphoïde immunitaire.

Les foyers CALT ont un accès à la surface oculaire, et la formation de centres/follicules germinatifs a été identifiée en réponse à une exposition locale à un antigène. Des preuves des réponses homéostatiques et pathologiques aux protéines, microorganismes et produits microbiens ont été observées dans des modèles animaux et l'hypothèse de leur existence chez l'homme a été émise [491 - 493].

## 6.3. Inflammation, les glandes de Meibomius et sécheresse oculaire

Une caractéristique frappante de la glande de Meibomius chez l'homme est sa résistance apparente à l'inflammation et à l'infection. Par exemple, il n'existe aucune donnée probante revue par les pairs concernant l'inflammation ou l'infection dans ce tissu dans les DGM obstructifs [36, 494, 495, 976]. Par ailleurs, l'exposition des cellules épithéliales des glandes de Meibomius humaines à une toxine bactérienne (c.-à-d. lipopolysaccharide [LPS]) n'a pas induit l'expression de gènes pro-inflammatoires, autres que ceux associés à la signalisation par le récepteur de type Toll [496]. Au contraire, le LPS provoque une nette activation des gènes liés à la défense, de la production de cytokines et de chimiokines, du chimiotactisme, des voies de signalisation par le récepteur de type Toll et des réponses inflammatoire et immunitaire dans des cellules épithéliales humaines de cornée et de conjonctive immortalisées [496]. Il est possible que cette apparente résistance à l'inflammation et à l'infection dans la glande de Meibomius chez l'homme soit due à la présence de facteurs anti-inflammatoires et anti-infectieux.

Pour supporter cette hypothèse, le gène le plus fortement exprimé dans la glande de Meibomius chez l'homme code pour le récepteur type immunoglobuline associé aux leucocytes (Leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor-1, LAIR-1) [505]. Le LAIR-1 est un récepteur inhibiteur qui supprime l'activation des cellules immunitaires et réduit la production de cytokines inflammatoires [497, 498]. L'expression du gène LAIR-1 est activée au cours de la différenciation des cellules épithéliales de la glande de Meibomius chez l'homme [43], comme les gènes de l'utéroglobine (qui supprime l'inflammation [1202]), de la phospholipase A2 (qui tue les bactéries à Gram positif et qui est un bactéricide majeur dans les larmes humaines [499]) et du CCL28 (qui a une activité antimicrobienne contre les bactéries à Gram positif et négatif [500]). Récemment, des chercheurs ont également découvert que des lysats de cellules épithéliales de glande de Meibomius humaine inhibaient la vitesse de croissance de la bactérie à Gram négatif, Pseudomonas aeruginosa, in vitro [501]. De plus, le DGM chez l'homme est associé à une augmentation significative des produits de transcription intra-glandulaires pour [a] les protéines de liaison du calcium S100 A8 et A9 (S100A8/9, aussi appelées calprotectine, à de fortes concentrations, cet hétérodimère possède des fonctions anti-inflammatoires et antimicrobiennes, et rend les cellules épithéliales plus résistantes à l'invasion bactérienne [502 - 504, 1217]; [b] l'inhibiteur de peptidase 3, d'origine cutanée (aussi appelé élafine [1203], inhibe l'infection bactérienne [1202]); et [c] la S100A7 (aussi appelée psoriasine, un peptide antimicrobien [1202]) [505].

Ces résultats ne signifient pas que les glandes de Meibomius chez l'homme ne peuvent pas subir une inflammation. Un chalazion (c.-à-d. inflammation d'une glande par blocage) peut, par exemple, se développer sur une seule glande de Meibomius qui par la suite peut s'infecter. Par ailleurs, le LPS peut induire la sécrétion de leucotriène B4 à partir des cellules épithéliales des glandes de Meibomius chez l'homme [60], et l'isotrétinoïne peut induire l'expression de certains médiateurs inflammatoires dans ces cellules [45]. Cependant, ni l'inflammation ni l'infection ne sont une caractéristique d'un DGM obstructif, qui touche de nombreuses glandes [36, 506].

## 7. Recherche dans des modèles animaux et des modèles cellulaires *in vitro*

L'utilisation de modèles animaux pour étudier le SSO est une source de génération d'hypothèses, qui permettent d'examiner les mécanismes pathologiques associés à une pathologie. L'influence de facteurs de risque comme l'âge, le sexe et l'environnement peut également être explorée et, dans le cas du syndrome de Sjögren, l'effet de la dérégulation du système immunitaire sur la tolérance immunitaire. Une revue générale des modèles animaux est fournie par Schrader et al. [507].

7.1. Modèles animaux de la sécheresse oculaire non liée à un syndrome de Sjögren

## 7.1.1. Généralités

Le sous-comité s'est concentré sur les deux modèles suivants : Le modèle du stress environnemental par dessiccation (Desiccating environmental stress model, DES) implique une exposition à une combinaison d'humidité faible et de ventilation plus importante, avec ou sans blocage muscarinique. Le modèle avec blocage des récepteurs muscariniques (SCP) implique une injection systémique de scopolamine pour supprimer la fonction du système nerveux parasympathique et donc inhiber la sécrétion des glandes lacrymales.

Il existe des modèles de DES aigu et chronique et la réparation des lésions après élimination du facteur déclenchant est d'un grand intérêt en raison de sa pertinence par rapport à la maladie autoentretenue.

## 7.1.2. Le modèle de stress par dessiccation

Le modèle du stress par dessiccation ou stress environnemental par dessiccation (DES), décrit pour la première fois par Dursun et al. [508] et modifié ensuite par plusieurs chercheurs [509, 510] combine un débit d'air important, une humidité relative faible et un blocage cholinergique, pour réduire la sécrétion des glandes lacrymales. Ce modèle est devenu un modèle de SSO standard et a été utilisé pour étudier la pathogenèse du SSO, et des traitements potentiels [511 - 515] Le modèle de DES reprend plusieurs caractéristiques du SSO, notamment la coloration de la cornée, la perte des cellules caliciformes conjonctivales, l'infiltration conjonctivale par des cellules T CD4<sup>+</sup>, l'augmentation des cytokines dans les larmes, et l'apoptose de l'épithélium de la surface oculaire [378, 427, 516 - 518]. Curieusement, le DES induit de profondes modifications épithéliales, avec une augmentation de la production de cytokines, de chimiokines et de métalloprotéinases matricielles qui précédent l'initiation de la réponse immunitaire [309, 378, 519], mais une modulation importante du système immunitaire apparaît (décrite ci-dessous).

Une autre caractéristique du SSO est une activation des MAPK qui incluent des kinases régulées par des signaux extracellulaires, JNK et p38 MAPK. L'augmentation des taux de JNK1 et JNK2, phosphorylées, actives, dans les épithéliums de surfaces oculaires traitées par une solution saline hypertonique *in vivo* et dans des cellules épithéliales cornéennes humaines mises en culture et exposées à un milieu hyperosmolaire a été rapportée [309 - 311]. Par ailleurs, JNK2 mais pas JNK1, semble jouer un rôle de médiateur dans l'atteinte épithéliale induite par la dessiccation (par stimulation de la production de MMP-1, MMP-9, des précurseurs de l'enveloppe cornée) puisque des souris avec invalidation du gène JNK2 étaient résistantes aux modifications induites par le SSO [520].

7.1.2.1. Initiation d'une sécheresse oculaire par stress par dessiccation. Il est reconnu que la rupture de l'immunorégulation afférente et efférente de la surface oculaire est un processus fondamental de l'inflammation due à un SSO [234, 521]. Des cytokines proinflammatoires (IL-1, TNF- $\alpha$  et IL-6) et des chimiokines, libérées à partir des épithéliums de la surface oculaire soumise à un stress provoquent des lésions épithéliales et activent les cellules présentatrices d'antigène (CPA) et les cellules NK [234, 475].



Trins Taber intorrection we Annergisme lacrymal et du bord palpébral inférieurs. Le ménisque recouvre et humidifie à la fois la partie occlusale de la muqueuse marginale et la surface adjacente, en contact avec le globe oculaire. L'apex périphérique du ménisque est fixé à la jonction cutanéo-muqueuse (JCM) qui forme une frontière entre l'épiderme kératinisé pavimenteux stratifié de la peau du bord palpébral et la conjonctive occlusale parakératinisée, pavimenteuse, stratifiée. Il est situé directement derrière les orifices des glandes de Meibomius. La rangée de cellules épithéliales colorables qui forment la ligne de Marx se situe sous l'apex du ménisque lacrymal, immédiatement derrière la JCM. (données extraites de Bron, A. J., et al. (2011). « A solute gradient in the tear meniscus. I. A hypothesis to explain Marx's line. » Ocul Surf 9(2): 70 - 91 - avec autorisation 91631



Fig. 8. Ligne de Marx de la paupière inférieure d'un jeune adulte, colorée par le vert de lissamine. (avec l'aimable autorisation de N Yokoi).

En outre, l'activation d'une réponse innée des cellules NK provoque non seulement des lésions au niveau des tissus cibles, mais favorise la maturation des CPA par l'intermédiaire de l'IFN- $\gamma$  [475, 476, 522]. Ces CPA activées sur la surface oculaire migrent dans les ganglions lymphatiques drainants (GLD) par l'intermédiaire de vaisseaux lymphatiques nouvellement formés (grâce au VEGF-C et au VEGF-D) [512, 523, 524] et facilite l'amorçage de cellules T naïves dans les ganglions lymphatiques drainants, entraînant l'activation et l'expansion des cellules T CD4+ sécrétant l'IFN- $\gamma$  (Th1) et les cellules T CD4+ sécrétant l'IL-17 (Th17) [476, 479, 525, 526]. Ces cellules T effectrices incontrôlées colonisent la surface oculaire par l'intermédiaire de vaisseaux sanguins sous l'influence de taux élevés de chimiokines locales, à la surface

oculaire [516, 527, 528]. Des taux élevés d'IL-17 et d'IFN- $\gamma$  provenant des cellules T activées à la surface oculaire provoquent, par ailleurs, une rupture de la barrière épithéliale cornéenne et une diminution de la densité des cellules caliciformes de la conjonctive [516, 523, 529].

Bien qu'à la fois les cellules T CD4+ et CD8+ prennent part à la réponse immunitaire adaptative aux antigènes, les cellules T CD4+ sont prédominantes à la surface oculaire dans le SSO chronique [487]. Des cellules T CD4+ naïves se différencient en quatre phénotypes fonctionnels désignés en fonction des principales cytokines qu'elles produisent. Ces classes sont les lymphocytes Th1, Th2, Th17 et les lymphocytes T régulateurs (Treg). Au moment de la présentation de l'antigène, l'environnement des cytokines présent au moment de l'activation des cellules T est le principal déterminant du résultat final de la différenciation. La résolution de la réponse immunitaire adaptative est médiée par l'élimination de ces cellules T CD4+ effectrices par une apoptose induite par l'activation au niveau du site de l'inflammation, qui aboutit à la génération de cellules T mémoire, spécifiques de l'antigène, caractérisées par l'expression différentielle des marqueurs de surface incluant CD45RB+, CD44+ et CD69+.

Les cellules T CD4<sup>+</sup> Th2 ont été associées au développement des réponses allergiques dans la surface oculaire et jouent également un rôle dans le maintien des taux homéostatiques des cellules caliciformes de la conjonctive [105]. Niederkorn et ses



**Fig. 9.** Selon Wolff (1946) [76], la conjonctive marginale est une zone de transition entre la peau et la conjonctive elle-même, s'étendant en arrière d'environ 2 mm, à partir de la jonction cutanéo-muqueuse (JCM) en avant, devant le bord palpébral postérieur et sur le plateau tarsal, se terminant au niveau du pli sous-tarsal. Cette section H et E passe à travers la bordure postérieure du bord palpébral supérieur dans la région temporale moyenne (A - E). Dans cette figure, la JCM est décrite par Knop et al. [36], comme une *zone*, ici, de 274 μm de large, s'étendant de l'arête de l'épitélium de la muqueuse, caractérisée sur le plateau tarsal, se terminant au niveau du pli sous-tarsal. Cette section H et E passe à travers la bordure postérieur du bord palpébral supérieur dans la région temporale moyenne (A - E). Dans cette figure, la JCM est décrite par Knop et al. [36], comme une *zone*, ici, de 274 μm de large, s'étendant de l'arête de l'épitélium de la muqueuse, caractérisée sur le plan clinique par l'apex du ménisque lacrymal (Voir texte et Fig. 7) auquel cas cette portion de l'épithélium transitionnel de la muqueuse est désignée par la zone occlusale de la muqueuse enatérieur continue (150 μm de large – B, ligne grise) de cellules prékératinisées (pk), suivie par une zone de cellules pk discontinues alternant avec des cellules squameuses (s) ordinaires. Sur le plateau tarsal, en arrière de la crête (ligne de pointillé étroits en A, B), se trouve la zone de frottement du bord libre supérieur, qui forme une structure de coussinet, épaissie, est **TranskatediaintolFinench layuAllergan**s, de quelques cellules en colonne, et également de cellules caliciformes (astérisques en B), dont certaines résident dans des cryptes. Ici elle atteint une épaisseur maximale de 98 μm et s'étend sur environ 1 000 μm (A) pour atteindre le pli sous-tarsal. Les autres composantes incluent : quelques lymphocytes intraépithéliaux (tête des Rèchels en B), de rares petites fentes (cl en B), des vaisseaux, incluant des veinules endothé

collaborateurs ont montré avec élégance qu'un transfert adoptif de cellules T CD4+ chez des souris immunodéficientes, amorcées *in vivo* au cours d'un DES, reprenaient le phénotype SSO observé chez les souris donneuses [487]. Les souris ont développé un SSO, avec infiltration des glandes lacrymales, coloration de la cornée, perte de cellules caliciformes, infiltration de la conjonctive par des cellules T CD4<sup>+</sup> et production de cytokines et de métalloprotéines matricielles. (Niederkorn, Stern et al., 2006) (Fig. 10) [487].

Des cellules T CD4+ Th1 constituent le sous-groupe classique de cellules T pathogènes associées à la génération et à l'évolution d'un syndrome sec oculaire d'origine immunitaire [478]. Ces populations de cellules T effectrices sont différenciées par la présence d'IL-12 et sont caractérisées par leur production d'IL-2 et d'IFN-γ au niveau du site de l'inflammation. La production d'IFN-y par les cellules T CD4+ Th1 est un déterminant majeur des modifications pathologiques observées dans la surface oculaire des patients atteints d'une sécheresse oculaire notamment mort des cellules épithéliales, perte de cellules caliciformes et des cellules épithéliales, et métaplasie des cellules pavimenteuses [516, 530 -532]. Le recrutement des cellules T CD4+T1 à la surface oculaire est régulé par leur expression de LFA-1 et son interaction avec l'ICAM exprimé dans les tissus oculaires des patients atteints d'un SSO [472]. De plus, leur expression accrue de CCR5 et CXCR3 les adapte aux chimioattractants CCL5 et CXCL10, qui sont également produits dans la surface oculaire enflammée en réponse au DES [467, 527]. Il a été démontré que l'IFN-y combat l'effet de l'IL-13 dans les poumons et l'intestin et ceci est également vrai sur la surface oculaire. Comme indiqué, l'IL-13 favorise l'homéostasie des cellules caliciformes dans des conditions physiologiques [105], alors que l'IFN- $\gamma$  favorise l'apoptose des cellules caliciformes [478, 530]. Les souris avec invalidation du gène de l'IFN-y sont résistantes au stress par dessiccation; cependant, quand elles sont reconstituées avec de l'IFN-y, elles développent une perte de cellules caliciformes identique à celle des souris de type sauvage [478]. Un transfert adoptif de cellules T CD4+ provenant de souris donneuses, exposées à un DES, qui recevaient un anti-IFN-y, était moins pathogène pour des souris receveuses immunodéficientes, générant une apoptose cornéenne plus faible et un nombre supérieur de cellules caliciformes colorées PAS<sup>+</sup> [530]. Des souris qui recevaient des injections sous-conjonctivales d'anticorps anti-IFN-y présentaient une apoptose réduite des cellules de la cornée et de la conjonctive [530].

Les cellules T CD4+ Th17 constituent le prototype des cellules T auto-réactives associées à des maladies inflammatoires chroniques. La présence d'IL - 17 dans le liquide lacrymal des patients atteints d'un SSO et sa localisation au niveau de la surface oculaire dans des modèles animaux de SSO induit par un DES ou par des mécanismes auto - immuns, confirment le rôle de ces cellules dans l'évolution de la maladie [458, 516, 526]. Il a également été démontré in vitro que la différenciation des cellules T + CD4 naïves en cellules Th17 est possible, par co-culture de cellules T avec des cellules épithéliales cornéennes qui, sans doute, sont une source d'IL-17 au cours de l'inflammation de la surface oculaire. Au moment où le recrutement des cellules T CD4+ Th1 est renforcé au niveau de la surface oculaire dans le SSO, le CCL20 est exprimé dans la surface oculaire d'animaux exposés à un stress par dessiccation et les cellules T Th17 exprimant CCR6 sont potentiellement sensibles à ce signal et peuvent être recrutées à la surface oculaire [516, 527]. L'IL-17 entraîne des lésions au niveau de l'épithélium cornéen de manière directe et par l'intermédiaire de Translated into French by Allergan

l'activation des MMP-9 et MMP-3 et l'inhibition de la protection par les cellules Treg [516, 529]. À la fois l'IL-17 et l'IFN- $\gamma$  ont été observés à des taux élevés dans les larmes et dans des impressions cytologiques conjonctivales de patients atteints d'un SSO [235, 441, 458].

Les cellules Treg sont caractérisées par l'expression des marqueurs CD4+, CD25+ hiFoxp3+ et il a été découvert que leur rôle dans le maintien de la tolérance périphérique était crucial dans les réponses immunitaires aux allo- et auto-antigènes dans des pathologies non oculaires. Des études de souris subissant un stress par dessiccation suggèrent un rôle important des cellules Treg dans la régulation et l'atténuation de la réponse inflammatoire. Si un transfert adoptif de cellules Treg est réalisé, une amélioration significative de l'inflammation du SSO est observée et ceci est corrélé à la régulation des « cellules T CD4+ spécifiques oculaires » [533]. Les cellules T CD8+ peuvent également agir comme des cellules régulatrices, car la déplétion des cellules T CD8+ lors des phases d'initiation d'un SSO a généré des cellules T plus pathogènes. Un déficit fonctionnel (mais non numérique) en cellules Treg a également été mis en évidence dans des études sur le SSO [529].

Le rôle des cellules B dans les réponses adaptatives de la surface oculaire dans le SSO n'est pas élucidé. Les cellules B et la production d'auto-anticorps semblent être impliquées dans les manifestations systémiques et oculaires du syndrome de Sjögren chez les patients et dans des modèles animaux [482]. Au contraire, leur rôle dans le SSO chronique chez des patients ne présentant pas de maladies auto-immunes n'est pas clair. Cependant, en plus de la production d'auto-anticorps pathogènes, le rôle des CPA spécialisées et de l'activation des cellules T auto-réactives ne peut pas être négligé [534].

7.1.2.1.1. Distinction entre des modèles basés uniquement sur un stress par dessiccation et ceux induits par la scopolamine ou par une association des deux. Une majorité de preuves expérimentales étayant l'inflammation du SSO décrite ci-dessus a été dérivée d'un modèle murin de SSO qui combine un DES à une inhibition systémique des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine par la scopolamine [509, 535]. Le SSO augmente l'évaporation des larmes dans un environnement à faible humidité et ventilation élevée, et le SCP induit un déficit en larmes en s'opposant à l'activité muscarinique dans les glandes lacrymales. Une faible humidité seule est capable d'induire un SSO, mais la cinétique est retardée par comparaison au DES [536]. Un des récents progrès que nous avons faits dans notre connaissance de l'inflammation dans le SSO chez la souris est qu'un DES sans blocage muscarinique et le SCP induit un SSO par l'intermédiaire de différents mécanismes primaires [537]. Un DES sans blocage muscarinique induisait une infiltration plus importante de la conjonctive par des cellules T CD3 (+), ainsi qu'une activité de cellules Th17 et un dysfonctionnement des cellules Treg plus grand que le SCP, alors que le SCP réduisait le volume lacrymal d'une manière plus importante qu'un DES. Le SCP diminuait l'activité Th17 et augmentait les réponses Th2 et Treg sans impact sur l'activité Th1.

Il faut noter qu'en inhibant l'activité cholinergique, la scopolamine a également un impact marqué sur la nature des réponses inflammatoires et de la surface oculaire dans le SSO. La scopolamine interférerait avec la capacité du système nerveux parasympathique à répondre aux cytokines libérées lors de l'activation du système immunitaire inné, et à fournir un rétrocontrôle négatif sur les réponses immunitaires innées pour restaurer l'homéostasie [1220]. La scopolamine limiterait également la capacité de la voie cholinergique anti-inflammatoire pour neutraliser les réponses inflammatoires anormales chroniques et hyperactivées [538]. Autres réflexions, les neurotransmetteurs

cholinergiques sont connus pour réguler les cellules épithéliales des glandes de Meibomius [42] et les cellules caliciformes [539], mais cette activité modulatrice serait supprimée par l'utilisation de la scopolamine. En outre, les cellules caliciformes semblent dépendre des informations apportées en permanence par les neurones en provenance de la surface oculaire [540], mais cette communication peut être entravée par la scopolamine. Globalement, étant donné que le système immunitaire et la surface oculaire sont importants sur le plan physiologique dans le développement et la réparation d'un SSO, la suppression par la scopolamine d'un système majeur de régulation (c.-à-d. la voie cholinergique) limite la pertinence sur le plan physiologique de ce modèle de SCP pour la compréhension des processus immunologiques et de la surface oculaire dans le SSO chez l'homme.

7.1.2.2. Modèles de sécheresse oculaire par évaporation aiguë versus chronique. Les modèles de SSO existants sont créés dans un cadre aigu [509, 535], ce qui pose des questions sur la manière dont les résultats de ces modèles sont rattachés à ceux obtenus en clinique, où le SSO est généralement considéré comme une maladie chronique. Un modèle murin de SSO, chronique a récemment été développé, qui se veut répondre à cette question [541]. En bref, un SSO aigu a été tout d'abord induit en utilisant la même méthode de DES pendant 14 jours, et les souris affectées ont ensuite été transférées dans un environnement avec une humidité normale et maintenues pendant 4 mois supplémentaires sans DES ou épreuve SCP. La gravité du SSO était maximum à la fin du DES, et après suppression du DES, l'épithéliopathie cornéenne a régressé progressivement jusqu'à des niveaux plus faibles, mais ne s'est jamais normalisée. Par ailleurs, la phase chronique était accompagnée par des réponses des cellules Th17 à la surface oculaire. Ces résultats suggèrent qu'après l'induction d'un SSO aigu, l'épithéliopathie et l'inflammation cornéennes peuvent persister dans une phase chronique à long terme, même sans exposition prolongée à un DES.

Les souris choisies pour être utilisées dans cette étude chronique ne présentaient pratiquement aucune coloration par la fluorescéine au début de l'expérimentation [542]. Au contraire, les souris non traitées semblent généralement avoir une coloration plus forte et plus variable [82, 1213, 1214], comme chez l'homme (voir Section 4.14.1). Il serait intéressant de savoir si ce modèle chronique est reproduit chez des souris présentant des niveaux initiaux plus élevés de coloration de la cornée par la fluorescéine.

7.1.2.3. Un modèle de sécheresse oculaire liée à l'âge. Un autre modèle chronique de SSO est la souris âgée C57BL/6, qui développe aussi spontanément un SSO et un DGM [545]. Curieusement, les souris mâles et femelles présentaient une perte identique de cellules caliciformes, mais une coloration cornéenne plus forte était observée chez les femelles. Un transfert adoptif des cellules T CD4<sup>+</sup> de souris âgées a transmis le phénotype SSO à des souris avec invalidation du gène RAG1, indiquant que le vieillissement entraîne la génération de cellules T spontanément auto-réactives [545]. Les observations de cellules spontanément activées chez les souris âgées à la fois de phénotype Th1 et Th17 justifient une étude plus approfondie.

7.1.2.4. Pertinence des modèles murins pour les maladies inflammatoires chez l'homme. Les modèles murins peuvent être précieux pour clarifier les processus physiologiques et pathologiques sous-jacents Translated into French by Allergan dans de nombreuses pathologies chez l'homme. Idéalement, de telles informations pourraient se traduire par de nouveaux traitements dans diverses maladies chez l'homme. Cependant, les traitements éventuels découverts et validés dans des modèles murins ne sont pas toujours convertis avec succès en traitement pour l'homme. Ceci est particulièrement vrai pour les traitements ciblant les voies inflammatoires. Des réponses génomiques aux problèmes inflammatoires ont montré des corrélations médiocres entre les modèles murins et les réponses chez l'homme [546]. Bien que certaines études indiquent que les résultats expérimentaux chez la souris puissent prédire un succès thérapeutique chez l'homme [547, 548], le fait est que presque 150 essais cliniques impliquant des traitements anti-inflammatoires expérimentaux basés sur des données obtenues chez la souris ont échoué [546], notamment plusieurs traitements potentiels pour le SSO [549]. Certains de ces essais cliniques étaient basés sur des données provenant de modèles de DES [514, 550, 1218] et de modèles utilisant la toxine botulinique [551]. Ces résultats sous-estiment la nécessité de montrer si un modèle murin donné recrée avec succès ou non, une maladie humaine correspondante [546, 552, 1204].

# 7.2. Modèles animaux de la sécheresse oculaire liée à un syndrome de Sjögren

#### 7.2.1. Introduction

Le syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune chronique qui affecte les glandes exocrines, en particulier les glandes lacrymales et salivaires, provoquant un SSO et une sécheresse buccale en plus des atteintes d'autres systèmes d'organes. Les caractéristiques cliniques de la maladie chez l'homme sont développées ultérieurement dans ce rapport.

Plusieurs modèles animaux ont été utilisés pour étudier la pathogenèse du syndrome de Sjögren et ont fourni des renseignements sur cette pathologie, notamment sur son hétérogénéité (Tableau 8). Quoique les modèles animaux reprennent un ou plusieurs aspects du syndrome de Sjögren, aucun modèle parfait n'existe. Cette section se concentre sur les événements oculaires des modèles murins de maladies auto-immunes.

## 7.2.2. Modèles animaux du syndrome de Sjögren

Une revue de la littérature concernant les modèles animaux montre une dichotomie dans les rapports, avec une recherche en rhumatologie centrée sur les glandes salivaires comme organe cible et une recherche en ophtalmologie privilégiant les glandes lacrymales. À l'exception des rapports chez les souris MRL/lpr, NZB/ NZW et NOD [553 - 556], il existe très peu de données comparatives concernant les pathologies salivaires et lacrymales dans les mêmes animaux. Les manifestations oculaires sont également moins étudiées dans des modèles de rongeurs. Il est nécessaire de faire plus d'études, englobant les modifications pathologiques des deux organes qui pourraient identifier des voies communes de destruction glandulaire et définir des différences spécifiques des glandes. La séquence dans le temps des événements pathologiques peut servir de guide pour les mécanismes cellulaires et moléculaires. On ne sait toujours pas dans quelle mesure les manifestations de la surface oculaire dans le syndrome de Sjögren sont secondaires à l'implication des glandes lacrymales ou de Meibomius ou au ciblage de la cornée et de la conjonctive par les

auto-anticorps.

L'influence de l'âge, de la durée de la maladie et du sexe est importante dans le syndrome de Sjögren chez l'homme et l'âge est l'un des facteurs de risque les plus puissants pour le SSO [557 -561]. De la même manière, dans les modèles animaux, le phénotype complet du syndrome de Sjögren prend souvent du temps pour se développer [536, 562, 563] Deux modèles en sont une bonne illustration. Premièrement, comme indiqué, des souris C57BL/6 sans pathologie immune développent spontanément un SSO d'origine lacrymale, débutant après la ménopause (6 à 9 mois), jusqu'à un âge avancé de 24 mois [545]. Deuxièmement, un variant de la souche de souris diabétique non obèse (NOD), (NOD.B10.H2<sup>b</sup>), présente un phénotype de syndrome de Sjögren léger à l'âge de 10 semaines, mais développe une acryoadénite et un SSO sévères à l'âge d'un an [564]. Ceci suggère qu'un niveau défini de dérégulation immunitaire est nécessaire pour établir le phénotype histologique du syndrome de Sjögren, dépendant de facteurs tels que l'accumulation tissulaire de lymphocytes, la perte de cellules T régulatrices et/ou la génération d'auto-anticorps. Comme dans le syndrome de Sjögren chez l'homme, la présence de lésions histologiques est considérée comme étant l'un des critères les plus importants pour le diagnostic du syndrome de Sjögren dans le modèle animal [565].

La forte prédilection du syndrome de Sjögren pour les femmes a été reliée en grande partie aux différences liées au sexe au niveau du système immunitaire, et aux actions des hormones stéroïdes sur celui-ci. Cela a été discuté de façon approfondie dans le rapport du sous-comité Sexe, genre et hormones. La prévalence du SSO non lié à un syndrome de Sjögren (NSDE) est plus importante chez les femmes que chez les hommes [559, 566, 567]. Certaines observations intrigantes ont été faites dans des modèles animaux. Chez la souris NOD, un modèle de syndrome de Sjögren, la propension des glandes lacrymales et salivaires à une infiltration inflammatoire montre une forte tendance liée au sexe avec le développement d'une sialoadénite chez les souris femelles et d'une dacryoadénite chez les mâles. [568]. Au contraire, comme chez l'homme, l'inflammation est significativement plus importante dans les glandes lacrymales et salivaires de souris femelles MRL/lpr par comparaison aux mâles ayant le même âge [569]. Malheureusement, seules des informations limitées sont disponibles concernant les différences liées au sexe au niveau des glandes lacrymales et salivaires dans les modèles animaux de syndrome de Sjögren [555, 556, 569, 570].

#### 7.2.3. Un examen des modèles animaux

Les emblèmes du syndrome de Sjögren incluent une infiltration lymphocytaire, une production d'auto-anticorps et une disparition glandulaire secondaire à une apoptose épithéliale. On ignore encore si l'infiltration lymphocytaire précède ou est nécessaire pour l'apoptose glandulaire, et on n'a pas identifié le ou les antigènes concernés. La section suivante regroupe les différents modèles de syndrome de Sjögren en fonction de leur pertinence potentielle visà-vis de la pathogenèse du syndrome de Sjögren chez l'homme. Le regroupement est quelque peu arbitraire, car de nombreux modèles pourraient être inclus dans plus d'une catégorie.

*7.2.3.1. Cellules T auto-réactives infiltrantes.* La présence de cellules T auto-réactives, activées à l'intérieur des glandes lacrymales ou salivaires est une caractéristique pathognomonique

du syndrome de Sjögren chez l'homme et le *focus score* (le nombre d'infiltrats de cellules mononucléées contenant au moins 50 cellules inflammatoires dans une coupe de tissu glandulaire de 4 mm<sup>2</sup>), dans une biopsie de glande salivaire accessoire, fait partie intégrante de la classification internationale actuelle du syndrome de Sjögren [565, 571]. Les autres éléments sont la présence d'anticorps dans le sérum, et les preuves subjective et objective du SSO et de la sécheresse buccale. Plusieurs modèles de syndrome de Sjögren qui présentent une infiltration glandulaire par des cellules T, peuvent être inclus ici, notamment les souris NOD, CD25KO, Scurfy, MRL/lpr, AIRE-KO, transgéniques (Tg) IL-12, C57BL/6.NOD-Aec1Aec2 (Aec), NOD.B10.H2<sup>b</sup>, et les souris Tg ostéopontine (OPN).

Chez les souris MLR/pr, une rupture génétiquement définie du système Fas - Fas ligand induit une infiltration tissulaire par des lymphocytes, dont beaucoup sont des cellules T [572, 573, 1205]. Curieusement, le contexte génétique dans lequel la mutation Fas survient a un impact sur le phénotype et la gravité de la dacryoadénite et de la perte des cellules caliciformes [574 - 576]. Les deux souches de souris consanguines de laboratoire les plus fréquemment utilisées montrent une tendance distincte dans leur capacité à organiser une réponse immunitaire : Les souris BALB/c et C57BL/6 sont Th1 et Th2 dénaturées, respectivement [577]. Ceci peut expliquer pourquoi la densité des cellules caliciformes est influencée par le contexte génétique dans la mutation MRL/pr, avec une densité de cellules caliciformes plus élevée chez les souris MRL/lpr.BALB/c et plus faible chez les souris MRL.lpr.B6 par rapport aux témoins de type sauvage respectifs [578, 579].

Dans les souris CD25KO et les souris avec invalidation du gène du régulateur de l'auto-immunité (Autoimmune regulator gene, AIRE), une désorganisation de la tolérance immunitaire donne lieu à une destruction accélérée des glandes lacrymales, avec un phénotype sévère [580 - 582]. CD25 correspond à la chaîne a du récepteur pour l'IL-2, le bras de liaison du récepteur hétérotrimérique de l'IL-2 [583 - 585]. Il est exprimé sur les cellules T et B. En son absence, comme chez les souris avec invalidation du gène CD25 (CD25KO), les cellules sont incapables de répondre à l'IL-2, aucune cellule régulatrice T n'est générée, des cellules T spontanément auto-réactives apparaissent et ces cellules ne sont pas soumises à la mort cellulaire induite par activation [586, 587]. Les souris CD25KO développent une dacryoadénite âgedépendante et une auto-immunité systémique. Il y a également une coloration de la surface oculaire, une perte des cellules caliciformes et l'apparition d'anticorps anti-M3R [536, 582].

Les souris avec invalidation du gène AIRE développent une maladie auto-immune médiée par les cellules T CD4<sup>+</sup> qui cible de nombreux organes, notamment les glandes lacrymales et la surface oculaire [588]. Les souris AIRE KO dans un contexte NOD, présentent une métaplasie squameuse sévère et une coloration de la surface oculaire qui suit les taux d'infiltration des glandes lacrymales [588, 589] alors que la même mutation dans un contexte C57BL/6 entraîne une perte de cellules caliciformes et une infiltration de la cornée et de la région autour des glandes de Meibomius par des cellules T CD4<sup>+</sup>, par comparaison aux témoins de type sauvage [590].

Bien qu'il existe des preuves du rôle des cellules Th17<sup>+</sup> dans la rupture de la barrière cornéenne et la sialoadénite [516, 526, 591], son rôle dans la dacryoadénite est encore controversé. Certains des
modèles auto-immuns qui ont été utilisés pour étudier la dacroadénite, ont à la fois des cellules T Th1+ et Th17+ infiltrant les glandes lacrymales, ce qui rend difficile la détermination des contributions individuelles des sous-groupes Th (TSP-1 KO, MRL/lpr, CD25KO, et Aec). La dacryoadénite chez les souris CD25-IL - 17DKO est apparue plus précocement et était plus importante que dans la souche parentale CD25KO. Elle était accompagnée par une plus forte expression du récepteur de l'IFN-y - et par des taux plus élevés de caspase-3 [562], suggérant que l'IL-17A peut jouer un rôle mineur pour compenser l'IFN- $\gamma$ . Des cellules Th-1+ ont été impliquées dans la colite, l'uvéite auto-immune expérimentale et le syndrome de Sjögren [475, 478, 532, 562, 582, 592]. Chez les souris avec invalidation du gène IFN-y et chez celles avec invalidation du gène du récepteur pour l'IFN-y, la sialoadénite était améliorée [593] et la même tendance est observée chez les souris CD25-IFN-y DKO [536, 562]. Ces résultats indiquent qu'un mélange de cellules Th1 et Th17 est impliqué dans la dacryoadénite et que les traitements ciblant plus d'un sous-groupe peuvent être bénéfiques dans le syndrome de Sjögren.

7.2.3.2. Perturbation de la voie de signalisation du TGF- $\beta$ . Le facteur de croissance transformant bêta (Transforming Growth Factor-beta, TGF-β) est une cytokine pléiotropique impliquée dans la différenciation épithéliale, la mitose, la motilité cellulaire, la fibrose et la régulation immunitaire [308]. Le TGF- $\beta$  est essentiel pour l'induction des cellules CD4+Foxp3+, les cellules T régulatrices impliquées dans le maintien sous contrôle des autres cellules [594], mais aussi des cellules T helper (Th) 17 [595]. Les souris déficientes en TGF-β succombent à une maladie auto-immune systémique massive, affectant les deux glandes exocrines, peu après la naissance, ce qui rend difficile l'étude du rôle spécifique du TGF-β dans le syndrome de Sjögren [596 - 598]. Deux autres modèles animaux avec une perturbation de la voie de signalisation du TGFβ développent un syndrome de Sjögren modéré avec l'âge : les souris avec invalidation du gène de la thrombospondine-1 (TSP-1) et des animaux dominants négatifs pour le récepteur de type II du TGF-β (DN TGFBRII). Ces souris développent une dacryoadénite et des manifestations à la surface oculaire qui sont accompagnées par des réponses Th1 et Th17 [563, 599]. Chez les souris TPS-1KO, des anticorps anti-SSA et anti-SSB sont également présents dans le sérum [563]. Le double rôle du TGF-β dans la promotion des cellules Treg (anti-inflammatoires) et la génération de cellules Th17<sup>+</sup> peut être mieux appréhendé en soumettant les animaux DN TGFBRII et TSP1KO à un DES, au cours duquel les cellules Th17 sont impliquées dans la rupture de la barrière cornéenne [529]. Curieusement, les deux modèles montrent une amélioration paradoxale de la coloration de la cornée par rapport à leur propre évaluation de référence avant l'exposition au DES [105, 600]. Il a été démontré que cet effet était médié par les CD chez les souris TSP-1KO [600]. Il a été découvert que le polymorphisme du gène de la thrombospondine était associé à l'inflammation chronique de la surface oculaire après chirurgie réfractive chez les militaires de l'armée américaine en service actif [601]. Des études sont nécessaires dans l'avenir pour définir le rôle spécifique du TGF-β dans le syndrome de Sjögren.

7.2.3.3. Apoptose glandulaire. L'apoptose glandulaire est un autre emblème du syndrome de Sjögren et est omniprésente dans presque tous les modèles de syndrome de Sjögren. On ignore si elle suit ou précède l'infiltration immunitaire, puisque le facteur

déclenchant initial du syndrome de Sjögren est inconnu. Une publication récente a rapporté que les cellules épithéliales lacrymales, déficientes en IxB- $\zeta$  exhibaient une apoptose accrue qui précédait l'infiltration lymphocytaire, démontrant que la mort des cellules épithéliales pourrait être le facteur initial dans le syndrome de Sjögren [602]. Il existe des données suggérant que des cellules immunitaires participent à la désorganisation et à l'apoptose des glandes exocrines.

L'IFN-y a été impliqué dans la perte des cellules épithéliales, en induisant une apoptose dans des lignées cellulaires des glandes salivaires [603, 604]. Comme indiqué ci-dessus, les souris avec invalidation du gène NOD.IFN-y KO et du gène du récepteur NOD.IFN-y ont un focus score pour les glandes salivaires et une activité caspase-3 plus faibles que la souche NOD [593] et les souris avec double invalidation des gènes CD25-IFN-y ont des taux de caspase-3 significativement plus faibles et un degré moins de dacryoadénite que la souche parentale CD25+KO [536, 562]. Des cellules caliciformes de conjonctive de rat et humaine sont extrêmement sensibles à l'IFN-y et des concentrations infimes induiront une apoptose [605]. Dans un autre rapport, l'IFN-y a bloqué la sécrétion de glycoconjugués de haut poids moléculaire induite par le carbachol et a réduit la prolifération des cellules caliciformes [606]. Les auteurs ont conclu que ceci pourrait expliquer la perte des cellules caliciformes et le déficit en mucines dans le SSO. Ces études indiquent que l'épithélium glandulaire peut fonctionner à la fois comme un instigateur et une cible témoin de l'infiltration lymphocytaire.

7.2.3.4. Cellules B et modèles d'immunisation. Le SS est accompagné d'une activité de cellules B polyclonales et les patients atteints d'un syndrome de Sjögren présentent un risque élevé de lymphome par rapport à la population générale [607 - 609]. Les taux sériques élevés d'auto-anticorps (anti-SSA/Ro 52 kDa, anti-SSA/Ro 60 kDa, anti-SSB/La, facteur rhumatoïde, anti-α-fodrine, anti-récepteur muscarinique type 3 [M3R]), ont été utilisés comme critères diagnostiques [565, 610] mais certains patients atteints de SS n'ont pas d'auto-anticorps dans le sérum.

Le facteur d'activation des cellules B (B-cell activating factor, BAFF) est un membre de la superfamille des TNF et régule la survie des cellules B. Les souris Tg BAFF, principalement utilisées comme modèle du lupus érythémateux disséminé (LED) lorsqu'elles sont jeunes, développent une infiltration leucocytaire des glandes sousmandibulaires en vieillissant [611]. L'Act-1 est un facteur de régulation négative du BAFF et des CD40+. Les souris Act-1tg at Act1-/ - développent une infiltration par les cellules B et T des glandes lacrymales et salivaires (glande salivaire > glande lacrymale) et ont des anticorps anti-SSA et anti-SSB [612]. Des souris NOD modifiées avec une sécrétion des IgG1 perturbée présentent également un phénotype salivaire amélioré (NOD.IL4 KO; NOD.B10.H2b.IL-4 KO; NOD. NOD.B10-H2b.C-Stat6 KO) [613, 614]. Des études récentes utilisant des souris M3R KO immunisées par des peptides M3R ont démontré que des cellules T auto-réactives M3R pouvaient transférer une sialoadénite à des souris immunodéficientes [615 - 617]. Elles ont également démontré que, comme les modèles NOD et CD25<sup>+</sup>K, l'IFN-y est essentiel pour l'induction de l'apoptose glandulaire, puisque des receveurs par transfert adoptif de cellules M3R-IFN-y DKO, immunisées par le peptide M3R, n'avaient pas de score significatif de l'inflammation ou ne présentaient pas d'apoptose [616].

7.2.3.5. Effet d'un DES sur les réponses auto-immunes. La réponse auto-immune des souris à un DES a été étudiée dans quelques cas. Yoon et ses collaborateurs ont démontré une augmentation de l'infiltration conjonctivale et de la coloration cornéenne lorsque des souris NOD.B10.H2<sup>b</sup> âgées de 16 semaines, étaient soumises à un DES [618]. Lors de la suppression du DES, les souris NOD.B10.H2<sup>b</sup> présentaient de manière permanente une production de larmes, une perte de cellules caliciformes et une augmentation des cellules T CD4<sup>+</sup> inférieure à celles observées chez les souris C57BL/6, indiquant qu'un DES dans une souche génétiquement prédisposée avait des effets prolongés [619]. Dans certaines autres souches, comme les souches DN TGFBRII et TSP1KO, la coloration cornéenne et le nombre de cellules caliciformes étaient améliorés après un DES [600]. L'interaction entre la prédisposition génétique et le DES mérite une étude plus approfondie.

# 7.3. Modèles animaux de dysfonctionnement des glandes de Meibomius

Idéalement, un modèle animal de DGM humain montrera les signes du DGM chez l'homme, ainsi que les séquelles sur le film lacrymal et la surface oculaire associées au DGM et à l'EDE. Les signes de DGM chez l'homme comprendraient, entre autres, une obstruction des orifices des glandes de Meibomius et une métaplasie des orifices (un état défini comme une croissance atypique et une kératinisation de l'épithélium canalaire [1219]), une baisse de la qualité du meibum et une altération de son profil lipidique, une dilatation kystique du canal central, et une atrophie et une perte des acini [36, 494, 495, 620 - 627, 1206]. En particulier, des preuves d'hyperkératinisation du canal glandulaire terminal meibomien sont importantes, étant donné qu'il s'agit d'une

caractéristique majeure du DGM chez l'homme [36, 494, 620 - 622, 624, 627]. En outre, le DGM, et l'insuffisance du meibum qui en résulte, favorisent l'évaporation, l'hyperosmolarité et l'instabilité du film lacrymal, et le stress de la surface oculaire, et entraînent une augmentation des frottements, une inflammation, des lésions oculaires (p. ex. métaplasie squameuse de la cornée, une disparition des microvillosités de la cornée, perturbation du glycocalyx) et une déficience visuelle [1, 36, 190, 196, 549, 628 - 632, 1207]. Le meibum dans le SSO chez l'homme contient également des inclusions cytokératine positives [183].

Aujourd'hui, un certain nombre de modèles animaux de DGM ont été identifiés ou créés qui reproduisent, au moins en partie, le DGM humain. Des modèles de singes [663] et de lapins [39, 634 -636, 1208] qui présentent une hyperkératinisation de l'épithélium du canal terminal de la glande de Meibomius et une obstruction des orifices des glandes de Meibomius, ont été provoqués par une intoxication par des polychlorobiphényles [633], une exposition systémique à l'isotrétinoïne [1208] et une administration locale d'adrénaline [39, 634 - 636]. Une observation histopathologique fréquente chez ces modèles de singes et de lapins est une dilatation anormale des canaux, dont la lumière est remplie de matériels kératinisés.

De même, des modèles de DGM chez des rongeurs ont été découverts ou développés. Ceux-ci sont soit naturels, soit ont été générés par des technologies transgéniques ou d'invalidation des gènes, des mutations, une immunisation, un traitement médicamenteux, une exposition à un stress par dessiccation, ou des perturbations nutritionnelles (Tableau 9). Les souches résultantes peuvent présenter une variété de phénotypes, comme une



Fig. 10. Représentation schématique des expériences de transfert adoptif. Des souris qui étaient soumises à un stress par dessiccation (DES), présentaient une disparition des cellules caliciformes, une coloration de la corrice et une infiltration de la conjonctive par des cellules T CD4+. Des cellules T CD4+ ont été isolées de la rate et des ganglions lymphatiques drainants cervicaux en utilisant des billes magnétiques et ont été tr<del>ansfert adoptif DVC subfr SDM DVC subfr S</del>

hyperkératinisation canalaire, une obstruction des orifices des glandes de Meibomius, du meibum et des canaux épaissis contenant du matériel kératinisé, et une atrophie, une aplasie ou une disparition des cellules acineuses (voir Tableau 9 pour les références).

Les trois souches suivantes présentent un grand nombre de ces aspects.

Premièrement, il y a un modèle induit chez des souris glabres HR-1 en les soumettant à un régime alimentaire spécial au contenu limité en lipides (HR-AD) [637]. Ce modèle a été développé pour faciliter la compréhension de la physiopathologie du DGM. Après exposition à ce régime pendant 4 semaines, les souris ont développé une hyperkératinisation de l'épithélium canalaire des glandes de Meibomius, une disparition des acini des glandes de Meibomius, et finalement une atrophie des glandes de Meibomius. Un examen clinique de ces souris révèle des orifices des glandes de Meibomius nettement bouchés (c.-à-d. obstrués), une télangiectasie, et un meibum de type « pâte dentifrice » par comparaison à une paupière normale. Fait particulièrement intéressant, un traitement local par azithromycine chez ce modèle murin a réduit de manière significative le nombre d'orifices bouchés, la kératinisation de l'épithélium canalaire des glandes de Meibomius, l'épaisseur des canaux glandulaires meibomiens, et l'atrophie des glandes de Meibomius. [637]. L'azithromycine, réciproquement, est connue pour induire une différenciation des cellules épithéliales des glandes de Meibomius chez l'homme [53, 638 - 640], et constitue un traitement très fréquent dans le DGM chez l'homme [641].

Un second modèle est induit par un traitement par l'isotrétinoïne [642], un facteur de risque connu et important pour le développement d'un DGM chez l'homme [643 - 652]. Le traitement de rats pendant 3 mois par l'isotrétinoïne a abouti à une hyperkératinisation et un épaississement de l'épithélium des canaux des glandes de Meibomius, une diminution de la quantité et de la taille des acini, et de nombreux acini dégénérés et cylindres de cellules acineuses dans les canaux des glandes de Meibomius. Ces effets provoqués par l'isotrétinoïne pourraient être inhibés par la déhydroépiandrostérone, vraisemblablement, selon des chercheurs, par l'intermédiaire de la transformation en androgènes [642]. Il a été rapporté que, réciproquement, les androgènes par voie topique étaient efficaces dans le traitement des DGM chez l'homme [653] (voir le rapport du sous-comité Sexe, genre et hormones).

Un troisième modèle implique une interférence avec l'action de l'hormone de croissance (Growth hormon, GH) [57]. Celui-ci comprend des souris transgéniques exprimant un antagoniste (A) du récepteur (R) de l'hormone de croissance (GHA) avec taux réduit de GH, ainsi que des souris avec invalidation du gène GHR (GRH KO) sans aucune activité GH. Un grand nombre des glandes de Meibomius de ces souris GHA et GHR KO présentent des canaux glandulaires meibomiens hyperkératinisés et épaissis qui contiennent des éléments cornés, des canaux sécrétoires insérés dans les parois canalaires et des acini très peu différenciés. Les souris GHR KO et GHA possèdent également des glandes de Meibomius plus petites par comparaison aux témoins de type sauvage [57]. Étant donné que les taux de GH diminuent avec l'âge, il est possible que cette diminution contribue au développement de DGM liés à l'âge [1216].

Récemment, Jester et al. on émis l'hypothèse que la cible

principale dans les DGM est la glande de Meibomius par rapport à l'hyperkératinisation canalaire [654]. Cette hypothèse est basée sur des études dans des modèles murins liés à l'âge [655] et de stress par évaporation [656]. Ils proposent que l'élément majeur des DGM corresponde à l'atrophie glandulaire due à une perte des progéniteurs des meibocytes. Jester et al. rapportent également qu'un stress par dessiccation chez les souris engendre une phase d'hyperprolifération des cellules acineuses, avec une modification du rapport protéines/lipides provoquant une augmentation de la viscosité lipidique. Selon ce point de vue, des bouchons épithéliaux à l'intérieur des canaux glandulaires ne contiennent pas de kératines arrivées à maturation complète [654]. Obata et ses collaborateurs ont également observé une corrélation liée à l'âge entre la perte des cellules épithéliales acineuses glandulaires et le vieillissement [495, 624]. Au contraire, d'autres chercheurs ont identifié une kératinisation, une obstruction et une métaplasie des orifices des glandes de Meibomius associées aux DGM chez l'homme au cours du vieillissement [627] et en général [36, 494, 620 - 622, 624]. Par ailleurs, de grandes quantités d'inclusions non lipidiques, de type protéinique, colorées comme des cytokératines ont également été identifiées dans le meibum anormal des patients atteints de SSO [183]. Ces inclusions peuvent éventuellement représenter les éléments kératinisés qui apparaissent dans le meibum trouble des personnes âgées [657].

Certains des modèles murins présentés dans le Tableau 9 peuvent également être utilisés pour des études sur le SSO par évaporation et correspondant aux séquelles de la surface oculaire. Les observations, à savoir que l'absence de GM dans la dysplasie ectodermique anhidrotique/hypohidrotique liée à l'X est associée à une évaporation accrue des larmes, à des microvillosités cornéennes rares et raccourcies (remarque : qui perturberaient le glycocalyx [658]), à des défauts de la cornée (p. ex. néovascularisation, kératinisation, et métaplasie squameuse), et à une inflammation de la surface oculaire, sont cohérentes avec cette proposition [1145, 1215]. En outre, une atrophie des GM chez les souris avec invalidation du gène de l'acyl-CoA:cholestérol acyltransférase-1 est associée à des érosions de la cornée [660].

D'autres modèles murins qui présentent des altérations marquées de la structure et des fonctions des glandes sébacées (Tableau 9) peuvent aussi servir de modèles de DGM. Cependant, des études doivent être réalisées pour examiner ses possibilités.

# 7.4. Le microbiome de la surface oculaire

Il est prouvé que le microbiome de l'intestin et de la surface oculaire peut influencer la survenue d'un SSO. La surface oculaire est en permanence exposée à l'environnement, mais, par comparaison aux bords palpébraux, il s'agit d'un site relativement stérile, selon des études utilisant des prélèvements réalisés par écouvillonnage au niveau de la conjonctive [661, 662]. Le microbiote de la surface oculaire est régulé par de nombreux facteurs antimicrobiens produits par les glandes lacrymales, les cellules caliciformes et la conjonctive, qui sont sécrétés dans les larmes, comme la lactoferrine, le lysozyme, les défensines  $\alpha$  et  $\beta$  et des IgA [459 - 461, 663]. Récemment, les interactions entre l'hôte et le microbiote ont suscité un vif intérêt.

Le terme microbiote fait référence à la population de microorganismes qui peuple un site particulier et le microbiome fait référence à leurs génomes communs. Les techniques utilisées pour évaluer le microbiome incluent la culture microbienne, classique et des techniques sans culture telles que la réaction en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction, PCR) et l'amplification et le séquençage de l'ADN ribosomique 16S [664 - 666]. Les données de la littérature étaient ambiguës en ce qui concerne la présence de microbiote au niveau de la surface oculaire [665, 667, 668], certains auteurs observant une présence stable, pouvant être modifiée par une pathologie, alors que d'autres indiquent que des microorganismes sont présents de manière transitoire, avant leur destruction par les mécanismes de défense de la surface oculaire. Récemment, on est parvenu à un consensus selon lequel la surface oculaire est un environnement pauci-bactérien, mais n'est pas stérile [665, 668].

Les micro-organismes les plus fréquents cultivés à partir de la surface conjonctivale, à l'aide de techniques de culture classiques, incluent les Staphylocoques et *Propionibacterium acnes*, alors que des techniques plus récentes indiquent que le nombre de genres est beaucoup plus important [664, 665, 668, 669]. Les écouvillonnages des bords palpébraux ont révélé les mêmes espèces, mais avec un nombre d'unités formant colonies plus élevé [667].

La compréhension du rôle du microbiome dans les SSO est importante, car cela pourrait ouvrir des portes éventuelles pour le traitement. Dans une étude menée par Graham et al., la population bactérienne du bord postérieur de la paupière et du sac conjonctival inférieur de patients avec et sans SSO a été évaluée à l'aide de la culture conventionnelle et de la PCR de l'ADNr 16S [669]. Un nombre significativement plus important de bactéries a été détecté par la technique de PCR de l'ADNr 16S par comparaison à la culture conventionnelle qui a révélé essentiellement des staphylocoques coagulase-négatifs [669]. Curieusement, des bactéries qui, par ailleurs, sont rarement associées à la surface oculaire (Rhodococcus erythropolis, Klebsiella oxytoca, et Erwinia species) ont été identifiées dans le SSO inflammatoire, ainsi qu'au niveau de la surface oculaire normale [669]. Une différence significative du nombre moven de bactéries a été observée entre le groupe témoin et les groupes de SSO modéré à sévère, résultat confirmé par d'autres [670]. De plus, les auteurs ont découvert qu'une densité réduite de cellules caliciformes était associée à la présence d'un plus grand nombre de bactéries [669]. Une autre étude, comparant le microbiome oculaire, buccal et intestinal de témoins et de patients atteints d'un syndrome de Sjögren a montré qu'il n'y avait pas de différence au niveau du microbiome oculaire entre les deux groupes [668]. Une diminution de la diversité a été

notée à la fois dans le microbiome buccal et intestinal et des modifications spécifiques de genres ont été observées. Il y avait une relative diminution de l'abondance des genres Bacteroides, Parabactéroides, Faecalibacterium, et Prevotella, avec une augmentation relative de l'abondance des genres Pseudobutyrivibrio, Escherichia/Shigella, Blautia, et Streptococcus chez les patients atteints d'un syndrome de Sjögren par rapport aux témoins. De plus, les scores de gravité oculaire et systémique étaient inversement corrélés à la diversité microbienne [668].

Une autre étude a rapporté des modifications du microbiote de la surface oculaire qui apparaissent dans les stades précoces d'une maladie de type syndrome de Sjögren chez des souris avec invalidation du gène de la transpondine (TSP-1KO), aboutissant à la recommandation que des peptides dérivés de la TSP-1 peuvent être un moyen pour réduire la flore commensale et l'inflammation qui en résultent [671].

Les outils pour étudier le rôle du microbiome dans l'homéostasie et les états pathologiques comprennent l'utilisation de souris sans germe ou la soumission de souris à un cocktail d'antibiotiques, administré soit dans l'eau de boisson soit par gavage. Le traitement antibiotique induira des modifications de la population bactérienne, aboutissant à un état dysbiotique. Récemment, il a été rapporté que des souris soumises à un DES, qui buvaient de l'eau contenant des antibiotiques pendant 14 jours avant le DES, présentaient une perte plus importante de cellules caliciformes, une infiltration plus grande par des cellules T et une coloration de la cornée plus mauvaise que des souris qui avaient été soumises au même protocole, mais qui buvaient de l'eau normale [668]. Le séquençage des ARNr S16 retrouvés dans les déjections de ces souris indiquait une diminution des Clostridium et une augmentation des Enterobacter, Escherichia/Shigella, et Pseudomonas après antibiothérapie + DES pendant 10 jours.

Un environnement sans germe est très néfaste pour l'homéostasie oculaire chez la souris, car il prédispose à, ou aggrave, une pathologie de type syndrome de Sjögren chez des souris ne présentant pas d'affections auto-immunes et génétiquement prédisposées, respectivement [668, 672]. Les souris C57BL/6 sans maladie auto-immune, élevées dans des milieux sans germe, présentent des caractéristiques ressemblant à un syndrome de Sjögren, y compris une dacryoadénite et une diminution de la concentration en EGF dans les larmes. Il y avait également une coloration de la cornée, une perte des cellules caliciformes et une infiltration par des cellules T CD4<sup>+</sup> pathogènes [672].

| Tableau  | 8 |  |
|----------|---|--|
| - actent | ~ |  |

Modèles murins du syndrome de Sjögren.

| Âge d'apparition | Modèle   | Préférence de sexe  | Mécanisme principal   | Principaux organes affectés                          | Références   |
|------------------|----------|---------------------|---|--|--|
| 0 à 3 semaines   | TGF-β KO | $\delta = 2$        | Délétion du gène du TGF- $\beta$                                      | Auto-immunité systémique fatale,<br>y compris des GL | (Shull et al., 1992,<br>McCartney- Francis et al.,<br>1997) [596,1112]   |
|                  | Scurfy   | $\delta=\mathbb{Q}$ | Délétion du domaine forkhead<br>de Foxp3                              | Auto-immunité systémique fatale,<br>y compris des GL | (Brunkow et al., 2001,<br>Sharma et al., 2006)<br>[1113,1114]  |
| 4 semaines       | CD25KO   | $\delta = 2$        | Manque de cellules Treg ;<br>cellules T auto-réactives                | GL , GSM ; côlon ; surface oculaire                  | (Sharma et al., 2006, de Paiva<br>et al., 2010, Pelegrino et al.,<br>2012, Rahimy et al., 2010)<br>[536,581,1114,1115] |
|                  | MRL.lpr  | 9                   | Cellules T auto-réactives ;<br>système Fas-Fas ligand<br>perturbateur | GL ; GSM ; surface oculaire                          | (Jabs and Prendergast,<br>1991a, Jabs and Prendergast,<br>1991b, Toda et al., 1999)                                    |

Translated into French by Allergan

# A.J. Bron et al. / The Ocular Surface xxx (2017) 441-515

[556,574,1116]

|                         | AIRE                                | Ŷ   | Défaut de sélection négative<br>des cellules T spécifiques<br>d'organe   | GL ; surface oculaire   | Yeh et al., 2009, Li et al.,<br>2008, Chen et al., 2010)<br>[589,590,1117]  |
|-------------------------|-------------------------------------|---|--|---|---|
| 8 semaines              | Tg IL-12                            | $\circ = \Im$                                       | Souris transgéniques avec<br>expression accrue de l'IL-12  | GSM   | (Vosters et al., 2009) [1118]   |
|                         | NFKbiz KO                           | $\Diamond= \mathbb{Q}$                              | dans la glande thyroïde<br>Apoptose épithéliale avant<br>infiltration lymphocytaire  | GL  | (Okuma et al., 2013) [602]  |
| 12 semaines             | C57BL/6.NOD<br>-Aec1Aec2            | ç?  | Transfert de 2 loci auto-<br>réactifs de souris NOD à des<br>souris C57BL/6 sans<br>pathologie auto-immune ;<br>phénotype SS plus modéré<br>que phénotype parental des<br>courie NOD | GL ; GSM ; surface oculaire   | (Cha et al., 2002, Robinson et<br>al., 1998, You et al., 2015,<br>Bulosan et al., 2008, Cha et<br>al., 2004) [593,1119-1122]                |
|                         | TSP1 KO                             | ?   | Abisence d'activation<br>autologue du TGF-β ;<br>cellules T auto-réactives   | GL ; surface oculaire   | (Turpie et al., 2009,<br>Contreras-Ruiz et al., 2013,<br>Gandhi et al., 2013)<br>[563.599.1123]   |
|                         | NOD                                 | ♀ (S) ; ♂ (D)                                       | Lignée pure qui développe<br>des cellules T auto-réactives ;<br>un défaut de cellules Treg est<br>controversé  | GSM ; GL ; pancréas   | (Tsubota et al., 2001,<br>Lieberman et al., 2015, da<br>Costa et al., 2006, D'Alise et<br>al., 2008, Skarstein et al.,<br>1995) [1124-1128] |
|                         | NHE8 KO                             | $\delta=\delta_{\rm v}$                             | NHE est un groupe des<br>protéines membranaires qui<br>sont des échangeurs d'ions<br>Na+ entre les milieux<br>extracellulaire et<br>intracellulaire                                  | GL ; surface oculaire   | (Xu et al., 2015) [1129]  |
| 14 semaines             | DN TGFβRII                          | $\circ = \circ$                                     | H+<br>Cellules T auto-réactives dues<br>à une perturbation de la voie<br>de signalisation du TGF-β<br>sous promoteur des cellules T  | GL ; surface oculaire   | (de Paiva et al., 2011) [1130]  |
| 16 semaines             | NOD.B10.H2b                         | ే   | Remplacement du locus de<br>prédisposition au diabète<br>NOD MHC I-Ag7ldd1 par le<br>locus MHC I-Ab ; phénotype<br>SS plus modéré que le<br>phénotype parental des souris            | GL ; GSM ; surface oculaire   | Yoon et al., 2008, Yamachika<br>et al., 1998, Robinson et al.,<br>1998, Coursey et al., 2015)<br>[564,618,1120,1131]                        |
|                         | OPN-Tg                              | ♀ <b>?</b>  | NOD chez les jeunes souris.<br>Expression accrue de<br>l'ostéopontine  | GSM   | (Husain-Krautter et al., 2015)<br>[1132]  |
| 3 mois                  | Tet-mev1<br>Invalidation<br>génique | ੇ   | Augmentation du stress<br>oxydatif mitochondrial   | GL ; surface oculaire   | (Uchino et al., 2012) [770]   |
| 4 mois                  | Neurturine KO                       | $c_{\rm c}=c_{\rm s}$                               | Innervation parasympathique<br>défectueuse de leurs glandes<br>lacrymales  | GL ; surface oculaire   | (Song et al., 2003) [1133]  |
|                         | Act1.CD40 DKO                       | ?   | Délétion du gène du<br>régulateur négatif de la survie<br>des cellules B   | GSM > GL ; peau autour des yeux   | (Qian et al., 2008) [612]   |
| 5 mois                  | ArKO                                | Aucune préférence                                   | Déficit en œstrogènes dû à<br>une invalidation du gène de<br>l'aromatase (qui convertit les<br>androgènes en œstrogènes)   | Aucune inflammation dans les<br>GL ou les glandes de<br>Meibomius ; augmentation du<br>volume lacrymal chez les mâles,<br>pas chez les femelles par<br>comparaison aux témoins de | (Rahimi Darabad et al., 2014,<br>Darabad et al., 2013)<br>[691,692]   |
| 6 mois                  | NZB/NZW F1                          | Ŷ   | Lignée pure hybride,<br>cellules T auto-réactives  | GL ; surface oculaire   | (Kotzin and Palmer, 1988,<br>Gilbard et al., 1987)<br>[1134,1135]   |
|                         | ArKO                                | Ŷ   | Déficit en æstrogènes dû à<br>une invalidation du gène de<br>l'aromatase   | GSM   | (Iwasa et al., 2015, Ishimaru<br>et al., 2003) [714,1136]   |
| 9 mois                  | C57BL/6                             | $\Diamond= \mathbb{Q}$                              | Inconnu ; présente une<br>accumulation de cellules T<br>auto-réactives   | GL ; surface oculaire   | (McClellan et al., 2014)<br>[1137]  |
| 11,5 mois               | SOD1 KO                             | ੈ   | Invalidation génique des<br>défenses antioxydantes<br>(superoxyde dismutase)   | GL ; surface oculaire ; GSM   | (Kojima et al., 2012)<br>(Ibrahim et al., 2014)<br>[1138,1139]  |
| 14 mois<br>12 à 17 mois | BAFF tg<br>ArKO                     | $\stackrel{\circ}{\circ} = \stackrel{\circ}{\circ}$ | Accumulation de cellules B<br>Déficit en œstrogènes dû à<br>une invalidation du gène de<br>l'aromatase   | GSM<br>GSM  | Groom et al., 2002) [611]<br>(Shim et al., 2004) [1140]   |

Abréviations :  $\ensuremath{\mathbb{Q}}$  - Femelle,  $\ensuremath{\mathbb{S}}$  - Mâle, S - sialoadénite, D - dacryoadénite.

Par contre, chez des souris sans germe CD25KO, il y a apparition précoce d'une dacryoadénite et des nombres plus élevés de cellules CD4<sup>+</sup>IFN- $\gamma^+$  infiltrant les glandes lacrymales des receveurs RAG1KO. Ces résultats suggèrent que des signaux fournis par des bactéries commensales et/ou leurs métabolites sont capables d'avoir un effet modulateur sur la santé oculaire.

# 7.5. Modèles cellulaires de sécheresse oculaire in vitro

Des cultures de cellules de la surface oculaire ont été utilisées pour explorer les rôles de nombreux facteurs et voies impliqués dans la physiopathologie et les éventuels traitements du SSO. Il a également été rapporté que plusieurs de ces cultures servaient de modèles *in vitro* pour le SSO.

Trois modèles de SSO utilisent la cornée. Un modèle utilise des cultures de cornée de lapin avec de durées expérimentales de 21 jours maximum [673]. Des études avec ce modèle ont utilisé la tomographie par cohérence optique pour suivre l'impact du DES, l'accent étant mis sur les variations de l'épaisseur de la couche cornéenne et des propriétés de diffusion du stroma [673]. Un autre modèle in vitro de SSO utilise un épithélium cornéen reconstruit, maintenu dans un cadre environnemental contrôlé (humidité relative < 40 % et température de 40 °C) pendant 24 H et jusqu'à 72 h [674]. Les conditions des cultures sont contrôlées pour simuler un DES, et donc permettre l'identification de biomarqueurs qui permettraient de prévoir des lésions de la cornée et une réponse au traitement. Un troisième modèle de SSO utilise un épithélium de cornée humaine reconstitué pour évaluer les effets d'un stress osmotique sévère et du traitement associé sur l'activité de la voie de l'inflammation et l'intégrité de la barrière [675].

Un quatrième modèle de SSO utilise des cellules épithéliales des glandes de Meibomius humaines immortalisées [50]. Ce modèle comporte une exposition de ces cellules *in vitro* à l'isotrétinoïne [45], un facteur de risque bien connu du développement d'un DGM chez l'homme in vivo [643 - 652]. Exposition des cellules épithéliales des glandes de Meibomius humaines à l'isotrétinoïne : [a] altère l'expression de milliers de gènes, incluant une activation des gènes de certains médiateurs inflammatoires (p. ex. IL-8 et IL-1β), protéases (p. ex. MMP-9), voie de signalisation MAPK, vésicules lytiques, apoptose et mort cellulaire, et réprime les gènes liés à la réplication de l'ADN, au cycle cellulaire, au transport de l'ARN et aux mitochondries; [b] augmente les taux des pro-IL-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$  et des protéines MMP-9; [c] diminue la voie de signalisation de la croissance cellulaire et du médiateur de survie, de la phosphoinositide 3-kinase/protéine kinase B; et [d] inhibe la prolifération cellulaire et induit l'atrophie et la mort cellulaires (p. ex. apoptose, nécrose et/ou autophagie) [45]. Il est possible que ces effets puissent être responsables de la dégénérescence et de l'atrophie des cellules épithéliales acineuses, et des sécrétions réduites et anormales, qui surviennent après une induction par l'isotrétinoïne d'un DGM chez l'homme in vivo [643 - 652].

## 8. Maladie chez l'homme. Classification étiologique du SSO

Il est encore utile d'aborder le SSO dans deux catégories principales, qui sont l'ADDE et l'EDE (Tableau 5).

# 9. Yeux secs aquo-déficients (ADDE)

Translated into French by Allergan

L'ADDE est sous-divisé en Yeux secs liés au syndrome de Sjögren (SSDE) et Yeux secs non liés au syndrome de Sjögren (NSDE).

# 9.1. Syndrome de Sjögren et yeux secs liés au syndrome de Sjögren

# 9.1.1. Introduction

Le syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune chronique caractérisée par une infiltration par des cellules immunitaires des glandes exocrines (exocrinopathie ou épithélite) et des complications systémiques dues à une production d'autoanticorps, à des dépôts de complexes immuns et à une infiltration lymphocytaire d'un grand nombre d'organes [676] (Tableau 10). Aux États-Unis, la prévalence du syndrome de Sjögren primaire (SSp), selon une estimation, est comprise entre 0,6 et 1 %, touchant entre 0,4 et 3,1 millions d'adultes [677]. Cependant, cette estimation est différente de celle d'une autre étude, qui rapporte que le syndrome de Sjögren touche moins de 40 000 personnes aux États-Unis [678]. Des données plus récentes indiquent que l'incidence annuelle moyenne d'une cohorte basée sur la population, de SSp diagnostiqué par un médecin, aux États-Unis est de 5,8 pour 100 000 [679], et que la prévalence du SSp dans une population bien définie sur le plan géographique, dans le comté d'Omstread, Minnesota, est comprise entre 2 et 10/10 000 habitants [680]. Si cette estimation était appliquée à la population américaine globale, elle indiquerait qu'entre 65 000 et 326 000 personnes seraient atteintes de SSp aux États-Unis.

Le syndrome de Sjögren apparaît surtout chez les femmes, avec un rapport femme/homme de 9:1<sup>557,559,561</sup> et il peut entraîner une forme très sévère de SSO [681]. La maladie peut être due à une variété de réponses immunitaires aberrantes à des éléments déclencheurs environnementaux et viraux survenant chez des individus génétiquement prédisposés. L'environnement hormonal est également important (voir le rapport du sous-comité Sexe, genre et hormones). Elle implique une perte de la tolérance immunitaire, la présentation d'auto-antigènes et la dérégulation des systèmes immunitaires inné et adaptatif [682, 683]. Les glandes lacrymales et salivaires sont les principales cibles de l'épithélite, aboutissant à une destruction des glandes et aux symptômes clés du SSO et de la sécheresse buccale (symptômes de sécheresse).

Historiquement, le syndrome de Sjögren était décrit comme une maladie à part entière, SSp ou faisant partie d'une maladie autoimmune systémique (syndrome de Sjögren secondaire – SSs) ; comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé (LED) et la granulomatose de Wegener [684]. Plus récemment, l'American College of Rheumatology (Collège américain de rhumatologie) a conseillé que le diagnostic du syndrome de Sjögren soit posé chez *tout* patient qui remplit les critères diagnostiques du syndrome de Sjögren [565] sans faire de distinction entre primaire et secondaire, en les reconnaissant tous les deux comme une manifestation d'une dérégulation du système immunitaire. Le sous-comité reconnaît la valeur de cette approche, mais l'ancienne terminologie est conservée dans ce document par rapport à la littérature ancienne.

Les symptômes de SSO et la sécheresse buccale constituent une caractéristique majeure du syndrome de Sjögren qui résulte, au moins en partie, d'une infiltration des glandes salivaires et lacrymales par des lymphocytes T et B, des cellules dendritiques (CD), des macrophages et d'autres cellules mononucléées, entraînant un dysfonctionnement ou une destruction tissulaire [683]. Dans le SSDE, les glandes lacrymales sont considérées comme étant les cibles principales de l'attaque immune. Ceci est moins certain pour l'épithélium conjonctival et les cellules caliciformes, qui sont aussi impliqués sur le plan clinique.

Les signes et les symptômes du SSDE sont identiques à ceux du NSDE. Les symptômes oculaires incluent : vision trouble, sensation de sable dans l'œil et gêne oculaire et les signes cliniques incluent : instabilité du film lacrymal, coloration de la cornée et de la conjonctive, perte des cellules caliciformes et métaplasie épithéliale [382, 401, 685, 686]. Cependant, l'apparition du SSDE est plus précoce et, lors de comparaisons de populations de patients atteints de NSDE ou de SSDE, les patients atteints de SSDE sont systématiquement plus jeunes et leur maladie est plus sévère [610, 687] suggérant une évolution plus rapide. Le risque de cécité est également plus important dans le SSDE [688]. La fréquence plus élevée de DGM sévère chez les patients atteints de SSDE par rapport au NSDE contribue à sa gravité [375].

# 9.1.2. Influences hormonales

Le SS touche plus les femmes que les hommes et sa prévalence augmente chez les femmes ménopausées [566, 567, 689]. Les différences de la prévalence du SSO liées au sexe ont été reliées, au moins en partie, aux effets des stéroïdes sexuels (p. ex. androgènes et œstrogènes). Ces actions d'origine endocrinienne sont présentées en détails dans le rapport du sous-comité Sexe, genre et hormones. En résumé, les stéroïdes sexuels agissent sur les glandes de Meibomius, les glandes lacrymales, la conjonctive et la cornée. Les influences hormonales apparaissent très vraisemblablement après une synthèse intracrine, locale, et semblent être médiées, principalement, par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires, et peut-être, membranaires. Les stéroïdes sexuels influencent de nombreux aspects structurels et fonctionnels de la surface oculaire et des annexes, notamment l'architecture tissulaire, l'expression des gènes, la synthèse protéique, l'activité immunitaire, la dynamique des cellules épithéliales, la sécrétion aqueuse, la production de meibum, le volume de mucus et la stabilité du film lacrymal. Par exemple, un déficit en androgènes a été relié au développement, et l'administration d'androgènes au traitement, d'une inflammation des glandes lacrymales (p. ex. syndrome de Sjögren), d'un dysfonctionnement des glandes de Meibomius (p. ex. syndrome de Sjögren et vieillissement), d'une perturbation du glycocalyx cornéen, des lésions de la surface oculaire, d'une instabilité du film lacrymal et des yeux secs aquo-déficients et SSO par évaporation. Au contraire, le rôle précis des œstrogènes dans la physiologie et la physiopathologie de la surface oculaire et des tissus annexes n'est pas clair et, dans certains cas, controversé. Une considération fondamentale est qu'un certain nombre des effets des stéroïdes sexuels peut être spécifique en fonction du sexe (c.-à-d. propre au sexe masculin ou au sexe féminin) [36, 690 - 693]. L'identification de ces différences liées au sexe et la détermination de leur origine sous-jacente (p. ex. action des stéroïdes sexuels) sont extrêmement importantes. (Une discussion approfondie est présentée dans le rapport du sous-comité Sexe, genre et hormones).

# 9.1.3. Étiologie : prédisposition génétique

La prédisposition génétique joue un rôle dans l'étiologie du

syndrome de Sjögren. Un certain nombre d'associations ont été faites entre le SSp et des loci de gènes ou des gènes spécifiques [694]. (Tableau 11) Un risque accru de SSp a été associé à HLA II, IL-12A, BLK, STAT4, CXCR5 et IRF5 dans une étude récente de sujets d'origine européenne, remplissant les critères du consensus euro-américain [694]. Les loci d'intérêt ne sont pas identiques dans toutes les régions géographiques, indiquant des différences ethniques de prédisposition [695].

Certaines des similarités cliniques et immunologiques entre le SSp et le LED peuvent avoir une origine génétique. Un certain nombre de polymorphismes génétiques associés au syndrome de Sjögren notamment les gènes MHC-II, STAT4, IRF5, BLK, et TNIP1 sont communs au LED et à d'autres pathologies auto-immunes. Cependant, les gènes CXCR5 et GTF2I ont été considérés comme des facteurs de risque uniquement dans le syndrome de Sjögren et inversement, de nombreux gènes associés à un risque de LED ne sont pas retrouvés dans le syndrome de Sjögren [695].

Burbelo et al. [695] ont proposé que les gènes associés au syndrome de Sjögren soient responsables d'une dérégulation immunitaire par l'intermédiaire d'au moins trois voies : 1. *Activation de la voie de signalisation de l'IFN*. 2. Activation des voies de production des anticorps par les cellules *B*et de leur élimination . 3. Activation des voies de l'activité  $NF_kB$ .

Selon une prévision générale, le fait de posséder un ou plusieurs de ces facteurs de risque aurait un impact sur les individus touchés en termes de manifestations cliniques, d'apparition, de gravité et d'évolution de la maladie. Fait intéressant, aucun des gènes représentant un risque n'est lié à la physiologie glandulaire ou au sexe. Tous les polymorphismes apparaissent dans des séquences non codantes, reflétant un rôle épigénétique qui détermine l'expression du gène plutôt que le produit génique. Tous les gènes associés à un risque se rapportent à la performance du système immunitaire.

# 9.1.4. Étiologie : infection virale

L'étiologie du syndrome de Sjögren reste incertaine et implique des facteurs multiples. Une des théories de l'apparition d'un syndrome de Sjögren est associée à l'infection virale. En effet, différentes associations entre une infection virale et le SSO ont été rapportées, notamment virus de l'hépatite B, HTLV1, VIH et virus d'Epstein Barr (EBV). Ce qui importe, c'est qu'il a été suggéré que la génération de structures lymphoïdes tertiaires ou ectopiques (SLT) en réponse à une infection virale peut fournir un site de production d'auto-anticorps chez des individus génétiquement prédisposés [696].

# 9.1.5. Le processus inflammatoire dans le syndrome de Sjögren

Notre compréhension du processus inflammatoire destructif qui survient dans les glandes lacrymales des patients atteints d'un syndrome de Sjögren est partiellement basée sur l'étude des biopsies des glandes salivaires labiales accessoires. La lésion pathologique typique dans les glandes salivaires accessoires consiste en des agrégats d'infiltrats cellulaires circulaires dont la composition dépend de la gravité de la lésion. Les cellules T CD4+ sont prédominantes dans des lésions moins graves et les cellules T CD8+ et les cellules B dans des lésions plus sévères [697]. La distribution des autres cellules immunitaires infiltrantes est également corrélée au degré d'inflammation, avec des macrophages augmentant et des cellules dendritiques interdigitées diminuant avec l'augmentation de la gravité [698]. Les patients atteints d'un syndrome de Sjögren ont été classés au moment du diagnostic dans des groupes distincts selon que la réponse immunitaire prédominante est médiée par des cellules T ou B [699] et que la réponse par des cellules T est principalement de type Th1, Th2 ou Th17. Selon Moutsopoulos [697], les réponses Th1 sont les plus fréquentes, les cytokines Th2 prédominent dans les lésions légères et la réactivité Th17 est corrélée avec une gravité plus importante des lésions.

Ce qui est préoccupant dans le syndrome de Sjögren, c'est la formation de centres germinatifs, qui sont annonciateurs d'un risque plus élevé de lymphome [700, 701].

9.1.5.1. Cellules T. Les cellules T, qui jouent un rôle majeur dans l'inflammation du syndrome de Sjögren, peuvent être divisées en plusieurs sous-groupes en fonction des cytokines qu'elles synthétisent. Les cellules Th1 produisent l'IFN-y et l'IL-18; les cellules Th17 produisent l'IL-17 et l'IL-21 et les cellules Th2 sécrètent l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13. Historiquement, le syndrome de Sjögren a été identifié comme une maladie auto-immune Th1dépendante, avec des concentrations élevées d'IFN-y dans les larmes, la conjonctive, la salive, les glandes lacrymales et salivaires et le sang [235, 478, 522, 582, 702]. De plus, un déséquilibre Th1/Th2, avec des taux élevés d'IFN-y dans le sang, les glandes salivaires, les larmes ou la conjonctive, est corrélé avec un phénotype plus sévère, qui peut contribuer à différencier un déficit en couche aqueuse déterminé par un syndrome de Sjögren par rapport à un déficit en couche aqueuse non lié à un syndrome de Sjögren [532, 703].

Récemment, les cellules Th17 sont apparues comme des acteurs de la pathogenèse du syndrome de Sjögren et l'interaction entre les cellules Th1 et Th17 a commencé à être élucidée. Il existe des preuves de la présence d'IL-17 dans les liquides comme les larmes, la salive, le sérum et le liquide synovial et dans les lésions tissulaires elles-mêmes chez les patients atteints d'un syndrome de Sjögren [704 - 706]. Des données provenant de modèles animaux ont montré le rôle pro-inflammatoire de l'IL-17 dans la sialoadénite, alors que son rôle spécifique dans l'inflammation des glandes lacrymales fait toujours l'objet de discussions [536, 562, 581, 582, 591, 707, 708].

9.1.5.2. Cellules épithéliales. Un facteur de l'inflammation glandulaire est l'activation des cellules épithéliales acineuses et canalaires afin d'exercer des fonctions immunitaires et d'agir comme des CPA non spécialisées, fonctions dans lesquelles elles jouent le rôle de médiateur pour le recrutement et l'activation de presque tous les types de cellules immunitaires qui entraînent l'activation et la différenciation des cellules T et B. Les facteurs qui déclenchent l'activation épithéliale ne sont pas connus, mais il a été suggéré qu'une infection virale latente (voir ci-dessus) ou d'autres facteurs intrinsèques étaient responsables de leur activation, dans le cadre d'un contexte génétique et environnemental approprié [709]. Les cellules épithéliales activées des glandes salivaires expriment une variété de molécules immunomodulatrices impliquées dans les réponses immunitaires innée et acquise. Elles peuvent également présenter des auto-antigènes libérés à partir de vésicules exosomales [710] ou de corps apoptotiques [711]. Elles jouent donc un rôle important dans l'initiation et le maintien du processus autoimmun local dans les glandes salivaires, dans le syndrome de

Sjögren. Une caractéristique clé du processus correspond au fait que, tandis que les lymphocytes infiltrants restent actifs, les cellules épithéliales glandulaires activées subissent une mort cellulaire par apoptose [712]. Il reste encore à déterminer si les cellules épithéliales des glandes lacrymales jouent un rôle analogue.

9.1.5.3. Cellules B. Désormais, l'hyperactivité des cellules B est reconnue comme étant un élément central du syndrome de Sjögren, soulignant la perte de la tolérance immunitaire. Elle se manifeste par une hypergammaglobulinémie, une cryoglobulinémie et la production de nombreux auto-anticorps, dirigés, par exemple, contre l' $\alpha$ -fodrine, le récepteur muscarinique M<sub>3</sub>, et les composants Ro52 et Ro60 (anti-Ro/SSA) et La (anti-La/SSB) de la ribonucléoprotéine. Les derniers sont inclus dans les critères de classification du syndrome de Sjögren et sont corrélés avec une apparition précoce de la maladie, une hypertrophie des glandes parotides, des manifestations extra-glandulaires et une infiltration glandulaire lymphocytaire [683].

Les cellules B remplissent d'autres fonctions en plus de la production d'auto-anticorps, en agissant comme des CPA et en sécrétant des cytokines qui peuvent soutenir la réponse immunitaire [713].

9.1.5.4. Cellules dendritiques. Les cellules dendritiques contribuent à orchestrer la réponse immunitaire. Il existe des preuves de l'interférence entre les cellules dendritiques et les cellules épithéliales. Les cellules épithéliales sécrètent des cytokines inflammatoires qui peuvent activer les cellules dendritiques et les cellules T et celles-ci, à leur tour, peuvent activer ultérieurement l'épithélium. Par exemple, l'expression stimulée par l'IFN- $\gamma$  de CMH-II et HLA-DR, un ligand pour le récepteur des cellules T, par les cellules épithéliales, est bien documentée dans la littérature [714]. L'expression de HLA-DR par l'épithélium et les CD a été notée antérieurement, et récemment utilisée comme un critère d'évaluation dans des essais cliniques concernant le SSO [381, 715 -717].

*9.1.5.5. Auto-anticorps.* Les auto-anticorps circulants dans le syndrome de Sjögren contribuent à sa physiopathologie et peuvent avoir une importance diagnostique [718]. Des auto-anticorps dirigés contre les auto-antigènes Ro/SSA et La/SSB constituent un des tests diagnostiques recommandés pour le syndrome de Sjögren [684, 719].

De même, des auto-anticorps dirigés contre le récepteur muscarinique  $M_3$  peuvent être observés dans un sous-groupe de patients atteints d'un syndrome de Sjögren, et ont été considérés comme étant pathogènes [720]. Certaines études ont montré que ces auto-anticorps ont une activité agonistique (c.-à-d. stimulante) alors que d'autres ont montré qu'ils avaient une activité antagonistique (c.-à-d. inhibitrice) [721 - 724], bien que la différence puisse être due à la méthodologie. La prévalence de ces anticorps dans le sérum des patients atteints d'un syndrome de Sjögren varie énormément, ce qui remet en cause leur utilité pour le diagnostic ou à des fins pronostiques [720].

# 9.1.6. La glande lacrymale dans le syndrome de Sjögren

La réduction du flux des sécrétions aqueuses dans le syndrome de Sjögren est due à une infiltration par des cellules inflammatoires des glandes lacrymales qui aboutit à une destruction des acini et des canaux. Des lymphocytes infiltrants, des cellules épithéliales,

endothéliales et neuronales représentent toutes les sources potentielles des cytokines inflammatoires et d'autres médiateurs, responsables des lésions du tissu lacrymal. De plus, des modifications inflammatoires à l'intérieur de la glande peuvent entraîner une diminution de la sécrétion lacrymale en raison de lésions au niveau de l'innervation sécréto-motrice, ou une inhibition de la libération ou de l'action des neurotransmetteurs par des cytokines ou des anticorps [725]. Les glandes lacrymales dans le syndrome de Sjögren sont fortement infiltrées par des cellules mononucléées, dont la plupart sont des lymphocytes T, avec unnombre plus faible de cellules B et de plasmocytes (Fig. 11) [726]. Ces cellules T expriment le marqueur d'activation, IL-2R et contiennent des granules cytotoxiques comme le granzyme A [727, 728]. Le degré d'infiltration lymphoïde des glandes lacrymales est bien corrélé avec la sécrétion lacrymale. Une sécrétion lacrymale réflexe insuffisante par stimulation nasale est corrélée avec la présence d'auto-anticorps d'un syndrome de Sjögren et avec l'infiltration lymphoïde des glandes lacrymales et salivaires chez les patients atteints d'un SSO [729].

Selon des rapports antérieurs, comme dans les biopsies de glande salivaire, les cellules T CD4<sup>+</sup> sont prédominantes par rapport aux cellules CD8<sup>+</sup> dans l'infiltrat des glandes lacrymales, alors que les nombres les plus faibles correspondent aux cellules B.

À cause des contraintes de l'utilisation des biopsies de glandes lacrymales à des fins expérimentales, la mise en place d'études prospectives, post-mortem, de la pathologie lacrymale chez des patients atteints d'un syndrome de Sjögren bien caractérisé et dans le NSDE, serait d'une grande valeur pour approfondir nos connaissances sur l'histoire naturelle et pour identifier les moments possibles pour une intervention thérapeutique.

# 9.1.7. La conjonctive dans le syndrome de Sjögren

On ne sait pas si la conjonctive est la cible principale de l'inflammation dans le syndrome de Sjögren ou si ses modifications sont secondaires à l'inflammation de la glande lacrymale et à l'apparition du SSO. La plupart des connaissances que nous avons sur les événements pathologiques dans la conjonctive de patients atteints d'un SSO sont basées sur l'étude des échantillons d'impressions cytologiques conjonctivales, qui fournissent des informations sur l'épithélium, mais pas sur la conjonctive dans sa totalité. Par conséquent, les observations de Stern et al. [488] dans des échantillons de biopsies de conjonctive prélevés chez des patients atteints soit d'un SSDE soit d'un NSDE sont d'un grand intérêt, en particulier parce qu'il n'y avait aucune différence qualitative ou quantitative en termes de cellules infiltrantes et de marqueurs de l'activation entre les groupes. Un résumé des événements inflammatoires dans la conjonctive de patients atteints d'un SSDE et d'un NSDE est présenté dans le Tableau 12.

Stren et al. ont mis en évidence des nombres importants de lymphocytes infiltrants à la fois dans les échantillons de SSDE et de NSDE, qui étaient essentiellement des cellules T CD4<sup>+</sup> mais incluaient des cellules CD8<sup>+</sup> [488]. Les cellules T se situaient principalement dans la substantia propria antérieure et le sous-épithélium, rarement dans l'épithélium. Les cellules B étaient également présentes en petit nombre. L'immunoréactivité vis-à-vis des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II indiquait l'expression à la fois de HLA-DR (un ligand pour le récepteur des cellules T) et de HLA-DQ (une molécule accessoire

essentielle pour la présentation de l'antigène), non seulement par les lymphocytes, mais aussi par les cellules épithéliales conjonctivales, indiquant un rôle possible pour ces cellules en tant que CPA non spécialisées.

De plus, l'immunoréactivité de l'ICAM-1 a été détectée sur les cellules de l'endothélium vasculaire, les lymphocytes infiltrants dans la substantia propria et sur les cellules épithéliales résidentes. L'ICAM-1 est une molécule d'adhésion de la *surface cellulaire* qui facilite la domiciliation et l'entrée des lymphocytes dans les tissus cibles, ce qui est important au cours de l'inflammation [464, 730]. Une expression accrue de l'antigène-1 associé à la fonction du lymphocyte (LFA-1), le ligand des cellules T pour l'ICAM-1, a également été détectée. Il a été observé que l'expression de l'ICAM-1 par les cellules épithéliales résidentes stimulait le contact cellulaire entre les lymphocytes infiltrants et les cellules épithéliales, facilitant les lésions apoptotiques des cellules épithéliales et cette expression de l'ICAM-1 par les lymphocytes infiltrants pourrait fournir une molécule de signalisation pour la présentation de l'antigène [731, 732].

#### 9.1.8. Les glandes de Meibomius dans le syndrome de Sjögren

On ne sait pas si les glandes de Meibomius sont la cible de l'auto-immunité dans le syndrome de Sjögren. Dans une étude menée par Shimazaki et al., il a été mis en évidence que les modifications de la surface oculaire chez des patients atteints d'un syndrome de Sjögren étaient plus sévères (vérification faite par une coloration vitale), même quand leur production lacrymale était identique (vérification faite par test de Schirmer) comme dans le NSDE lié à l'âge [375]. Chez les patients atteints d'un syndrome de Sjögren, la prévalence des DGM est supérieure, le taux d'évaporation lacrymale est plus élevé et les DGM plus sévères (57,9 % dans le groupe syndrome de Sjögren vs. 18,5 % chez les personnes atteintes d'un NSDE). On considère que la combinaison d'un ADDE avec un EDE associé à un DGM amplifie l'état de sécheresse oculaire [207].

La perturbation de l'architecture des glandes de Meibomius observée en microscopie confocale est plus importante dans les DGM associés à un SSDE que dans un NSDE, un DGM et chez les témoins sains. Il a été rapporté que les glandes de Meibomius chez les patients atteints d'un syndrome de Sjögren présentaient plus d'inflammation péri-glandulaire et une réflectivité des cellules acineuses plus élevée par comparaison à des témoins normaux et à des patients atteints d'un DGM sans syndrome de Sjögren [733]. Il n'y avait aucune différence entre les glandes de Meibomius de patients atteints de SSp et de patients atteints de SSs. Les signes de DGM obstructif étaient également identiques dans le SSp et le SSs (LED et polyarthrite rhumatoïde) [1201].

La question se pose de savoir pourquoi la prévalence et le niveau de DGM sont supérieurs dans le syndrome de Sjögren. Une des explications pourrait être que les glandes de Meibomius sont la cible principale de l'auto-immunité dans cette maladie, bien qu'il n'y ait aucune preuve de cette possibilité. Sinon, elles pourraient être directement influencées par les cellules ou les cytokines inflammatoires produites localement dans la conjonctive ou libérées dans le sac conjonctival dans la sécrétion lacrymale [426, 687]. Une autre suggestion est que, dans une maladie sévère, la perte de la stimulation réflexe sensorielle dans la glande lacrymale peut de la même façon affecter le maintien de la sécrétion des glandes de Meibomius. Une autre explication est le déficit en androgènes dans

# le syndrome de Sjögren (voir le rapport du sous-comité Sexe, genre et hormones).

Tableau 9

\_

Modèles de rongeurs pour l'altération de la structure et/ou de la fonction des glandes de Meibomieus (GM) et/ou des glandes sébacées (GS).

| État   | Effet glandulaire  | Référence  |
|--|--|--|
| Invalidation génique   |  |  |
| Acvl-CoA:cholestérol acvltransférase-1   | Atrophie des GM  | (Yagyu et al., 2000) [660]   |
| Régulateur auto-immun  | Infiltration des GM par des cellules T   | $(V_{eb} et al 2009)$ [590]  |
| Barv2  | Anomalies des CM   | (Tear et al. 2007) [570]   |
| Dalxz  |  | (1sau et al., 2011) [1141]   |
| Blimp1   | Hypertrophie des GM  | (Horsley et al., 2006) [1142]  |
| Protéines $\alpha$ et $\beta$ de liaison de l'amplificateur de CCAAT   | Aptrophie des GM, nombre réduit de cellules acineuses<br>des GM différenciées  | (House et al., 2010) [1143]  |
| CD147  | Nombre plus faible d'acini des GM, perte des meibocytes remplis de lipides   | (Mauris et al., 2015) [1144]   |
| Superoxyde dismutase-1 [Cu-Zn]   | Augmentation du stress oxydatif de l'épithélium des acini des glandes de Meibomius   | (Ibrahim et al., 2014) [1139]  |
| Ectodysplasine-A   | Äucune GM  | (Cui et al., 2005 Wang et al.,<br>2016 Kuramoto et al., 2011)<br>[672,1145,1146] |
| Récepteur de l'ectodysplasine-A  | Aucune GM  | (Naito et al., 2002) [1147]  |
| Récepteur de l'hormone de croissance   | Aspect des GM, canaux épaissis et hyperkératinisés contenant<br>des éléments cornés, acini sécrétoires insérés dans les parois<br>des canaux, acini peu différenciés, et tailles réduites des GM | (Liu et al., 2016a) [57]   |
| Famille 5 type Kriippel (décorganisation conditionnée)   | Malformation des CM  | (Kanchagourda at al. 2011) [1148]  |
| Marj3k1, Dkk2, c-Jun, Egfr, Shp2, Marj3k1/jnk1,<br>Marj3k1, Rhoa (invalidations géniques<br>wathing and an | Hypoplasie des GM  | (Meng et al., 2014) [1149]   |
| Récenteur de la mélanocortine-5  | Production réduite des linides des glandes séhacées  | (Thibautot at al. 2000) [1150]   |
|  | Production reduite des lipides des grandes sebacees  | (Iniboutor et al., 2000) [1150]  |
| Smad4  | Rangee ectopique de follicules pileux à la place des GM  | (Huang et al., 2009) [1151]  |
| Stéaroyl-coenzyme A désaturase 1   | Aucune GM  | (Miyazaki et al., 2001) [1152]   |
| Perte de la fonction de la stéaroyl-coenzyme A<br>désaturase (Scd3-Cre-induite, déplétion médiée par<br>la chaîne A de la toyine dinhtérique)  | Effets à la surface oculaire de type DGM   | (Dahlhoff et al., 2016) [1153]   |
| Facteur 6 associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale  | Modification des GM  | (Naito et al., 2002) [1147]  |
| Surexpression du biglycane, sous contrôle du promoteur du<br>kératocane spécifique des kératocytes   | Aplasie des GM   | (Hayashi et al., 2005) [1154]  |
| Surexpression de c-Myc   | Production accrue de sébum   | Zouboulis and Boschnakow, 2001) [1155]   |
| Récenteur de l'ectodysplasine  | Hypertrophie des GM  | (Chang et al. 2009) [1156]   |
| Estadiorenlacina A   | Hyperhopine des Givi   | (Cui et al. 2002) [1157]   |
| Antagoniste du récepteur de l'hormone de croissance  | Aspect des GM, canaux épaissis et hyperkératinisés contenant<br>des éléments cornés, acini sécrétoires insérés dans les parois<br>des canaux, acini peu différenciés, et tailles réduites des GM | (Liu et al., 2016a) [57]   |
|  |  |  |
| Apolipoprotéine C1 humaine<br>K14-noggin   | Atrophie des GM<br>Formation d'unités pilosébacées ectopiques au détriment   | (Jong et al., 1998) [1158]<br>(Plikus et al., 2004) [1159]                       |
|  | des GM   |  |
| Kera-rtTA/tet-O-TGFa (expression stromale ectopique du TGF-α)  | Morphogenèse anormale des GM   | (Dong et al., 2015) [1160]   |
| Récepteur des glucocorticoïdes - kératine 5  | Aucune GM  | (Cascallana et al. 2005) [1161]  |
| Surexpression de rat erbB2 dans la couche basale de<br>l'épiderme murin, sous contrôle du promoteur de la<br>kératine 5 bovine                 | Hypertrophie des GS  | (Kiguchi et al., 2000) [1162]  |
| Absence de protéine 4 de transport des acides gras corrigée  | Développement anormal des GM   | (Lin et al., 2013) [1163]  |
| Surexpression de Smad7 ou de la protéine apparentée à la<br>parathormone   | Hyperplasie des GS   | (Zouboulis and Boschnakow, 2001) [1155]  |
| « Rhino »  | Hyperkératinisation des canaux des GM, perte des collules acineuses et atrophie ultérieure   | (Jester et al., 1988) [1164]   |
| « Rough fur » (ruf)  | Hypertrophie des CS  | (Park et al. 2001) [1165]  |
| Domaine 17 de la métallopeptidase ADAM, aussi appelée<br>enzyme de conversion du facteur de nécrose tumorale a                                 | Aucune GM  | (Hassemer et al., 2013) [1166]   |
| Locus Downless   | Anomalies des GM   | (Majumder et al., 1998   |
| Gène de l'élongation des acides gras à très longue chaîne  | Protrusion des orifices et modifications anatomiques des GM  | (McMahon et al., 2014) [1168]  |
| Cano Protoin phoenhotoes 1 regulatory suburit 12 like  | Auguno CM  | (Teener et al. 2012) [1160]  |
| Stratifine (14-3-30)   | Atrophie des GM chez les hétérozygotes âgés  | (Lu et al., 2012) [1109]   |
| Immunisation   |  |  |
| Immunisation de souris avec un anticorps monoclonal<br>humain anti-ADN, portant un idiotype majeur 16/6Id                                      | GM hypertrophiques   | Chan et al., 1995) [1171]  |
|  |  |  |
| « стпккеа »<br>со  | Aucune GM<br>Atranhia das CM   | (Naito et al., 2002) [1147]  |
| nge  | Auophie des Givi   | (Partitt et al., 2013) [1172]  |
| Traitement médicamenteux   |  |  |
| Isotrétinoïne  | Kératinisation et épaississement de l'épithélium des<br>canaux des GM, diminution du nombre et de la taille des<br>acini des GM, nombreux acini des GM dégénérés                                 | (Ibrahim et al., 2017) [642]   |

Environnemental et pharmaceutique Translated into French by Allergan 486

A.J. Bron et al. / The Ocular Surface xxx (2017) 441-515

| Stress par dessiccation et scopolamine<br>Nutrition                                       | Augmentation de la prolifération des cellules basales des GM   | (Suhalim et al., 2014) [656] |
|---|--|------------------------------|
| Souris glabres HR-1 soumises à un régime alimentaire spécial au contenu limité en lipides | Hyperkératinisation de l'épithélium des canaux des<br>GM, meibum de type « pâte dentifrice », orifices<br>des glandes de Meibomius nettement bouchés, et<br>porte et atrophie des acini des GM | (Miyake et al., 2016) [637]  |
| déficit en oméga-3  | Diminution de la sécrétion de meibum par les GM  | (Tanaka et al., 2015) [1173] |

# 9.1.9. La surface oculaire dans le SS sévère - métaplasie squameuse

Dans le SSO avancé, dont le syndrome de Sjögren, un processus de métaplasie squameuse peut apparaître au cours duquel la muqueuse épithéliale humide est convertie en un tissu épidermalisé, non mouillable par un processus de transdifférenciation. Il y a une modification du glycocalyx de l'épithélium, une disparition des cellules caliciformes et une kératinisation des épithéliums de la conjonctive et de la cornée, incluant les petites protéines riches en proline (Small prolinerich protein, SPRR), l'involucrine, les protéines d'enveloppe tardives (Late envelope protein, LEPs) et la filaggrine.

La métaplasie squameuse est une réponse à l'inflammation chronique, l'IL-1 $\beta$  et l'IFN $\gamma$  jouant un rôle majeur dans le processus. L'expression des gènes liés précède le phénotype squameux [478]. Il a été démontré que les deux cytokines étaient en excès au niveau de la surface oculaire dans le SSO. L'IL-1 $\beta$  est un puissant inducteur de l'inflammation et stimule la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires à la surface oculaire, notamment l'IL-6, l'IL-8, le TNF- $\alpha$ , et des interférons [453]. Les taux d'IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et de TNFalpha sont augmentés dans les larmes et la conjonctive des patients atteints d'un SSp et dans les modèles animaux de SSO [535, 734, 735] et il existe une corrélation significative entre l'expression de l'IL-1 $\beta$  par les cellules épithéliales de la conjonctive chez l'homme et la kératinisation pathologique de la surface oculaire, lorsqu'on utilise l'expression SPRR1B comme mesure de la métaplasie squameuse [589].

Le rôle de l'IFN- $\gamma$  dans le processus de métaplasie squameuse a été étudié. Cette cytokine est libérée à la surface oculaire par les cellules Th1 et les cellules NK infiltrantes. Elle peut favoriser la disparition des cellules caliciformes, l'apoptose épithéliale et la kératinisation de l'épithélium conjonctival dans un modèle murin de SSO induit par un DES [478, 530] et est un important facteur de la métaplasie squameuse dans le SSO chez l'homme [532]. Il a été démontré qu'elle activait l'expression des précurseurs de l'enveloppe cornée dans les kératinocytes [736], les cellules épithéliales de la cornée [737] et dans les cellules épithéliales de la conjonctive provenant de patients atteints d'un syndrome de Sjögren [738, 739].

Les macrophages et les cellules T ont été étudiés chez la souris et chez l'homme par le groupe de McNamara. Dans une série d'études, ils ont examiné des biopsies de tissus conjonctivaux provenant de souris Aire KO (un modèle de syndrome de Sjögren) et de patients atteints d'un syndrome de Sjögren [580]. Ces études ont montré que la domiciliation des cellules T CD4<sup>+</sup> dans les yeux des souris déficientes en gène Aire favorise l'infiltration par les macrophages et la libération locale d'IL-1 [453]. Dans des études de transfert adoptif, il a été démontré que les cellules T auto-réactives CD4<sup>+</sup> pouvaient initier une inflammation locale à la surface oculaire par activation de la voie de signalisation de l'IL-1R1 dans les cellules épithéliales résidentes [453, 589] qui entretiennent l'inflammation grâce à une rétention locale des cellules T infiltrantes. La déplétion des macrophages de la surface oculaire par une injection sous-conjonctivale de liposomes contenant du clodronate [580] diminue les signes de SSO, comme la coloration par le vert de lissamine et l'expression épithéliale des SPRR, ce qui confirme leur rôle dans le développement de la métaplasie de la surface oculaire. De la même façon, la déplétion des CPA au cours de l'induction d'un DES atténue le phénotype SSO [479].

L'IL-1 $\beta$  peut également favoriser la métaplasie squameuse en induisant l'expression des petites protéines riches en proline (SPRR) qui sont très peu exprimées dans les tissus de muqueuses non kératinisées, mais qui sont surexprimées dans la réponse au stress ou à l'inflammation [453, 478, 740]. Li et al. [453] a démontré l'induction des SPRR par addition d'une IL-1 $\beta$  recombinante à des cellules épithéliales conjonctivales humaines mises en culture, par l'intermédiaire de l'activation de la voie p38 MAPK qui semble être un intermédiaire commun des cascades de la signalisation par l'IL-1 $\beta$  et par l'IFN- $\gamma$ . Il a été démontré que les SPRR capturaient les cellules caliciformes conjonctivales au cours d'un DES et étaient également activées par l'IFN-gamma [427].

L'importance de l'IL-1 dans ce processus est confirmée par d'autres méthodes. La coloration de la surface oculaire et l'expression de la SPRR1B sont nettement réduites chez la souris Aire KO dépourvue du récepteur de l'IL-1 (souris avec double invalidation des gènes Aire/IL-1R1) [589] même si l'infiltration lymphocytaire n'est pas atténuée. De plus, une inhibition locale de la signalisation par l'Il-1 à la surface oculaire chez des souris déficientes en gène Aire, par une application locale de l'antagoniste du récepteur de l'II-1, anakinra, a amélioré la sécrétion lacrymale, restauré l'intégrité de la surface oculaire et réduit la kératinisation [741]. Cependant, il reste à démontrer que ces résultats peuvent être appliqués au traitement chez l'homme. Un essai clinique récent avec un antagoniste du récepteur de l'IL-1 utilisé par voie topique pour le traitement du SSO n'a pas été couronné de succès [1209].

## 9.2. Yeux secs non liés au syndrome de Sjögren

Le NSDE comprend des formes congénitales et acquises de SSO sans les caractéristiques systémiques du syndrome de Sjögren. Les pathologies incluent le NSDE lié à l'âge, l'alacrymie congénitale et la dysautonomie familiale [742].

# 9.2.1. Déficit lacrymal d'origine intrinsèque

*9.2.1.1.* Ablation des glandes lacrymales. Le SSO peut être causé par une ablation de la glande lacrymale à tout âge, ou par la rupture des canaux au cours d'une intervention chirurgicale des paupières. Le SSO n'est pas une conséquence inévitable, puisque les glandes accessoires et les sécrétions conjonctivales peuvent compenser dans certains cas [743].

*9.2.1.2. Alacrymie congénitale.* Une alacrymie congénitale ou agénésie des voies lacrymales peut apparaître sous la forme d'une maladie héréditaire [744] parfois avec une agénésie des glandes salivaires [745] et est une cause rare de SSO à l'adolescence ou dans l'enfance. Les autres associations sont : blépharophimosis [746],

syndrome lacrymo-auriculo-dento-digital (LADD), séquence Pierre-Robin [747] et syndrome d'Allgrove (voir ci-dessous).

*9.2.1.3.* Syndrome triple A. Le syndrome triple A- ou syndrome d'Allgrove, est une maladie génétique, à transmission récessive, évolutive, dans laquelle l'alacrymie congénitale est associée à une achalasie du cardia, une maladie d'Addison, une neurodégénérescence centrale et une dysfonction autonomique. Il est causé par des mutations du gène AAAS, codant pour la protéine ALADIN [748 - 750].

# 9.2.2. Yeux secs non liés au syndrome de Sjögren lié à l'âge

La forme la plus fréquente de NSDE est l'ADDE lié à lâge, et correspond au terme kératoconjonctivite sicca (KCS) cité dans la littérature ancienne (Lemp 1995). Les caractéristiques cliniques ressemblent à celles du SSDE, mais, en général, l'âge de l'apparition est plus tardif, le niveau d'infiltration des glandes lacrymales plus faible, l'évolution plus lente et la maladie sévère moins fréquente que dans le SSDE. La preuve de l'augmentation de sa fréquence au cours de la vie est présentée dans le rapport du sous-comité Épidémiologie. Une augmentation régulière de l'incidence de cette forme dans l'ADDE est identifiée aux alentours de 50 ans.

Le vieillissement peut être défini comme l'accumulation de modifications de structure et de fonction apparaissant dans un tissu ou un organisme au cours de la vie. Ces modifications peuvent contribuer à, mais être distinctes, des événements qui sont responsables de la maladie liée à l'âge [751]. Selon Rocha et al. [751], les théories du vieillissement peuvent être utilement classées en Vieillissement programmé - impliquant des influences génétiques, hormonales et immunologiques, et Vieillissement lésionnel - ou basé sur une erreur, impliquant usure, oxydation tissulaire et modification due à des liaisons réticulantes, post-translationnelles ou conséquences d'une mutation somatique.

Parmi ces facteurs, le rôle des hormones est abordé dans le rapport du sous-comité Sexe, genre et hormones, alors que, contrairement au syndrome de Sjögren, la prédisposition génétique est peu étudiée. Dans une étude réalisée sur des jumelles monozygotes et dizygotes, Vehof et al. ont mis en évidence une héritabilité de 29 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 18 - 40 %) pour les symptômes du SSO et de 41 % (IC à 95 %, 26-56 %) pour le SSO, en se basant sur le diagnostic fait par un médecin et l'utilisation concomitante de larmes artificielles. Cependant, ce résultat est dérivé de l'utilisation d'un questionnaire, qui ne détermine pas la nature du SSO. À part cela, il y a eu quelques petites études de gènes candidats chez des patients atteints d'un NSDE qui ont indiqué un rôle éventuel des polymorphismes des gènes des cytokines pro-inflammatoires [752], et des gènes du récepteur de type Ig des cellules tueuses et de l'antigène leucocytaire humain C [753]. Ces résultats n'ont pourtant pas été reproduits et il sera important de poursuivre, à l'avenir, des recherches sur les polymorphismes génétiques dans le NSDE lié à l'âge.

9.2.2.1. Vieillissement de la glande lacrymale. Les éventuelles contributions du vieillissement tissulaire à cette pathologie ont été étudiées par Rocha et al. [751], qui ont montré que la chute signalée des valeurs de la sécrétion réflexe mesurée par le test de Shirmer au cours de la vie [754 - 756] pourrait être due à une défaillance de l'un des éléments qui constituent l'unité lacrymale fonctionnelle et, par Translated into French by Allergan

conséquent, due à n'importe quelle combinaison de facteurs tels qu'une perte de l'activation sensorielle provenant de la surface oculaire, une réduction de la libération de neurotransmetteurs sécrétoires, ainsi qu'une disparition du tissu sécrétoire fonctionnel. Le test de Schirmer mesure la réponse sécrétoire de la glande lacrymale à une activation sensorielle accrue et les informations concernant l'influence du vieillissement sur la sécrétion lacrymale en l'absence d'un influx sensoriel provenant de la cornée ne sont pas disponibles. Il pourrait être judicieux d'étudier l'effet du vieillissement sur la réponse mesurée par un test de Schirmer après anesthésie ou sur la sécrétion lacrymale mesurée par fluorophotométrie, dans des conditions environnementales définies. Hamano et al. [757], ont conclu à une perte de volume lacrymal avec l'âge, en se basant sur des résultats d'un test au rouge phénol.

La sensibilité de la cornée à des stimuli mécaniques [389, 758 - 760] et chimiques [389, 760] diminue avec l'âge, ce qui pourrait réduire l'activation sensorielle de la sécrétion lacrymale, mais une diminution de la sensibilité thermale (chaud ou froid) n'a pas été détectée par Bourcier et al. [389], en utilisant l'esthésiomètre à gaz. Par contre, de nombreuses publications rapportent que la sécrétion régulée des protéines, du lysozyme, de la lactoferrine et de la peroxydase issus des larmes, diminue avec l'âge [755, 756, 761 - 763] ce qui irait dans le sens d'une perte de fonction des glandes lacrymales.

Les lymphocytes T font partie de la population normale des cellules immunitaires de la glande lacrymale chez l'homme (Tableau 1). Vers 40 ans, les glandes sont de plus en plus infiltrées par des cellules T CD4+ et CD8+ qui sont considérées comme étant la base de la destruction progressive du tissu des acini et des canaux des glandes lacrymales. Sur le plan histopathologique, une dacryoadénite de faible grade apparaît, associée à une fibrose interacinaire et périductale, une disparition des vaisseaux sanguins paraductaux et une atrophie des cellules acineuses [764 - 766]. Une infiltration leucocytaire considérable de la glande lacrymale chez les personnes âgées a également été notée par Kojima et al. [767] Il a été suggéré que l'atrophie acineuse est secondaire à une obstruction des canaux, pour autant que cela ait été proposé pour le DGM. Il est raisonnable de supposer que les cellules inflammatoires infiltrantes, libérant des cytokines et d'autres médiateurs dans la glande, contribuent aux lésions du tissu lacrymal et que, à un certain moment, les effets cumulés de ces lésions structurelles, liées à l'âge, déterminent l'apparition d'un déficit de la sécrétion lacrymale. Des études chez la souris MRL/lpr, un modèle de syndrome de Sjögren, suggèrent que les cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-1β, libérées par les lymphocytes infiltrant la glande lacrymale, peuvent perturber la libération de neurotransmetteurs et inhiber la sécrétion des glandes lacrymales médiée par un agoniste [768, 769]. Si cela est applicable au SSDE chez l'homme, on peut supposer qu'un mécanisme similaire pourrait fonctionner dans le SSO lié à l'âge.

Le rôle potentiel des infections virales dans l'initiation d'une réponse inflammatoire spontanément résolutive dans la glande lacrymale chez l'homme et le rôle potentiel des hormones sexuelles dans la création d'un environnement pro-inflammatoire à l'intérieur de la glande sont traités ailleurs dans ce rapport et dans d'autres.

Un des mécanismes proposés pour les lésions glandulaires au

cours de la vie est le stress oxydatif, résultant de la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) comme le radical superoxyde et le peroxyde d'hydrogène, dans le processus du métabolisme aérobie. La production de radicaux libres survient au cours du transfert d'électrons dans les mitochondries dans le cadre du processus de production d'énergie. Ces DRO sont normalement éliminés par les mécanismes cellulaires de récupération des déchets, par des enzymes comme la superoxyde dismutase (SOD) et des agents réducteurs comme le glutathion. Des données issues d'études expérimentales chez la souris montrent qu'une production mitochondriale accrue de radicaux superoxydes (telle qu'observée chez la souris soumise à une transgénèse conditionnelle, Tet-mev1) [770] ou une diminution de l'élimination des radicaux superoxydes (telle qu'observée chez les souris avec invalidation du gène de la superoxyde dismutase - SOD1-/-) [767], est responsable de lésions de la glande lacrymale, associées à une augmentation de la peroxydation des lipides, des lésions oxydatives de l'ADN et à une infiltration par des cellules inflammatoires. Ces phénomènes sont accompagnés d'une réduction du volume lacrymal et d'une coloration accrue de la cornée, dont la gravité est plus importante chez les animaux âgés. Singulièrement, ces modifications n'apparaissent pas dans les glandes salivaires dans le modèle Tetmev1 [770]. Il n'est pas possible d'affirmer que les modifications de la cornée sont une conséquence de la réduction de la sécrétion lacrymale, ou sont dues à un effet direct du stress oxydatif à la surface oculaire, mais de tels modèles suggèrent que le stress oxydatif pourrait jouer un rôle dans le SSO lié à l'âge. Il est cohérent que, lors d'une comparaison des tissus de glande lacrymale humaine prélevés post-mortem sur des individus jeunes (17 -48 ans) par rapport à ceux de personnes âgées (76 - 87 ans), des preuves de lésions par peroxydation des lipides et par un processus oxydatif de l'ADN aient été découvertes dans le groupe de personnes âgées [767]. Puisque les leucocytes activés, responsables de la phagocytose, sont une source puissante de DRO [771], les cellules inflammatoires, infiltrant la glande lacrymale ou la conjonctive, ne peuvent pas ne pas être retenues comme source de ces lésions oxydatives [772] ou, des peroxydes lipidiques observés dans les larmes de patients atteints d'un NSDE lié à l'âge [773].

9.2.2.2. Vieillissement de la conjonctive. Giebel et al. ont montré une expression liée à l'âge des gènes associés à l'apoptose comme les gènes casp-3, Bad, Bax et Bcl-2 dans les cellules conjonctivales humaines obtenues par cytologie sur empreinte [774]. Zhu et al. [775], à l'aide d'un microscope confocal, ont découvert une diminution liée à l'âge des structures considérées comme des cellules dendritiques, mais aucune différence dans la conjonctive de la densité soit des cellules épithéliales soit des cellules caliciformes. Il y avait une augmentation des microkystes épithéliaux, qui ont été considérés par certains comme étant le produit de la dégénérescence des cellules caliciformes [776]. Antérieurement, Kessing [97], grâce à l'histologie, avait rapporté une occlusion des cellules caliciformes avec rétention de leur contenu, chez des personnes âgées et Abdel-Khalek et al. [777], avaient observé la présence de corps hyalins dans l'épithélium conjonctival chez 25 % des sujets âgés de plus de 79 ans. Globalement, de tels rapports suggèrent que la conjonctive est relativement résistante aux déprédations dues à l'âge.

9.2.2.3. La surface oculaire dans le NSDE lié à l'âge. Dans le NSDE lié à l'âge, une réduction de la sécrétion lacrymale représente le trait dominant du tableau clinique et est à l'origine de l'hyperosmolarité lacrymale. Ceci résulte essentiellement de la disparition du tissu lacrymal sécrétoire, mais une baisse de la sensibilité cornéenne à toutes les modalités sensorielles, rapportée dans le NSDE et le SSDE peut contribuer à la réduction de la sécrétion basée sur un défaut d'activation sensorielle [389]. L'inflammation conjonctivale est un aspect bien connu du NSDE, le niveau étant plus faible que celui rencontré dans le SSDE. Ces caractéristiques sont illustrées dans le Tableau 12. Une infiltration importante de la conjonctive par des cellules T CD4+, exprimant HLA-DR, a été rapportée [488] qui vraisemblablement orchestre les événements inflammatoires par la libération de cytokines telles que l'IFN-y, qui est capable de promouvoir la perte des cellules caliciformes, d'induire l'apoptose et de stimuler la kératinisation de l'épithélium conjonctival [478] ainsi que l'augmentation du nombre des cellules NK sécrétant l'IFN-y [522]. En outre, il y a une diminution du nombre des cellules Treg immunosuppressives et une augmentation des cellules T produisant l'IL-17 qui sont impliquées dans les lésions de l'épithélium de la cornée et de la conjonctive. Il a été démontré que les cellules Th1 et Th17 infiltraient la surface oculaire dans un modèle murin de SSO [529].

#### Tableau 10

| Manifestations dans le syndrome de Sjögren primaire.        |
|---|
| Caractéristiques non spécifiques                            |
| Symptômes musculo-squelettiques, phénomène de               |
| Raynaud,  |
| SNC - Symptômes de fatigue                                  |
| Épithélite exocrine (glandulaire)                           |
| Glandes lacrymales et salivaires-                           |
| Autres glandes - pancréas                                   |
| Épithélite parenchymateuse (extra-glandulaire)              |
| Bronchique, hépatique, rénale - infiltration lymphocytaire  |
| péri-épithéliale  |
| Implication des glandes endocrines                          |
| Thyroïde, surrénales, ovaires                               |
| Maladie médiée par des complexes immuns                     |
| Vascularite - touchant les petits vaisseaux de la peau, des |
| nerfs, du rein (due à une hyperactivité des cellules B)     |
| Maladie ymphoproliférative                                  |
| Lymphome à cellules B                                       |

Extrait de la réf. [697].

Les cellules Th17 sécrètent l'IL-17, leur signature en termes de cytokines, capable d'activer les ARNm des MMP-3 et MMP-9 dans l'épithélium de la cornée. Comme cela a été indiqué, cette cytokine peut compromettre l'intégrité de la barrière cornéenne.

En accord avec ces événements, des taux élevés de cytokines et de chimiokines inflammatoires sont également détectés dans les larmes de patients atteints d'un ADDE et ceci est abordé en détail dans le rapport du sous-comité Film lacrymal. Leur source probable est la conjonctive, mais la glande lacrymale enflammée est également une origine possible. Massingale et al. [778], a découvert une corrélation entre la concentration des cytokines dans les larmes et la gravité du SSO. Des concentrations élevées d'IL-6, IL-8, et TNF-?? pourraient amplifier l'inflammation par le recrutement de cellules immunitaires activées à la surface oculaire [458].

# lacrymales

9.2.3.1. Sarcoïdose. La sarcoïdose est une maladie systémique chronique d'origine inconnue dont la prévalence, selon une estimation, est comprise entre 1 à 40 cas pour 100 000 personnes [779]. Elle est caractérisée par la présence de granulomes non caséeux dans de nombreux organes, les poumons étant les organes les plus fréquemment touchés. Les autres organes sont : la rate, le foie, les ganglions lymphatiques et la peau, et les glandes salivaires et lacrymales [780, 781]. Les patients avec une atteinte des glandes lacrymales (jusqu'à 63 % des cas) présentent en général une hypertrophie de la glande [782]. L'apparition d'un SSO secondaire à la sarcoïdose est très fréquente et est la conséquence d'une inflammation des glandes lacrymales [782, 783]. Des infiltrats lymphocytaires épars sont fréquents, mais contrairement à ceux du syndrome de Sjögren, ne forment pas de loci [784, 785]. Des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires circulantes (TNF-α) sont également observés [786, 787].

*9.2.3.2. Lymphome*. Une infiltration de la glande lacrymale par des cellules lymphomateuses peut être responsable d'un SSO [788].

## 9.2.3.3. Infection virale

9.2.3.3.1. Hépatite C. Dans une étude réalisée sur 321 patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC), des symptômes de sécheresse (oculaire et/ou buccale) ont été notés dans 10 % des cas [789]. Plusieurs études ont montré que les patients ayant une infection chronique par le VHC présentent des manifestations extra-hépatiques pouvant imiter les manifestations cliniques, immunologiques et histologiques d'un syndrome de Sjögren primaire [790], et dans une étude réalisée sur 1 020 patients infectés par le VHC, presque la moitié des cas (47,5 %) présentait un syndrome de Sjögren [791].

9.2.3.4. VIH - SIDA. Le SSO est fréquemment observé chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et sa prévalence a été estimée à 38,8 % [34, 792, 793]. Dans le SSO associé au SIDA, contrairement à la situation dans le SSDE, il y a une infiltration de la glande lacrymale principalement par des cellules suppressives CD8+, plutôt que par des cellules helper CD4+ [794].

9.2.3.5. Lésions dues aux radiations. Le SSO peut être une complication de la radiothérapie utilisée dans des pathologies bénignes et malignes de l'orbite [795], ou de la tête et du cou, si la zone péri-orbitaire est incluse dans le champ du traitement. Plusieurs études chez l'homme ont rapporté que le développement d'un SSO est dose-dépendant [345, 795 - 798]. En résumé, des données publiées suggèrent que des doses > 57 Gy permettent de prédire à coup sûr l'apparition d'un SSO alors que celles < 30 Gy sont moins susceptibles d'en provoquer un [795]. L'apparition des symptômes de SSO est différée par rapport à l'exposition, de 4 à 11 ans à des doses < 30 Gy, ou entre 9 et 10 mois après un traitement à fortes doses [795].

Les observations sur le plan ophtalmologique les plus fréquentes en réponse à une exposition aux radiations chez l'homme sont des affections oculaires externes [799]. Comme cela a été montré dans des études menées chez des enfants après le désastre de Chernobyl, ces observations incluent une diminution du larmoiement, et une blépharoconjonctivite aiguë et chronique [799]. Les enfants qui vivaient près de la source de radiations

Dans des études animales, le nombre de rapports des effets des radiations sur la glande lacrymale est plus faible que ceux des effets sur la glande salivaire [800 - 803]. Une étude a rapporté l'effet d'une dose unique de radiations (15 Gy) sur les glandes lacrymales de lapin, 3 et 30 jours après le traitement [801]. Dans trois autres études, les effets de doses uniques de radiations, de 2,5 à 20 Gy, sur la glande lacrymale et sur des annexes oculaires, ont été étudiés chez le singe [802], de 24 à 48 h [802, 803] ou jusqu'à 112 jours [800] après le traitement. Une observation fréquente dans toutes ces études était une perte rapide (24 h) par apoptose des cellules acineuses et myoépithéliales. Au contraire, les cellules canalaires soit n'étaient pas touchées, à faible dose, soit étaient dilatées à des doses plus fortes et ultérieurement. De même, 24 h après un traitement par des radiations, le tissu était infiltré par des neutrophiles, qui étaient progressivement remplacés par des cellules mononucléées et des macrophages. Les autres modifications rapportées étaient une rétention des sécrétions dans les acini, une formation de vacuoles, un œdème extracellulaire et un épaississement de la membrane basale. Une étude a montré la redistribution de la ténascine C dans la matrice. La gravité des lésions des glandes lacrymales était liée à la dose et diminuait au cours du temps, mais la récupération des tissus n'était pas totale à long terme. Les auteurs ont émis l'hypothèse que ceci était probablement dû à la mort de cellules progénitrices ou cellules souches acineuses.

Une des découvertes de l'étude de Stephens et al. [802], était que le traitement par radiothérapie (24 à 48 h) ne touchait pas d'autres annexes oculaires, à savoir les glandes de Meibomius et les cellules caliciformes de la conjonctive. Les auteurs ont émis l'hypothèse que « la perte aiguë des acini séreux de la glande lacrymale et la réduction des larmes qui en résulte, suffisent à elles seules à provoquer un SSO et pourraient prédisposer au développement des modifications secondaires des autres glandes des paupières ». Cette hypothèse doit être évaluée et ce modèle animal pourrait être un modèle quantifiable pour l'ADDE.

# 9.2.4. Obstruction des glandes lacrymales

9.2.4.1. Conjonctivite cicatricielle. Le SSO peut être une conséquence grave des maladies responsables de cicatrices importantes sur la conjonctive, comme la réaction du greffon contre l'hôte, le syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (NET), la pemphigoïde des membranes muqueuses et le trachome et une conséquente également de lésions physiques et chimiques.

| Tableau 11                                     |  |
|--|--|
| Gènes non HLA associés au syndrome de Sjögren. |  |

| Gène                                    | Fonction du gène                |
|---|---------------------------------|
| STAT4 Facteur de tran                   |                                 |
| IRF5                                    | Facteur de transcription        |
| IL12A                                   | Cytokine                        |
| BLK                                     | Kinase des cellules B           |
| CXCR5                                   | Chimiokine                      |
| TNIP                                    | Signalisation NF <sub>k</sub> B |
| GTF2I                                   | Facteur de transcription        |
| TNFAIP3 Signalisation NF <sub>k</sub> B |                                 |

Extrait des réf. [694, 1174].

Le SSO est de phénotype mixte, en raison de l'implication combinée des glandes lacrymales et de Meibomius et des modifications de la

surface oculaire affectant sa mouillabilité et sa capacité sécrétoire. La distribution des larmes peut également être touchée. De ce fait, la gravité clinique est souvent élevée et l'inflammation de la surface oculaire due au SSO est aggravée par les événements inflammatoires qui font partie du trouble primaire. À leur paroxysme, ces pathologies peuvent entraîner une opacification, une perforation de la cornée et la cécité. Dans un rapport du Royaume-Uni concernant la conjonctivite cicatricielle, la pemphigoïde des membranes muqueuses oculaires (OcMMP) représentait 61 % des nouveaux cas sur une seule année, le SJS/NET 20 % et les autres causes 20 % [804]. Certaines causes de conjonctivite cicatricielle sont abordées ci-dessous.

## 9.2.4.2. Atteinte oculaire de la réaction du greffon contre l'hôte

9.2.4.2.1. Introduction. La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est un traitement efficace pour les hémopathies malignes. Cependant, le succès est entravé par la réaction chronique du greffon contre l'hôte (cGVHD), qui peut provoquer le décès ou une morbidité importante avec une qualité de vie sévèrement diminuée [805]. Le SSO est une complication grave tardive [806 - 810] et a suscité beaucoup d'intérêts dans le monde entier [806, 811 - 814]. La manifestation oculaire de la cGVHD apparaît chez 40 à 80 % des receveurs et survient plusieurs mois après la date de la GCSH. Le SSO associé est un trouble inflammatoire, d'origine immunologique [489, 815].

Les facteurs de risque de cGVHD rapportés incluent : la présence de cellules mononucléées du sang périphérique dans les prélèvements de cellules souches [816], transplantation de cellules provenant de femmes à un homme [817, 818], présence du virus d'Epstein-Barr chez le donneur, et GVHD cutanée aiguë, antérieure [818], GCSH allogéniques à répétition, et diabète. L'apparition de signes de cGVHD au niveau de nombreux organes peut amplifier la gravité des signes oculaires de GVHD [819].

La GVHD chronique est considérée comme la dernière phase d'une GVHD aiguë, due à la reconnaissance des tissus de l'hôte (alloreconnaissance) par les cellules T du donneur, mais un élément auto-immun peut également être présent. La fibrose accélérée d'origine immunitaire entraîne des modifications fonctionnelles au niveau des glandes lacrymales, de la cornée, de la conjonctive et des paupières, ainsi que dans d'autres organes. La principale caractéristique histologique du SSO associé à la cGVHD est une atrophie et une fibrose tissulaires généralisées, accompagnées d'une infiltration lymphocytaire. La fibrose à médiation immunitaire aboutit à une obstruction des canaux des glandes lacrymales [815, 820 - 824] ainsi qu'à une obstruction des canaux des glandes de Meibomius [825]. Les fibroblastes provenant du donneur peuvent être impliqués dans ce processus [815, 822] et la transition épithéliomésenchymateuse (TEM) [821].

Comme mentionné précédemment, la TEM est un processus selon lequel des cellules épithéliales sont converties en cellules souches mésenchymateuses multipotentes qui peuvent se différencier en une multitude de types cellulaires. Dans le SSO associé à la cGVHD, des réactions croisées entre les cellules immunitaires du donneur et du receveur génèrent une « tempête de cytokines », qui affecte les barrières muqueuses à la surface oculaire et peut déclencher la TEM au niveau de différents sites. Dans la glande lacrymale, sous l'influence des cellules T locales, on considère que la TEM touchant les cellules myoépithéliales est la cause de la fibrose sévère, provoquant la disparition glandulaire et l'obstruction des canaux lacrymaux [821]. La transition épithéliomésenchymateuse dans l'épithélium conjonctival peut perturber la mouillabilité en affectant les microvillosités et l'expression des mucines du glycocalyx [826]. Les caractéristiques oculaires de la GVHD sont complexes et impliquent une interaction entre les glandes lacrymales et de Meibomius et la surface oculaire. Les manifestations observées par TCO (tomographie par cohérence optique) incluent : anomalies des orifices des glandes de Meibomius, kératinisation et chémosis de la conjonctive, et opacification, amincissement et mue de l'épithélium cornéen [827].

9.2.4.2.2. Implication de la glande lacrymale. Différents événements induisent une inflammation des glandes lacrymales et des lésions tissulaires dans le cGVHD. Des cellules T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> sont présentes principalement dans les zones péri-ductales, accompagnées d'un éventail complet de molécules de surface nécessaires à la présentation de l'antigène, à savoir des fibroblaste péri-ductaux exprimant CD34<sup>+</sup> et HLA-DR et des molécules d'adhésion comme CD54<sup>+</sup>, et des co-molécules pour la stimulation comme CD<sup>40+</sup>, CD80<sup>+</sup>, et CD86<sup>+</sup> (Fig. 11) [823, 828]. Les macrophages à l'intérieur des glandes touchées dans la cGVHD ont été incriminés en tant que source de cytokines et de chimiokines et d'augmentation du stress oxydatif, contribuant à la maladie cicatricielle de la glande lacrymale.

Le système rénine-angiotensine (SRA) tissulaire présent dans les glandes lacrymales peut contribuer à l'inflammation de la glande lacrymale dans la cGVHD [820]. Dans un modèle murin, la fréquence des cellules inflammatoires CD45<sup>+</sup> et des fibroblastes HSP47<sup>+</sup> et de l'expression des molécules fibrogéniques, augmente dans la glande lacrymale touchée par la cGVHD et est diminuée par un antagoniste AT1R [829], suggérant que le SRA tissulaire est lié à la cascade de l'inflammation et de la fibrose.

9.2.4.2.3. Implication de la glande de Meibomius. Les modifications péri-glandulaires de la glande de Meibomius ont été observées dans la GVHD par microscopie confocale et meibographie infrarouge. Une infiltration par des cellules inflammatoires, une fibrose et une obstruction des canaux meibomiens beaucoup plus diffuses que celles rapportées dans les DGM, ont été notées [825]. Une détection précoce et un suivi des modifications oculaires de GVHD seront réalisables en utilisant cette méthode [830].

9.2.4.2.4. Implication de la conjonctive. La conjonctive est la cible connue de la cGVHD oculaire [821, 831] et l'infiltration par des cellules inflammatoires conjointement à une kératinisation de la conjonctive [824] et une cicatrisation sont des caractéristiques significatives [832], accompagnées par une élévation locale du taux des chimiokines CXCL9 et CXCL10 et de leur récepteur 3 du motif C-X-C dans le SSO associé à la cGVHD [833].

9.2.4.2.5. Implication de la cornée. Jobs et al. ont rapporté que l'amincissement et la kératinisation de la cornée étaient les caractéristiques principales de la GVHD [824]. La kératinisation de la conjonctive et de la cornée ont soit été attribuées à la manifestation primaire de la GVHD soit considérées comme secondaires à l'état de sécheresse oculaire, mais il a été également suggéré que l'amincissement de l'épithélium cornéen pouvait être lié à une chimiothérapie antérieure à la transplantation. La cornée dans la GVHD peut présenter de graves lésions épithéliales et la survenue d'une rupture précoce du film lacrymal peut s'ajouter à la

déficience visuelle. Une perforation de la cornée peut survenir dans de rares cas et on a observé des cellules T CD8<sup>+</sup> [834] et des macrophages infiltrant la marge de la perforation. Des métalloprotéinases matricielles comme la MMP-2 et la MMP-9, ont également été détectées et sont supposées être responsables de la perte tissulaire [835].

9.2.4.2.6. Découvertes dans les larmes. Des modifications des larmes dans la GVHD soit reflètent soit contribuent à l'inflammation de la surface oculaire. Le renouvellement des larmes est réduit et la couche lipidique du film lacrymal, observée par interférométrie DR-1, peut être sévèrement altérée [836]. Dans une étude, l'osmolarité des larmes était élevée (314,0 ± 22,1 mOsm/l) et inversement proportionnelle au TBUT et au test de Schirmer [837]. Il a été rapporté que le taux d'INF-y dans les larmes dans la première phase de la GVHD oculaire et le taux d'IL-6 dans la dernière phase [838] étaient élevés alors qu'une autre étude a montré que l'augmentation des taux d'IL-6, IL-10, et de TNF-α était fortement corrélée aux données oculaires [839]. Dans une autre étude, l'expression du récepteur soluble 1 du TNF était activée [840]. Tibrewal et al. [245] ont rapporté une augmentation de la formation d'ADNe et de PEN dans la GVHD comme dans les autres formes de SSO.

9.2.4.2.7. Modèles précliniques de GVHD oculaire. La physiopathologie de la cGVHD a été étudiée dans un certain nombre de modèles animaux [489, 815, 841, 842]. Herretes et al. [489] ont développé un modèle murin de GVHD oculaire dans lequel les cellules T du donneur étaient recrutées au niveau des yeux des receveurs de greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques, CMH-appariées. Dans ce modèle, des souris CMH-appariées (H2b) C3H.SW ont reçu une dose létale de radiations et plusieurs heures après ont reçu des cellules de moelle osseuse (BMC) B6 de donneur, riches en cellules T B6. Plusieurs semaines après la GCSH, les animaux recevant des cellules T de donneur ont perdu du poids et ont commencé à présenter des signes cliniques de GVHD murine notamment fourrure hérissée, position voûtée, et diarrhée. Environ 3 à 4 semaines après la greffe, une coloration à la fluorescéine accrue a été observée dans les cornées de souris receveuses, qui a évolué vers une ulcération de la cornée après 6 semaines environ. Il y avait une différence au niveau du rythme de l'induction de la GVHD systémique et oculaire. Dans un autre modèle, utilisant une GCSH, avec appariement du CMH, non-appariement des antigènes mineurs d'histocompatibilité, il a été mis en évidence que les fibroblastes du donneur, dérivés des cellules souches mésenchymateuses ou des cellules du stroma, contribuaient à la pathogenèse de la fibrose à médiation immunitaire [815]. Ces modèles offrent la possibilité d'étudier les mécanismes sous-jacents de la GVHD oculaire.

9.2.4.3. Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (SJS/NET) sont des dermatoses bulleuses potentiellement mortelles qui affectent la peau et les muqueuses, notamment la cornée et la conjonctive [843]. Les autres cibles sont le système respiratoire, gastro-intestinal, le foie, la bouche, le nez, la gorge, les reins et l'appareil génito-urinaire [844]. La pathologie implique une destruction généralisée des kératinocytes et une nécrose épidermique, donnant lieu à la séparation des couches sousépithéliales et au détachement de l'épithélium au niveau de sites cutanés et de la surface des muqueuses. Sur le plan diagnostique, le SJS se distingue de la NET par le détachement de la peau affectant moins de 10 % de la surface corporelle par comparaison à une perte de plus de 30 % dans la NET. Un syndrome de chevauchement SJS/NET est défini par une perte de 10 à 30 % de peau [845]. Le SJS touche les enfants et les adolescents alors que la NET peut survenir à tout âge. L'incidence du SJS est estimée à environ 0,4 à 7 cas par million.

Le SJS/NET peut être distingué d'une autre dermatose bulleuse, l'érythème polymorphe, qui a une durée plus courte avec une implication limitée des muqueuses. Il est déclenché par une infection, généralement par le virus herpes simplex, par opposition aux médicaments et autres facteurs chimiques et physiques, qui sont plus caractéristiques du SJS/NET [846].

Les antibiotiques [847] sont fréquemment à l'origine du SJS, en plus des analgésiques, des médicaments contre la toux et le rhume, les AINS et les antiépileptiques [848] et les médicaments utilisés dans le traitement de la goutte [849 - 851]. Des cas d'hypersensibilité à la doxycycline et à l'acétazolamide ont aussi été rapportés [852, 853]. L'utilisation d'un traitement par des antirétroviraux pour l'infection par le VIH a été une cause de SJS en Afrique subsaharienne [854, 855]. Les autres étiologies incluent des agents physiques comme une exposition au soleil et la radiothérapie [846]. Il peut être également idiopathique.

L'incidence du SJS/NET montre une prédisposition génétique, qui est liée au groupe ethnique et peut montrer une spécificité médicamenteuse. L'antigène HLA- B\*1502 est associé au SJS induit par la carbamazépine chez les individus d'ascendance chinoise, ethnie Han [856] et l'IKZF1 a été identifié comme un gène de prédisposition pour le SJS/NET lié aux médicaments contre le rhume avec une atteinte sévère des muqueuses, au Japon, en Corée, au Brésil et en Inde [850]. La présence des antigènes HLA- A\*02:06 et HLA-B\*44:03C semble augmenter le risque d'atteinte sévère des muqueuses chez les japonais.

Kinoshita et ses collaborateurs ont soutenu le fait que la prédisposition aux complications oculaires du SJS/NET est liée à un déséquilibre des mécanismes contrôlant l'immunité innée à la surface oculaire. Ce déséquilibre peut établir la colonisation de la surface oculaire par des bactéries comme Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM) ou Staphylococcus epidermidis résistant à la méthicilline (SERM) après l'apparition de la maladie, ou être responsable de manifestations oculaires sévères dans la NET [857, 858]. Ueta et al. [857], ont rapporté le rôle significatif des interactions de HLA-A et du gène du récepteur de type Toll 3 (TLR3) dans la survenue de complications oculaires et de plus, l'interaction entre les TRL3 et le récepteur 3 des prostaglandines E (PTGER3) [859]. Ces auteurs [859] ont également décrit les polymorphismes génétiques ayant un impact sur l'immunité innée. Sotozono et al. [858], ont souligné l'importante des AINS et des médicaments contre le rhume dans l'étiologie du SJS/NET.

Un SJS/NET aigu est généralement considéré comme étant une réaction d'hypersensibilité de type IV médiée par les cellules T et le rôle des cellules T cytotoxiques dans sa pathogenèse est fortement confirmé [846]. Dans les stades précoces de la NET, les lymphocytes CD8<sup>+</sup> sont prédominants dans le liquide des vésicules et dans l'épiderme, un grand nombre de ces cellules exprimant des marqueurs de surface normalement trouvés sur les cellules NK, alors que les lymphocytes CD4<sup>+</sup> sont localisés dans les couches du derme [860]. Ensuite, il y a une augmentation des monocytes activés. La mort des kératinocytes est due à une apoptose [846, 861] soit par le système FAS/FAS-ligand soit par la libération de granzyme B dans les cellules cibles par des cellules T activées, par l'intermédiaire de canaux induits par la perforine. L'un ou l'autre des mécanismes active la cascade intracellulaire des caspases, aboutissant à la mort cellulaire par apoptose [862].

Le stade aigu de la maladie oculaire est caractérisé par l'apparition d'une kératoconjonctivite membraneuse. Dans le stade chronique de la maladie, la plupart des patients présentent une inflammation de la conjonctive, un symblépharon, un entropion, un trichiasis, une insuffisance en cellules souches limbiques et une conjonctivalisation et une néovascularisation de la cornée [863]. Il existe une corrélation étroite entre la perte des cellules souches épithéliales de la cornée et le degré de déficience visuelle [864].

Différentes modifications ont été notées dans les larmes des patients atteints de SJS/NET et le taux d'IL-17 est élevé comme dans d'autres formes cicatricielles de SSO sévère [865]. Une baisse

cicatricielle oculaire. La pemphigoïde des membranes muqueuses est une maladie auto-immune évolutive, avec apparition de bulles, affectant les membranes muqueuses au niveau de nombreux sites et occasionnellement la peau. Elle touche les femmes plus que les hommes (F:M 2:1) [872] et apparaît généralement dans les dernières décades de la vie ( $\geq 60$  ans) bien qu'elle puisse survenir dès la première décade.

La pemphygoïde des membranes muqueuses touche plus fréquemment la muqueuse buccale (85 % des patients) et la conjonctive (65 %), et à un degré moindre, la muqueuse nasale (20 à 40 %), la peau (25 à 30 %), la région ano-génitale/ou le pharynx (20 %), le larynx (5 à 15 %), et l'œsophage (5 à 15 %) [873 - 875]. L'implication de la conjonctive correspond à la pemphigoïde cicatricielle oculaire (PCO). Des épisodes d'inflammation et de séparation de l'épithélium sont suivis d'une fibrose, qui peut être responsable de rétrécissements du larynx ou de l'œsophage mettant en jeu le pronostic vital, ou, en cas d'atteinte des yeux, qui peut conduire à une cécité. La gravité, et le nombre de sites muqueux touchés, varient et la forme buccale peut survenir seule. Dans une enquête réalisée au Royaume-Uni, la pemphigoïde des membranes muqueuses oculaire (signifiant PCO) représentait 61 % des cas nouvellement diagnostiqués de conjonctivite cicatricielle, avec une incidence estimée à 0,8 par millions de personnes [804]. Une incidence de 1,3 à 2,0 a été rapportée en France et en Allemagne [876, 877].

Une prédisposition génétique pour la PCO est suggérée par les

SSDE NSDE GVHD

Fig. 11. Histopathologie de la glande lacrymale dans différentes formes de SSO. (a) dans le SSDE, il existe une infiltration lymphocytaire intra-lobulaire importante ( ) et la fibrose n'est pas visible. (b) chez un patient atteint d'un NSDE, l'infiltration par des cellules inflammatoires est limitée et à nouveau, la fibrose est à peine détectée ( ). Les acini conservent une structure presque normale. (c) Au contraire, chez un patient atteint d'un réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique, il y a une fibrose péri-ductale interstitielle importante (flèches) en plus de l'infiltration lymphocytaire. La périphérie des lobules est irrégulièrement remplacée par un tissu fibreux. (Avec l'aimable autorisation de Y. Ogawa).

du taux de deux protéines dérivées des larmes, la lactoferrine et le facteur de croissance épidermique (EGF), pourrait contribuer aux lésions de la surface oculaire [866]. Les taux de MMP-8, MMP-9 et MPO (myéloperoxydase) étaient élevés dans le SJS et le rapport MMP sur inhibiteur tissulaire des métalloprotéases était élevé, suggérant une contribution potentielle de la fonte cornéenne [149].

Le SSO est souvent très grave dans le SJS/NET, avec une absence complète de production de larmes. Dans ce cas, l'inflammation récidivante induit une métaplasie squameuse et une kératinisation de la totalité de l'épithélium conjonctival, avec une diminution de la densité des cellules caliciformes [867]. Ceci est associé à une hyperprolifération épithéliale et une expression de la transglutaminase I [868 - 870], et de la filaggrine [871].

9.2.4.4. Pemphigoïde des membranes muqueuses et pemphigoïde

associations des antigènes HLA B12, HLA A3, HLA-DR4, et HLA-DQB1\*0301 [878, 879]De même, des associations avec la polyarthrite rhumatoïde [880] et la granulomatose de Wegener [881] ont été rapportées. La maladie peut être déclenchée ou exacerbée par la chirurgie [882] et la PMM est occasionnellement rapportée comme étant une réaction à une exposition médicamenteuse.

La pathogenèse de la PMM implique une perte de la tolérance immunitaire aux composants de la lame basale de l'épithélium et une réaction induite par les anticorps et médiée par le complément, aboutissant à un détachement de l'épithélium [873]. La séparation de l'épithélium peut être due aux effets cytotoxiques des médiateurs inflammatoires ou à la libération de protéases lysosomales [883]. Le TGF- $\beta$  peut jouer un rôle dans le processus de cicatrisation [884].



Fig. 12. Schéma montrant l'étiologie et le mécanisme du dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM). Même si de nombreux aspects mécaniques ne sont pas encore compris, la figure tente de résumer les connaissances actuelles. La partie supérieure de la figure illustre l'étiologie des deux formes de DGM qui se traduisent par une faible libération de lipide meibomien ou un DGM cicatriciel ou non cicatriciel. Avec l'âge, il y a une augmentation du dysfonctionnement des glandes de Meibomius, en particulier après 50 ans, qui est souvent corrélée au DGM primaire. Une chute des androgènes biodisponibles peut contribuer à ces événements. Chez les jeunes, le traitement de l'acné par l'acide cis-rétinoïque peut provoquer une atrophie des glandes et un DGM, alors que dans un groupe plus âgé, l'insensibilité ou le blocage des récepteurs d'androgènes peut induire des signes de DGM. Les polychlorobiphényles peuvent provoquer une maladie systémique qui comporte des caractéristiques semblables à celles du DGM. Certaines pathologies cutanées sont fortement associées à un DGM. Généralement l'acné rosacée, la dermatite atopique, la dermatite séborrhéique et le psoriasis sont associés à un DGM non cicatriciel, tandis que les maladies cicatricielles de la conjonctive telles que le trachome, l'érythème polymorphe et la pemphigoïde, conduisent à un DGM cicatriciel. L'hyperkératinisation des canaux terminaux conduisant à l'obstruction des canaux, à leur dilatation et à une atrophie de non-utilisation des glandes est un événement essentiel du DGM non cicatriciel. Plus tard, l'oblitération des orifices des glandes peut survenir. L'obstruction peut être exacerbée par des modifications de la composition en lipides, qui augmentent la viscosité du meibum. L'ampleur des modifications inflammatoires observées autour des glandes affectées varie selon les rapports, mais les signes d'inflammation sont fréquents sur le bord de la paupière. Des médiateurs de l'inflammation et des lipides peuvent être libérés sur la surface oculaire, provoquant alors des lésions épithéliales. Dans le DGM cicatriciel, les cicatrices conjonctivales sur les sousmuqueuses entraînent les orifices meibomiens, les canaux terminaux et la jonction cutanéo-muqueuse vers l'arrière, à travers le bord postérieur de la paupière et sur la plaque tarsienne, où les canaux rétrécis et déplacés ne peuvent plus délivrer efficacement le meibum jusqu'à la couche lipidique du film lacrymal. Une faible libération du meibum et des modifications dans la composition en lipides peuvent conduire à une instabilité du film lacrymal, à une augmentation de l'évaporation des larmes et enfin à un EDE. Dans le DGM avec une faible libération, des symptômes peuvent être générés par la pathologie palpébrale locale elle-même, une pathologie palpébrale avec lésion de la surface oculaire ou par un EDE. Dans la séborrhée meibomienne, l'expression glandulaire libère des quantités abondantes de meibum à partir des orifices glandulaires, d'où le concept de pathologie hypersécrétoire. La perte glandulaire est moins importante que dans un DGM obstructif et il existe des modifications caractéristiques de la composition du meibum. Elle est associée à une dermatite séborrhéique et n'est pas à l'origine d'un EDE

Des auto-anticorps, dirigés contre les antigènes de la pemphigoïde bulleuse (AgPB) 1 et 2, ont été détectés dans le sérum. Sous-unités  $\alpha 6/\beta 4$  de l'intégrine, laminine-5, laminine-6 et collagène de type I. L'Ag PB2 et les intégrines  $\alpha$   $6/\beta$  4 sont des protéines transmembranaires liées par la laminine-5 aux fibrilles d'ancrage de l'épithélium, composées de collagène de type VII. Ces éléments sont importants pour l'attachement de l'épithélium. Le diagnostic d'une pemphygoïde des membranes muqueuses ou d'une PCO repose sur le tableau clinique et la démonstration, par examen microscopique en immunofluorescence directe, de dépôts linéaires d'IgG et/ou d'IgA et/ou de C3 dans la lame basale, dans une biopsie péri-lésionnaire.

La présence de cellules T CD4<sup>+</sup> et de cellules B à l'intérieur des infiltrats conjonctivaux suggère l'implication de l'immunité cellulaire dans la PCO [884, 885, 886], les lymphocytes Th17 jouant un rôle majeur [887]. Il a été démontré que les cellules de Langerhans exprimant des co-molécules stimulatrices pour l'activation des cellules T (CD86<sup>+</sup>) [888, 889] et les mastocytes du tissu conjonctif étaient considérés comme des acteurs clé du processus de fibrose [890]. Des cellules CD14<sup>+</sup> parmi les cellules

CD45<sup>+</sup> sont également trouvées dans la conjonctive dans la PCO [891].

De plus, des expressions accrues du facteur de stimulation des colonies de macrophages, de la protéine du choc thermique 47 liée au collagène, du TGF- $\beta$ 1 et de l'IL-4 sont considérées comme augmentant à la fois l'inflammation et la cicatrisation de la conjonctive dans la PCO [892 - 895]. Conformément aux autres troubles inflammatoires de la surface oculaire, une augmentation des taux de MMP-8, MMP-9, MPO a été mise en évidence dans les larmes des patients atteints d'une PCO [149, 896], conjointement à une augmentation du taux de l'IL-8 [896].

Les signes cliniques de la PCO comprennent une fibrose sousépithéliale évolutive, un raccourcissement du fornix, un symblépharon, un ankyloblépharon, une obstruction des canaux meibomiens et un SSO. De plus, un entropion, un trichiasis et une néovascularisation et une cicatrisation de la cornée apparaissent. La fibrose conjonctivale ressemble à celle observée dans la cGVHD et le SJS/NET. Elle peut être classée en : stade I - fibrose sousépithéliale, stade II - racourcissement du fornix, stade III symblépharon, - et, stade IV - ankyloblépharon et kératinisation de

# la surface [897].

Comme dans les autres muqueuses affectées, la cause initiale de la PCO est une séparation de l'épithélium du stroma sous-jacent suivie par une fibrose sous-épithéliale [898]. Son évolution clinique est lente et le diagnostic est retardé par rapport à celui du SJS/NET, avec un délai médian de 225 jours après l'apparition des symptômes, comparé à 7 jours pour le SJS/NET [804]. La gravité peut ne peut être symétrique entre les deux yeux, mais la maladie évolue généralement vers une atteinte bilatérale de la conjonctive palpébrale et bulbaire [899]. Le SSO apparaît relativement tard dans la maladie. Dans d'autres formes de conjonctivite cicatricielle, les facteurs déterminants comprennent une obstruction des canaux des glandes lacrymales et des glandes de Meibomius, une perte des cellules caliciformes de la conjonctive [435], une altération de l'expression des mucines du glycocalyx épithélial, une kératinisation épithéliale et une diminution de la diffusion du film lacrymal.

#### Tableau 12

Événements inflammatoires dans la conjonctive de patients atteints d'un syndrome sec oculaire par déficience aqueuse.

| Événement                | Technique utilisée      |   |   |  |   |  |  |
|--------------------------|-------------------------|---|---|--|---|--|--|
|                          | Cytométrie en flux      | IHC ou IF*                                  | ARNm - cytologie par<br>empreinte                             | Résultats par rapport aux témoins  | Type de sécheresse oculaire   |  |  |
| Métaplasie               |                         | SPRR1β                                      | SPRR1 $\beta$ , SPRR2a,<br>SPRR2 $\gamma$                     | Augmentation   | (Li et al., 2008, Kawasaki et al., 2003,<br>Pflugfelder et al., 2015) SSDE<br>[532,737,1175]  |  |  |
| Inflammation             |                         |   | IL-1 a et β, IL-6, IL-8,<br>IL-10, TNF-α, et TGF- β<br>1      | Augmentation   | Pisella et al., 2000, Jones et al., 1998, Jones et al., 1994) SSDE [471,1176,1177]  |  |  |
|                          |                         | MUC1<br>IL-6<br>IL-1β, TNF-a                | IL-8, éphrine<br>IL-10, IL-6,<br>IL-8, TNF-0 et               | Diminution<br>Augmentation<br>Augmentation<br>Augmentation   | (Yoon et al., 2007) SSDE [466]<br>(Zhang et al., 2016) NSDE [1178]<br>(Narayanan et al., 2006)<br>Moderate DED [1179]<br>(Pflugfelder et al., 1999) SSDE<br>[1180]  |  |  |
| Activation immunitaire   |                         |   | HLA-DR  |  | (Kawasaki et al., 2003, Jones et al., 1994)<br>SSDE [1125 1177]   |  |  |
|                          | Cellules HLA-DR +       | CD11c + HLA-<br>DR+                         |   | Augmentation chez les<br>patients, diminution après<br>traitement  | (Epstein et al., 2013, Baudouin et al.,<br>2002, Baudouin et al., 2005,<br>Brignole et al., 2000, Brignole et al.,<br>2001, Sheppard et al., 2013, Pisella<br>et al., 2000, Tsubota et al., 1999a,<br>Tsubota et al., 1999b, Rolando et al.,<br>2005, Kunert et al., 2000) SSDE and<br>NSDE [471,1181-1190] |  |  |
|                          |                         | HLA-DR                                      |   | Augmentation   | (Versura et al., 2011) NSDE [1191]  |  |  |
| Réponse des cellules T   | Cellules<br>CD4+CXCR3 + | CXCL9,<br>- 10, et<br>- 11, et CXCR3        |   | Augmentation   | (Yoon et al., 2010)<br>SSDE and NSDE [1192]   |  |  |
|                          | Cellules CD4+CCR5 +     |   | CCR5  | Augmentation   | (Choi et al., 2012, Baudouin et al., 2005)<br>SSDE and NSDE [468,1190]  |  |  |
|                          |                         | IFN-γ, IFN-γR, IL-<br>13, IL-13R,<br>MUC5AC |   | Augmentation de l'IFN-γ et<br>IFN-γ R ; aucune modification<br>de l'IL-13 et de son récepteur,<br>diminution de MUCSAC | (Pflugfelder et al., 2015)<br>SSDE [532]  |  |  |
|                          |                         |   | IL1β, IL-6, IL-23,<br>IL-17, TNF-α, IFN-<br>γ, MMP-9, TGF-β1, | Augmentation   | Chotikavanich et al., 2009, de Paiva<br>et al., 2009)SSDE and NSDE<br>[316,456]   |  |  |
| Circulation des cellules | ICAM-1                  |   | TGF-\$2   |  | (Pisella et al., 2000) SSDE [471]   |  |  |
|                          |                         |   |   |  | (Tsubota et al., 1999b, Tsubota et al.,<br>1999a)<br>DE [1186,1187]   |  |  |
|                          |                         |   | ICAM-1  | Augmentation   | (Jones et al., 1994) SSDE [1177]<br>(Narayanan et al., 2006)<br>NSDE [1179]   |  |  |
| Production de MMP        |                         | MMP-9                                       | MMP-9   | Augmentation   | (Uchino et al., 2015, Chotikavanich et al.,<br>2009, de Paiva et al., 2009, Gurdal et al.,<br>2010)   |  |  |
|                          |                         |   | MMP-9,<br>transglutaminase<br>2                               | Augmentation   | SSDE and NSDE [155,316,456,1193]<br>(Aragona et al., 2015) SSDE [1194]  |  |  |
| Stress oxydatif          |                         | HEL, 4NE                                    |   | Augmentation   | (Wakamatsu et al., 2013) SSDE [1195]  |  |  |
|                          |                         | Marqueurs de la<br>peroxydation             |   | Augmentation   | (Choi et al., 2016) NSDE [1196]   |  |  |
|                          |                         | Génération de DRO<br>XO                     |   | Augmentation   | (Cejkova et al., 2007) SSDE [1197]  |  |  |
|                          |                         | Élimination des                             |   | Diminution   | (Cejkova et al., 2008) SSDE [1198]  |  |  |

Translated into French by Allergan

|              | DRO SOD, Cat, GP |   |                                     |  |
|--------------|------------------|---|-------------------------------------|--|
| Stress du RE |                  | GPR78, sXBP1                            | Augmentation                        | (Coursey et al., 2016) SSDE [1199]   |
| Autre        |                  | hBD2<br>hBD1, hBD3                      | Augmentation<br>Aucune modification | (Narayanan et al., 2003) NSDE [1200]                                       |
|              |                  | KLK7, CXCL9<br>Aquaporine 3 ;<br>IFN-γR | Augmentation<br>Diminution          | (Kawasaki et al., 2003) SSDE [1175]<br>(Kawasaki et al., 2003) SSDE [1175] |

Légende : \* = biopsie ou cytologie par empreinte : IHC = immunohistochimie ; IF = immunofluorescence ; Cat = catalase ; hBD = défensines humaines ; GP = glutathion peroxydase ; NSDE = SSO non lié à un syndrome de Sjögren ; SSDE = SSO lié à un syndrome de Sjögren ; SOD = superoxyde dismutase ; SPRR = petites protéines riches en proline ; XO = anthine oxydoréductase/xanthine oxydase ; KLK7 = kallikréine 7 ; GPR78 = protéine régulée par le glucose

*9.2.4.5. Pemphigus.* Le pemphigus est une pathologie bulleuse auto-immune potentiellement mortelle de la peau et des muqueuses, ayant une incidence de 0,1 à 0,5 patient pour 100 000 personnes par an. Il est rare dans l'enfance [900]. Il est dû à la formation d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre des protéines des desmosomes intervenant dans l'adhérence intercellulaire. Le pemphigus vulgaris (PV), la forme la plus fréquente, est caractérisé par la présence d'anticorps circulants de type IgG dirigés contre la desmogléine 3 (Dsg3) et, chez presque la moitié des patients, contre la Dsg1 [901, 902].

Le signe clinique caractéristique du PV est une conjonctivite avec hyperhémie et écoulement mucoïde [900]. Des bulles, des érosions conjonctivales, et un symblépharon sont rares, bien que sur les biopsies de la conjonctive, les résultats des examens histopathologiques et par immunofluorescence soient identiques à ceux observés dans les biopsies cutanées [903]. Bien que les manifestations oculaires du pemphigus vulgaris puissent précéder les lésions buccales ou cutanées de plusieurs jours à plusieurs mois, les séquelles oculaires sont généralement plus légères que dans la PCO et les symptômes sont habituellement améliorés par la mise en place d'un traitement systémique. Il se peut que la nature spontanément résolutive des modifications oculaires dans le pemphigus, par rapport à la PCO, soit associée à l'absence d'implication de la lame basale [1210].

9.2.4.6. Trachome. Le trachome est une kératoconjonctivite cicatricielle, chronique, provoquée par des infections récidivantes par Chlamydia trachomatis dans l'enfance. Les complications cicatricielles, qui sont une cause de cécité à l'échelle mondiale, apparaissent généralement à l'âge adulte et comprennent une opacification de la cornée due à une cicatrisation tarsale et conjonctivale, un déficit en cellules souches limbiques, et un trichiasis. Le SSO fait partie du tableau global, résultant d'une obstruction des canaux des glandes lacrymales, d'une perte des cellules caliciformes, d'une obstruction cicatricielle des glandes de Meibomius et d'une mauvaise apposition des paupières [904]. Dans la maladie chronique, l'épaississement des paupières est dû la présence d'un feuillet sous-épithélial fibreux adhérent au plateau tarsal [905] dont la mesure par microscopie confocale in vivo (MCIV) est parfaitement corrélée aux résultats histologiques [906]. Un degré variable d'atrophie des glandes de Meibomius a été rapporté par Al-Rajhi [905]. Il semble qu'aucune étude systématique de l'évolution des modifications cicatricielles des glandes lacrymales ou de Meibomius n'ait été entreprise.

9.2.4.7. Lésion d'origine chimique. Des lésions oculaires

accidentelles ou volontaires d'origine chimique, p. ex. exposition à des substances acides ou alcalines, sont une source majeure de handicap visuel symptomatique, chronique, notamment la perte de la vue qui peut aller jusqu'à la cécité. C'est la source d'une tragédie personnelle considérable. En cas de lésion étendue, les effets de l'inflammation et de la destruction tissulaire peuvent être aggravés par un SSO, dû à des lésions de la surface oculaire et des glandes de Meibomius et à une obstruction de la sécrétion lacrymale. Son importance numérique est indiquée par une étude basée sur la population, réalisée aux États-Unis, sur une période de 2 ans, qui a enregistré une moyenne de 15 865 nouveaux cas de brûlures d'origine chimique par an, aboutissant à un taux d'incidence de 51,10 nouveaux cas par million par an [907]. En faisant une projection mondiale de ce chiffre, on a estimé la survenue d'au minimum 357 710 accidents par brûlure par an dans le monde.

78 kDa ; sXBP1 = protéine 1 de liaison à la boîte-X sous forme épissée. Pour les autres abréviations,

voir dans le texte. Pour obtenir une liste détaillée des biomarqueurs observés dans les larmes au

cours du syndrome sec oculaire, veuillez consulter le rapport du sous-comité Film lacrymal.

C'est un sujet majeur à part entière qui ne sera pas abordé en détail par ce sous-comité, si ce n'est une orientation du lecteur vers plusieurs excellentes analyses de la physiopathologie, de la classification et de l'influence de l'étendue topographique et de la gravité sur le pronostic [908 - 912]. Les approches actuelles s'appuient en particulier sur une évaluation de l'étendue des lésions limbiques et de l'étendue et de la profondeur des lésions de la cornée [910, 911]. Gupta et al. ont conclu que la sous-division des lésions de grade IV en 3 autres sous-divisions, par Dua [910], était précieuse sur le plan prévisionnel par rapport à la méthode de Roper-Hall [912]. Bien qu'il soit admis de manière générale que le SSO après des lésions étendues d'origine chimique contribue au mauvais pronostic, sa contribution a été peu étudiée de manière formelle [913]. Le sujet tirerait des avantages d'une étude longitudinale, multicentrique.

# *9.3.* États d'hyposécrétion dus à une insuffisance de l'unité fonctionnelle lacrymale

Cette section traite du SSO dû à une hyposécrétion lacrymale par opposition à celui dû à une maladie organique des glandes lacrymales. Dans les yeux sains, la sécrétion lacrymale est sous le contrôle de l'UFL avec une contribution supplémentaire de centres supérieurs. Le débit de la sécrétion est donc dépendant de l'intégrité des limbes afférents et efférents de l'arc réflexe. L'impact d'une défaillance de ce réflexe sur la sécrétion de la conjonctive et des glandes de Meibomius est incertain. La contribution d'une insuffisance de l'UFL dans le SSO est examinée ci-dessous.

# 9.3.1. Blocage de la voie afférente du réflexe

La production de larmes est sous contrôle neuronal et une altération de l'influx trigéminal provenant de la cornée peut provoquer un SSO par blocage de la sécrétion lacrymale des protéines, des électrolytes et de l'eau [13]. Les terminaisons nerveuses cornéennes exercent également un certain nombre de fonctions trophiques, qui maintiennent la prolifération et/ou la migration des cellules épithéliales [914 - 916] et, vraisemblablement, la régulation immunitaire. Une perte des influx sensoriels peut se produire de plusieurs manières.

9.3.1.1. Utilisation d'un anesthésique par voie topique. L'application locale et bilatérale de proparacaïne diminue la fréquence des clignements d'environ 30 % et la sécrétion des larmes de 60 à 75 % à cause de l'absence de stimulation neurosensorielle trigéminale [217]. L'utilisation chronique et l'abus d'anesthésiques locaux peuvent induire une lésion permanente de la cornée aboutissant à une opacité, une fonte et une perforation de la cornée [917]. On considère que le SSO contribue à ces modifications, en raison notamment de l'absence de larmes et de la diminution des clignements, mais il est probable que les autres facteurs soient une perte des fonctions des nerfs trophiques et une toxicité directe.

*9.3.1.2. Lésion du trijumeau.* Les lésions du trijumeau, par lésions chirurgicales ou accidentelles, peuvent survenir n'importe où sur tout son parcours, au niveau du noyau trigéminal, de la racine ou du ganglion trigéminal, de sa branche ophtalmique, et à la surface oculaire. La gravité de ses effets sur les yeux dépend de l'ampleur de la lésion.

9.3.1.3. Chirurgie réfractive. Les complications dues à une rupture de l'innervation sensorielle de la cornée sont un aspect de la chirurgie réfractive, comme la kératoplastie photo-réfractive (KPR) et le kératomileusis in situ assisté par laser (LASIK) [918], résultat en partie d'une diminution de la sécrétion lacrymale [259, 919], d'une diminution de la fréquence des clignements [259, 920], d'une perte du support trophique [921] et des modifications de la composition et de la stabilité des larmes [922]. Le syndrome clinique douloureux, et de kératite ponctuée du volet cornéen a été appelé syndrome sec post-LASIK par le passé, et est toujours appelé ainsi. Il survient chez 60 % des patients au maximum au cours du premier mois suivant la chirurgie, son intensité diminuant en 6 à 12 mois [923, 924]. Une hyperosmolarité lacrymale a été observée par un chercheur [925]. La kératite ponctuée du volet cornéen, mais épargnant la zone de la charnière, a confirmé le rôle de la dénervation sensorielle et de décharges neuropathiques à partir des terminaisons sensorielles - appelé neuro-épithéliopathie post-LASIK ou LINE (LASIK-Induced-Neuro- Epitheliopathy) par Wilson [926]. De même, il a été suggéré que le NGF et d'autres neuropeptides comme la substance P ou CGRP pouvaient être des facteurs clés dans le syndrome [918]. Les deux étiologies ne s'excluent pas mutuellement et il est probable que le SSO post-LASIK et la LINE puissent apparaître ensemble, dans ce cas un indice de la présence d'un SSO est l'épithéliopathie ponctuée, qui touche à la fois le volet LASIK et la cornée/conjonctive en dehors du volet, avec une distribution typique du SSO. Des informations complémentaires sont contenues dans les rapports de la souscommission Sécheresse oculaire d'origine iatrogène et Douleur et sensation.

est une maladie rare de la cornée due à une déficience de l'innervation sensorielle de la cornée. Cette maladie est caractérisée par une diminution ou une absence de la sensibilité cornéenne associée à une anesthésie importante du globe oculaire et incluant au minimum la paupière supérieure et la muqueuse nasale. La gravité de la kératite neurotrophique peut varier d'une kératite ponctuée de l'épithélium, une opacité de la cornée avec une néovascularisation superficielle, une inflammation et une disparition de l'épithélium sévères, une anomalie persistante de l'épithélium, et une ulcération irréductible de la cornée, qui peut évoluer vers la perforation [927]. Comme les yeux sont insensibles, le diagnostic peut être retardé. Bien que de nombreuses pathologies systémiques et oculaires puissent être responsables d'une kératite, la cause la plus fréquente est une infection virale, en particulier, la kératoconjonctivite due au virus varicelle-zona et plus rarement, la kératite due à l'herpes simplex. Elle peut être due également à une compression des nerfs. De nos jours, c'est une conséquence moins fréquente d'intervention chirurgicale pour une névralgie du trijumeau.

L'atteinte de la division ophtalmique du trijumeau par une infection par le virus varicelle-zona de la branche naso-ciliaire du nerf ophtalmique, annoncée par une éruption zostériforme au niveau de la racine du nez, est un facteur de risque pour un zona ophtalmique (ZO) [928]. Le SSO est une caractéristique importante. Dans une étude portant sur la kératite neurotrophique due à un ZO, la perte sensorielle affectait la cornée, la paupière supérieure et le sourcil du côté touché et également la muqueuse nasale, comme indiqué par une perte du réflexe naso-lacrymal [255]. Une kératite ponctuée diffuse et une diminution nette de la production lacrymale réflexe sont apparues, la dernière étant attribuée à une perte de l'influx sécréto-moteur provenant à la fois de la cornée et de la muqueuse nasale ipsilatérales. On a supposé que la diminution moins importante de la sécrétion lacrymale réflexe de l'autre côté et du degré moindre de coloration de la cornée étaient dus à une réduction de la fréquence des clignements et à l'effet de l'innervation croisée sur la production des larmes dans l'autre œil [255]. Le fait que, chez les patients atteints d'un ZO sans kératite neurotrophique, le réflexe naso-lacrymal était intact est cohérent.

Une perte du support trophique est considérée comme étant une caractéristique de la kératite neurotrophique. Ces facteurs trophiques, qui favorisent la prolifération et la différenciation épithéliales et la cicatrisation de la cornée [929], sont exprimés par les nerfs cornéens et dans l'épithélium et comprennent le Facteur de croissance des nerfs (Nerve Growth Factor, NGF), la SP, le CGRP, le NPY et le facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (Insuline-like Growth Factor, IGF-1). Ils sont abordés en détails dans le rapport du sous-comité Douleur et sensation.

Sur le plan clinique, l'IgF-1 associé au peptide dérivé de la substance P semble prometteur dans le traitement de la kératite neurotrophique [930] et dans une autre étude préliminaire, une application locale de NGF de souris a été efficace pour cicatriser la cornée et rétablir la sensibilité cornéenne chez 12 patients atteints d'une kératite neurotrophique [931]. Ceci a été ensuite confirmé dans un groupe plus important de patients atteints d'une kératite neurotrophique modérée à sévère [932]. Un essai clinique d'un nouveau collyre contenant un NGF humain recombinant est actuellement en cours chez des patients atteints d'une kératite neurotrophique modérée à sévère, en Europe et aux États-Unis.

<sup>9.3.1.4.</sup> Kératite neurotrophique. La kératite neurotrophique (KN)

9.3.1.5. Port de lentilles de contact. Les porteurs de lentilles de contact peuvent ressentir une gêne oculaire, fréquemment interprétée comme une sécheresse, ainsi que des degrés variables de baisse de la sensation cornéenne. Le sujet est étudié dans le groupe de travail de la TFOS Gêne due aux lentilles de contact [933] et des commentaires supplémentaires seront trouvés dans le rapport du sous-comité Sécheresse oculaire d'origine iatrogène.

#### 9.3.2. Blocage des sécrétomoteurs

9.3.2.1. Lésion du parasympathique. Les lésions de l'innervation parasympathique de la glande lacrymale peuvent apparaître après une lésion du nerf intermédiaire survenue au cours d'une intervention chirurgicale pour un schwannome vestibulaire de l'angle pontocérébelleux. Une lagophtalmie associée, due à une lésion du septième nerf crânien, peut aggraver le SSO qui en résulte [934]. Un SSO a également été rapporté en tant que conséquence de schwannomes affectant le nerf grand pétreux superficiel ou d'une lésion du nerf au moment de son exérèse [935, 936].

9.3.2.2. Inhibition pharmacologique de la sécrétion lacrymale. Il a été rapporté qu'un très grand nombre de médicaments systémiques étaient considérés comme des facteurs de risque pour le SSO, notamment les antidépresseurs, les anticholinergiques, les antipsychotiques, les antispasmodiques et les antihistaminiques tout comme les médicaments utilisés en chimiothérapie, les antihypertenseurs, les antiarythmiques, les agents antithyroïdiens, les antalgiques opioïdes [937, 938]. Ces médicaments sont utilisés chez les patients âgés pour traiter des pathologies fréquentes chez les personnes âgées comme la dépression, la maladie de Parkinson et l'arthrite. Environ 76 % des Américains âgés de 60 ans ou plus utilisaient deux médicaments sur prescription ou plus et 37 % en utilisaient cinq ou plus entre 2007 et 2008 [939]. Une autre étude a montré que les patients utilisant des décongestionnants, des antihistaminiques, et des vitamines avaient une fréquence plus élevée de SSO [940]. De plus, on peut supposer que la prévalence de SSO rapportée dans les essais cliniques peut être sous-estimée.

Un dénombrement total des SSO iatrogènes est fourni dans le rapport du sous-comité Sécheresse oculaire d'origine iatrogène.

# 9.3.2.3. Blocage combiné des fibres afférentes et efférentes

9.3.2.3.1. Dysautonomie familiale. La dysautonomie familiale (Syndrome de Riley-Day) est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive due à des mutations au niveau du gène codant pour une protéine associée à la IxB kinase (kinase hépatique B) [941]. Un dysfonctionnement lacrymal, un SSO et des lésions cornéennes constituent les caractéristiques majeures de cette maladie, dans laquelle une insensibilité généralisée à la douleur, présente dès la naissance, est accompagnée par une absence de sécrétion lacrymale émotionnelle et réflexe. Il existe une défaillance progressive de l'innervation sympathique et parasympathique cervicale des glandes lacrymales et de l'innervation sensorielle de la surface oculaire, touchant à la fois les petits neurones trigéminés myélinisés (A $\delta$ ) et non myélinisés (C).

#### 9.4. Autres troubles

497

# 9.4.1. Syndrome de Meige : blépharospasme et sécheresse oculaire

Un blépharospasme essentiel est une maladie caractérisée par une contraction spontanée, excessive, intermittente ou constante des muscles péri-orbitaux, principalement du muscle orbiculaire de l'æil, apparaissant sans aucune autre cause neurologique ou ophtalmologique [942]. Dans le syndrome de Meige, le spasme s'étend à un autre muscle facial, à la langue, au pharynx et aux muscles cervicaux. La cause du blépharospasme est inconnue, mais parfois il peut être induit par des médicaments ou associé à une pathologie cérébrale. Il existe plusieurs rapports indiquant une certaine corrélation entre le blépharospasme et le SSO [943, 944]. Il a également été rapporté que 57 % des SSO résistants au traitement sont associés à un syndrome de Meige [945]. Autrefois, des médicaments psychotropes administrés par voie orale ou une résection du muscle orbiculaire ont été utilisés avec succès [942, 946 - 948], mais au cours des dernières années, une injection locale de toxine botulinique a été considérée comme étant le traitement le plus efficace [944, 947, 949].

## 9.4.2. Diabète

Les patients diabétiques se plaignent de symptômes de SSO. Il est prouvé que les paramètres du film lacrymal sont modifiés chez les patients diabétiques, avec une diminution du temps de rupture du film lacrymal et de la sécrétion des larmes [950]. On a également découvert que les signes et les symptômes de SSO étaient corrélés au degré de neuropathie périphérique et à la gravité de la rétinopathie diabétique [951]. Les facteurs susceptibles de contribuer à réduire la production de larmes dans le diabète comprennent des lésions microvasculaires des glandes lacrymales dues à l'hyperglycémie, la réduction de l'innervation lacrymale due à la neuropathie autonome, la réduction du support trophique du tissu lacrymal, et la diminution du larmoiement réflexe due à la dégradation de la sensibilité cornéenne [951]. La réduction de la stabilité du film lacrymal et du TBUT est probablement due à la diminution de la production de mucines par les cellules caliciformes. On pense que la densité des cellules caliciformes est dépendante de l'innervation cornéenne, et on a observé que des réductions de cette innervation réduisaient les fonctions des cellules caliciformes [952]. Ce phénomène est également impliqué dans le SSO post-LASIK [918]. (Voir également le rapport du sous-comité Sexe, genre et hormones).

# 9.4.3. Pseudo-exfoliation

La pseudo-exfoliation (PEX) est une atteinte de la lame basale dont la fréquence augmente avec l'âge, caractérisée par une accumulation d'amas de microfibrilles à la surface de la capsule du cristallin, des corps ciliaires, de l'iris, du réseau trabéculaire et de la conjonctive [953, 954]. Chez les patients atteints de PEX, les résultats du test de Shirmer et du temps de rupture du film lacrymal sont significativement plus faibles que ceux obtenus dans un groupe témoin [955]. Le nombre de cellules caliciformes par unité de surface de la conjonctive n'était pas différent de celui des témoins, mais sous microscopie électronique, des filaments typiques de pseudo-exfoliation ont été observés dans le stroma de patients atteints de PEX et des modifications spectaculaires du conditionnement des mucines et de la morphologie des cellules caliciformes [956].

## 10. Yeux secs par évaporation

# 10.1. Introduction

Comme indiqué, toutes les formes de SSO ont pour origine une évaporation dans le sens où une hyperosmolarité des larmes et de la surface oculaire peut uniquement survenir en réponse à une évaporation. Une perte par hyper-évaporation implique que le taux de perte par évaporation par unité de surface de la surface oculaire soit supérieur aux valeurs normales, mesurées chez un individu avec un clignement des paupières normal dans des conditions environnementales normales qui n'infligent pas un DES.

Selon le rapport DEWS de la TFOS [1], l'EDE est le résultat d'une perte de la fonction de barrière anti-évaporation des larmes ou est dû à une mouillabilité réduite de la surface oculaire. Ceci a abouti à une sous-classification en EDE lié aux paupières et SSO lié à la surface oculaire. La dernière forme d'EDE représente un point d'entrée distinct dans le cercle vicieux selon lequel l'instabilité du film lacrymal, provoquant une rupture du film lacrymal dans l'intervalle entre deux clignements (et un IPO < 1), est l'élément déclencheur de l'hyperosmolarité lacrymale. L'existence de formes hybrides du SSO, dans lesquelles est inclus un facteur « évaporation », est abordée ailleurs dans le rapport et est résumée dans le Tableau 13.

# 10.2. Yeux secs par évaporation liés aux paupières (EDE intrinsèque)

# 10.2.1. Modifications des glandes de Meibomius liées à l'âge

Il est généralement admis que les acini des glandes de Meibomius disparaissent avec l'âge. Arita a étudié la disparition des glandes de Meibomius par meibographie infrarouge sans contact chez 236 volontaires sains âgés de 4 à 98 ans [957]. La perte glandulaire était exprimée sous forme d'un score de meibographie combiné pour les paupières supérieure et inférieure d'un seul œil. Quelques modifications des glandes de Meibomius ont été observées chez les hommes ou les femmes âgé(e)s de moins de 20 ans, ensuite, on observait une perte significative avec l'âge, sans différence statistique entre les sexes. Den et al. [958], ont rapporté que le score de perte de glandes de Meibomius devenait positif après 40 ans, et une observation similaire a été faite par Mathers et al. [763], qui ont observé, en plus, une altération de l'expressibilité du meibum en ligne avec un DGM obstructif.

Villani et al. [390], par TCO, a montré une diminution liée à l'âge du nombre d'acini et du diamètre acinaire avec l'âge, avec une réflectivité de la sécrétion accrue et des modifications des parois des acini, dans une étude réalisée chez 100 sujets asymptomatiques âgés de 20 à 83 ans. Les modifications étaient identiques chez l'homme et chez la femme et n'étaient pas accompagnées de modifications de la taille des orifices. Elles étaient plus nettes à 50 et 60 ans, ce qui contraste avec les résultats d'Arita et al. [959], qui ont observé une perte par meibographie à partir de 20 ans. Des études histopathologiques réalisées par Obata et al. [624], confirment l'apparition d'une atrophie acinaire sans dilatation des acini, différente du résultat observé avec une maladie obstructive.

Ces études suggèrent que la perte des acini des glandes de Meibomius avec l'âge peut d'un côté être causée par une atrophie acinaire primitive, liée à l'âge, non- obstructive et d'un autre côté, causée par un DGM obstructif. Cela est conforme aux observations Translated into French by Allergan de Nien et al. [960], au niveau cellulaire d'une réduction de la différenciation des meibocytes et du cycle cellulaire, avec une expression réduite du facteur de la lipogenèse, du récepteur gamma activé par les proliférateurs des peroxysomes (PPAR y) chez les sujets de plus de 50 ans. De même, il existe des modifications connues, liées à l'âge de la composition en lipides polaires et neutres du meibum [627]. Cet article signale également que le vieillissement chez l'homme et la femme était également accompagné d'une augmentation significative d'érythème des paupières, de télangiectasie, de peau morte, de kératinisation, d'irrégularité des bords postérieurs, de métaplasie des orifices des glandes de Meibomius, et de l'opacité des sécrétions des glandes de Meibomius. Une simple atrophie et un DGM obstructif pourraient tous les deux être à l'origine de la réduction de la libération du meibum avec l'âge, potentiellement, mais pas nécessairement, une cause de dysfonctionnement lacrymal.

# 10.2.2. L'influence des hormones sexuelles sur la fonction des glandes de Meibomius

La fonction meibomienne est fortement influencée par les hormones sexuelles, en particulier, par les androgènes (voir le rapport du sous-comité Sexe, genre et hormones). Brièvement, les androgènes stimulent la synthèse et la sécrétion des lipides par la glande de Meibomius et répriment l'expression des gènes liés à la kératinisation [36, 49, 653, 961, 962]. Inversement, une insuffisance d'action des androgènes, comme celle apparaissant au cours du vieillissement, du syndrome de Sjögren, d'un traitement antiandrogène et du syndrome d'insensibilité complète aux androgènes, est associée à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius, une modification des profils lipidiques du meibum et la mise en évidence de la diminution de la stabilité du film lacrymal [36, 622, 623, 628]. L'influence des hormones sexuelles et d'autres hormones sur la fonction des glandes de Meibomius et sur la maladie est traitée dans le rapport du sous-comité Sexe, genre et hormones.

# 10.2.3. Dysfonctionnement des glandes de Meibomius

Le terme dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM) a été introduit par Korn et Henriquez en 1981 et a été utilisé pendant de nombreuses années pour identifier l'étiologie la plus fréquente de l'EDE et pour le différencier des autres maladies des glandes de Meibomius [963, 964]. Il est inclus dans la littérature et offre un terme pratique pour une pathologie bien caractérisée. Il se peut que, dans ses tout premiers stades, il prenne la forme d'un trouble fonctionnel qui perturbe la libération du lipide meibomien au niveau du bord palpébral, mais dans sa forme avec manifestations cliniques, il s'agit d'un état pathologique qui comporte des modifications pathologiques de la glande pouvant être irréversibles. Le terme DGM *obstructif* a été inventé par Mathers [965]. Une excellente revue de l'histoire et du concept du DGM et de sa relation avec d'autres formes de blépharite a été publiée par Blackie et Korb [184].

10.2.3.1. État avec libération élevée de meibum - séborrhée meibomienne. Le DGM a été divisé en sous-classes : états avec libération élevée d'huile et libération faible d'huile (Fig. 12). La prévalence des états avec libération élevée n'a pas été rapportée, mais devrait être faible. Il est désigné par *séborrhée meibomienne* [966] est rencontré en association avec une dermatite séborrhéique et une rosacée. Le diagnostic a été basé sur *l'expression* manuelle de grands volumes de meibum à partir des glandes affectées, et la conclusion qu'il s'agit d'un état d'hypersécrétion de meibum est une hypothèse qui demande confirmation. Il serait utile de démontrer, chez des patients désignés comme ayant une séborrhée meibomienne, que l'état assorti d'une capacité d'exprimer des volumes élevés persiste sur une longue période. Actuellement, il n'existe pas de méthodes fiables pour évaluer le taux de sécrétion de meibum, mais l'épaisseur de la couche lipidique du film lacrymal (TFLL) était significativement augmentée chez un groupe de patients atteints d'un SSO associé à un DGM avec hypersécrétion et inflammation du bord palpébral |967]. Le rôle causal du DGM avec hypersécrétion et du SSO n'est pas établi.

10.2.3.2. États avec libération faible de meibum - dysfonctionnement obstructif des glandes de Meibomius. Un dysfonctionnement des glandes de Meibomius est la cause la plus fréquente de libération faible de meibum, essentiellement due à une pathologie obstructive. Le DGM obstructif est la cause la plus fréquente d'EDE [37, 180, 968] et on pense que l'EDE DGM-dépendant est la forme la plus fréquente de SSO en général [36, 376, 506, 969, 970, 1066, 1211, 1212]. Il a été récemment défini dans le groupe de travail de la TFOS sur le DGM, de la manière suivante, et des informations plus détaillées se trouvent dans ce rapport [36, 506, 970] : « un dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM) est une anomalie chronique, diffuse des glandes de Meibomius, généralement caractérisée par une obstruction des canaux terminaux et/ou des modifications qualitatives/quantitatives de la sécrétion glandulaire. Les conséquences potentielles sont une altération du film lacrymal, des symptômes d'irritation oculaire, une inflammation cliniquement apparente, et une maladie de la surface oculaire ».

Un DGM peut être *primaire* ou *secondaire*. Un DGM primaire apparaît spontanément et il n'existe aucune association connue avec une maladie. Sa prévalence augmente avec l'âge. Un DGM secondaire est associé, par exemple à une laxité des paupières [971] et un tatouage des paupières [544]. En particulier, un DGM peut accompagner régulièrement certaines pathologies cutanées comme une rosacée, une dermatite atopique et séborrhéique, un psoriasis et une ichtyose [966, 972] et peut être induit par une maladie inflammatoire des paupières et de la surface oculaire et par des expositions à des produits chimiques, notamment des médicaments pour le traitement du glaucome par voie topique contenant du chlorure de benzalkonium. La manière par laquelle le DGM contribue au SSO et est amplifié dans le SSO, est étudiée par Baudoin et al. [385].

Un DGM existe sous des formes *citracicielles* et *non* - *citracicielles* [37].

10.2.3.2.1. DGM cicatriciel. Dans le DGM primaire, cicatriciel, l'obstruction des canaux est due à une élongation, un étirement et un rétrécissement des canaux terminaux, de sorte que chaque orifice et chaque canal associé sont déplacés de leur position antérieure à la jonction cutanéo-muqueuse vers la muqueuse de la conjonctive marginale. Au fur et à mesure, le canal terminal affecté en arrive à être horizontal et apparaît comme une crête surélevée, révélatrice dans la muqueuse occlusale du bord libre palpébral, qui représente les canaux terminaux déplacés exposés sous un épithélium aminci de la muqueuse [37]. Un DGM primaire, cicatriciel peut affecter des glandes dispersées dans la même paupière exhibant un DGM non cicatriciel. Il est probablement moins fréquent que le DGM obstructif, mais la fréquence de sa survenue n'a pas été documentée.

Un DGM secondaire, cicatriciel est provoqué par une cicatrice de la conjonctive et survient au cours des pathologies cicatricielles de la conjonctive. Il peut aussi accompagner une rosacée et une kératoconjonctivite vernale. Le processus est moins étendu que dans la maladie primaire et les orifices et les canaux sont déplacés dans la muqueuse tarsale où, dans une maladie cicatricielle sévère, ils peuvent ne plus être visibles, car ils sont absorbés dans le tissu cicatriciel. Dans les deux formes de la maladie, primaire et secondaire, même dans un stade précoce où les canaux sont encore visibles, une fois que les orifices ont été entraînés dans la muqueuse et donc, dans la région du ménisque lacrymal, les glandes sont incapables de libérer leur huile à la surface du film lacrymal. Avec l'augmentation de la gravité, le processus aboutit à une obstruction des canaux. Le DGM cicatriciel n'a pas été étudié sur le plan histologique et une étude clinico-pathologique axée spécifiquement sur les orifices, les canaux et les glandes serait profitable. Le souscomité recommande que cette voie soit poursuivie.

DGM non cicatriciel. Dans le DGM non cicatriciel, les 10.2.3.2.2. canaux terminaux sont obstrués par un processus d'hyperkératinisation [494, 625] et par l'élimination des cellules de la paroi canalaire dans la lumière des canaux aboutissant à la formation de bouchons kératosiques [36, 39, 973, 974]. Le processus d'hyperkératinisation peut être lié à une expression significativement accrue des gènes de la kératine dans les glandes de Meibomius de patients atteints d'un DGM [505]. Par ailleurs, il est probable qu'une obstruction soit aggravée par une augmentation de la viscosité du lipide meibomien due aux modifications de la composition chimique du lipide meibomien, et peut-être, à des interactions des lipides avec les cytokératines [183, 975]. La contribution relative des débris cellulaires et de la viscosité accrue du lipide au processus obstructif n'est pas connue.

Les orifices glandulaires restent localisés dans la peau du bord palpébral, initialement devant la JCM [37] bien qu'avec l'âge, ils puissent venir se positionner derrière elle puisque la JCM migre en avant [454]. Ceci a des implications thérapeutiques puisque, si la fonction glandulaire peut être rétablie, les orifices restent en place pour libérer l'huile. L'obstruction est accompagnée d'un épaississement et d'une opacification du meibum exprimé, qui bloque les canaux et bouche les orifices. L'obstruction aboutit à une atrophie de non-inutilisation ou de pression des glandes, secondaire [494, 976, 977], qui apparaît comme un « décrochage » sur la meibographie [959]. La perte glandulaire est identique entre l'œil droit et l'œil gauche et est corrélée entre les paupières supérieure et inférieure. Mais il existe des différences régionales, avec une perte plus faible dans la paupière supérieure que dans la paupière inférieure [978, 979] et des pertes plus importantes du côté nasal et du côté temporal [979, 980]. La perte est corrélée positivement avec le grade du DGM et est inversement proportionnelle à l'expressibilité du meibum des glandes, à l'épaisseur de la TFLL et au TBUT [959, 980 - 983]. Dans un autre rapport, la perte est corrélée positivement avec le score des symptômes du questionnaire OSDI et avec la coloration de la

surface oculaire [983]. Fait intéressant, une expressibilité réduite, cohérente avec un diagnostic de DGM, peut apparaître en l'absence de perte à la meibographie [980]. (voir le rapport du sous-comité film lacrymal pour obtenir plus d'informations détaillées).

Un DGM non cicatriciel apparaît plus fréquemment sous forme d'un trouble primaire, dont la fréquence augmente après 50 ans [626]. Il est également associé à de multiples pathologies secondaires, notamment des dermatoses comme une rosacée, une dermatite séborrhéique, et une dermatite atopique [966, 972]. De plus, le rétinoïde, isotrétinoïde, utilisé dans le traitement de l'acné vulgaire, provoque une atrophie des glandes de Meibomius chez un certain nombre de patients, pouvant être accompagnée par des caractéristiques de DGM [644, 648].

Dans le DGM non cicatriciel, le diagnostic repose sur les modifications morphologiques des orifices meibomiens et des acini glandulaires, observées par biomicroscopie, meibographie sans contact et microscopie confocale. Les orifices deviennent étroits et l'anneau typique qui les entoure dans l'œil sain devient moins visible [37, 984]. Dans une maladie sévère, à un stade où la vascularisation est augmentée et où une télangiectasie apparaît sur le bord palpébral, les orifices peuvent être déformés, et finalement se cicatriser et s'atrophier. À un stade précoce, les caractéristiques incluent un colmatage des orifices par des débris cellulaires et un épaississement, une opacification ou une absence d'expression des sécrétions. Sur le plan histologique, il a été dit qu'il existait une réaction inflammatoire limitée [624, 625, 978], mais une infiltration périglandulaire par des cellules inflammatoires a été rapportée dans des DGM sévères, en se basant sur des résultats de microscopie confocale. Les infiltrats apparaissent sous la forme de corps arrondis, présentant une haute réflexivité, dont le nombre est réduit après une thérapie intensive comprenant une hygiène des paupières, des corticoïdes par voie topique, des larmes artificielles sans conservateur et des antibiotiques par voie orale et topique, dans un essai de comparaison avec uniquement hygiène des paupières et larmes artificielles sans conservateur [985]. Des points hyper-réflectifs ont également été observés dans un DGM associé à un syndrome de Sjögren [733]. L'identification de ces points est exigée au niveau histologique.

Des méthodes pour classifier le DGM existent [984, 986, 1206], par évaluation du degré de perte des glandes (meibographie) [959, 986, 987], de la quantité d'huile dans le réservoir du bord palpébral (meibométrie) [186, 988] et de l'apparence et des caractéristiques de diffusion et de l'épaisseur de la couche lipidique du film lacrymal (interférométrie) [195, 989]. La microscopie confocale est de plus en plus utilisée pour quantifier les modifications glandulaires avec une grande précision [390].

Le DGM est une pathologie symptomatique en soi dont les symptômes résultent de l'implication de la paupière et de l'inflammation de la surface oculaire en l'absence d'une augmentation de l'évaporation [376]. Cependant, avec l'évolution de la maladie, le degré et l'étendue de l'obstruction aboutissent à une réduction de la libération de meibum dans le film lacrymal [36, 180], une carence en TFLL [190, 978] et une perte de sa fonction barrière [175]. Les modifications de la composition lipidique, un temps de diffusion réduit et l'instabilité de la couche lipidique jouent aussi un rôle dans l'augmentation du taux d'évaporation entraînant un EDE [195, 375, 376, 965, 990, 991].

Dans leur résumé de la littérature concernant les DGM, Blackie Translated into French by Allergan

et Korb ont souligné le fait que, malgré des caractéristiques de maladie bien établie, le DGM peut souvent se présenter sous la forme d'une pathologie asymptomatique avec un bord palpébral normal à l'examen par la lampe à fente, qui, selon leur estimation, est un facteur de risque de maladie symptomatique évolutive [184]. Cette forme de DGM, qu'ils appellent DGM non manifeste (Nonobvious MGD, NOMGD), a été reconnue au début de la description du DGM [964] et a été constatée par d'autres auteurs [974]. Comme il n'y a pas de signes manifestes de maladie, le diagnostic doit reposer sur une modification de la qualité des sécrétions exprimées. Dans une population d'hommes âgés de plus de 60 ans, une majorité présentait au moins un paramètre anormal de DGM comme une qualité non évidente de meibum ou une vascularisation visible sur les paupières, là où une qualité de lipides inférieure, mais pas une vascularisation plus importante, étaient significativement corrélées à un âge avancé et des symptômes de SSO [992].

Blackie et al. [184] soulignent la nécessité de réaliser une expression des glandes de Meibomius en routine afin de détecter un NOMGD et recommandent l'utilisation d'une expression standardisée, à l'aide d'un dispositif d'expression sur mesure [993, 994]. Cela offre l'avantage supplémentaire de fournir un score numérique pour l'expression, le nombre de glandes de Meibomius produisant des sécrétions liquides (le score MGYLS, Meibomian Glands Yielding Liquid Secretion). Il a été suggéré que les symptômes de SSO pouvaient être déclenchés chez des patients atteints d'un NOMGD dans des conditions de dessiccation ou dans d'autres formes de stress de la surface oculaire, comme avec le port de lentilles de contact [964], ou dans des environnements d'air conditionné lors d'un travail devant un écran appelé « Office eye syndrome » [995 - 998].

10.2.3.2.3. Volume lacrymal dans le dysfonctionnement des glandes de Meibomius. À l'état d'équilibre, les dimensions des ménisques lacrymaux telles que la hauteur, le rayon de courbure et la section transversale sont des indicateurs du volume du ménisque et du volume et du débit des larmes [170]. Elles sont, comme prévu, diminuées dans l'ADDE [172, 477, 999 - 1001]. Dans une étude réalisée par Tung et al., la hauteur et la surface du ménisque lacrymal étaient réduites par rapport à celles de témoins, chez des patients atteints d'un NSDE et d'un SSDE, et corrélées négativement aux lésions de l'épithélium cornéen [999]. Des patients avec une hauteur de ménisque lacrymal < 210  $\mu$ m présentaient un risque relatif de 4,65 pour le développement d'une pathologie épithéliale cornéenne sévère (coloration de la cornée à la fluorescéine > 10) avec un rapport de cotes = 5,59.

Selon les prévisions, dans l'EDE lié à un DGM, avec une fonction lacrymale normale, le débit des larmes et donc le volume des larmes et les dimensions du ménisque seront maintenus par une réponse compensatoire, actionnée par l'unité fonctionnelle lacrymale [207]. De la même manière, Tung et al. ont mis en évidence une différence significative entre les valeurs témoins normales de hauteur et de surface du ménisque lacrymal dans un groupe de patients atteints d'un DGM symptomatique avec un BUT réduit [999]. Dans une autre étude, la conclusion était qu'une augmentation de la production de larmes compensait vraisemblablement la perte des glandes de Meibomius chez les patients atteints d'un DGM [1002].

10.2.3.2.4. DGM secondaire à une exposition systémique à des

substances chimiques. Apparaissant sous forme de rares épidémies, une exposition systémique à des polychlorobiphényles par l'intermédiaire d'une ingestion d'huiles de cuisson contaminées, provoque une maladie chronique avec des modifications cutanées acnéiformes graves et étendues, une séborrhée meibomienne avec des excréta épais et une formation de kystes glandulaires [633, 1003].

10.2.3.2.5. DGM lié à une blépharite antérieure. Un dysfonctionnement des glandes de Meibomius peut survenir conjointement à une blépharite antérieure, en particulier quand ce sont des manifestations secondaires de dermatose telle qu'une rosacée [641, 966, 1004 - 1006]. Une source potentielle d'inflammation est la bactérie commensale des paupières [1007] dont les enzymes lipolytiques sont capables de dégrader le meibum, avec la production de dérivés de la dégradation des lipides, tels que des acides gras libres, qui sont irritants pour les tissus [1008, 1009]. McCully and Dougherty [1007] ont examiné la multitude de produits d'origine bactérienne capables d'induire une inflammation notamment le lipopolysaccharide (LPS), des lipides chimio-attractifs comme l'aldéhyde 4-hydroxynonénal (HNE) dérivé des acides gras insaturés, les dérivés réactifs de l'oxygène et des médiateurs de l'inflammation dérivés des lipides comme l'acide arachidonique, qui sont à l'origine des prostaglandines et des leucotriènes. Le rôle des micro-organismes dans l'étiologie du DGM n'est pas totalement établi et l'ensemble des études ne fait pas état d'une population des bactéries commensales accrue ou d'un profil bactérien uniforme. Un récent rapport a montré des taux de culture de germes aérobies (en particulier S. epidermidis) et de germes anaérobies (en particulier P. acnes) significativement plus élevés dans le meibum exprimé et dans les sacs conjonctivaux de patients atteints uniquement d'un DGM, et un profil bactérien plus complexe par rapport aux témoins [63], mais dans un autre rapport, aucune différence dans le spectre bactérien, ni dans les cultures de prélèvement au niveau des paupières ni dans celles du meibum exprimé, n'a été observée entre les patients atteints d'un DGM et les témoins, malgré la présence d'une blépharite antérieure chez 76 % des patients atteints d'un DGM [1010]. Une fréquence plus importante que prévue de cultures de meibum positives pour P. acnes rapportée dans la kératoconjonctivite liée à une meibomite (Meibomitis-related keratoconjunctivitis, MRKC) a été évoquée pour expliquer une association avec une kératite de type phlycténulaire chez des jeunes filles ou adolescentes, sous l'effet d'un mécanisme d'hypersensibilité de type retardé (HTR) [1011].

Une autre cause de blépharite antérieure est l'ectoparasite, le demodex, dont la présence augmente avec l'âge à la surface du corps chez l'homme [1012-1014]. Demodex folliculorum est retrouvé dans les follicules des cheveux et des cils et Demodex brevis, dans les glandes sébacées notamment les glandes de Meibomius [1012-1014]. L'infestation des paupières par Demodex est suggérée par la présence de pellicules cylindriques entourant la base des cils [1015] et peut être confirmée par la présence d'acariens sur les cils arrachés à la pince. Ils ont été observés de manière non invasive au niveau des orifices des glandes de Meibomius, par microscopie confocale *in vivo* (MCIV) [1016], mais leur lien de causalité dans le DGM [1017], et dans le SSO, n'est pas établi. Le sujet a été revu par Cheng et al [1018].

10.2.3.2.6. Maladies des glandes de Meibomius d'origine génétique.

Le SSO peut être causé par une absence totale de glandes de Meibomius ou par des modifications diffuses des glandes, différentes de celles qui caractérisent le DGM.

10.2.3.2.6.1. Agénésie meibomienne et distichiasis

Les glandes de Meibomius peuvent être inexistantes ou partiellement inexistantes sous forme d'une maladie sporadique [1019], ou d'une maladie héréditaire avec présence d'une rangée supplémentaire de cils (distichiasis). Un distichiasis peut également survenir dans le cadre d'un syndrome héréditaire transmis sous le mode autosomique dominant, plus général, avec un lymphœdème des membres inférieurs, dû à des mutations tronquantes du gène codant pour le facteur de transcription, FOXC2 (Forkhead box protein C2) [1020]. Un modèle murin de cette pathologie existe, provoqué par la rupture ciblée du gène FOXC2 [1021].

Les glandes de Meibomius peuvent être touchées de manière diffuse dans certaines maladies héréditaires rares, comme la dysplasie ectodermique anhidrotique, l'épidermolyse bulleuse et l'ichtyose, et a également été signalée dans le syndrome de Turner.

# 10.2.3.2.6.2. Dysplasie ectodermique anhidrotique

La dysplasie ectodermique anhidrotique fait référence à un groupe de maladies héréditaires, accompagnées de malformations des annexes cutanées ectodermiques comme les dents, les cheveux, les ongles et des glandes, notamment les glandes de Meibomius. Plus de 90 % des patients présentent une réduction des sourcils, des altérations des cils et des modifications des glandes de Meibomius. 94 % de ces patients souffraient de symptômes de SSO selon les données d'un rapport d'une large série de cas étudiés par Kaercher [1006], qui a suggéré que les modifications des glandes de Meibomius, détectées par meibographie, étaient le signe oculaire le plus fiable de la dysplasie ectodermique. Il est probable que les cellules épithéliales meibomiennes soient affectées directement par le défaut génétique et que les glandes et les canaux soient touchés de façon diffuse.

Le syndrome ectrodactylie (mains ou pieds fendus)-dysplasie ectodermique-fentes (paupières et/ou luette et palais fendus) (EEC) est dû à des mutations de la région de liaison de l'ADN du gène p63, contrôlant le facteur de transcription actif au cours de l'embryogenèse et impliqué dans la différenciation des cellules souches dans les épithéliums stratifiés. Il peut apparaître de manière sporadique ou être congénital sous forme d'une maladie autosomique dominante avec une expression phénotypique et une pénétrance variables. La pathologie a été bien étudiée par Di Iorio et al., [1022] qui ont mis en évidence une absence de glandes de Meibomius chez presque 100 % de leur cohorte et une sécrétion aqueuse réduite dans 60 % des cas. Une obstruction du drainage lacrymal (notamment absence, sténose ou occlusion des « puncta » et/ou des canalicules) est rapportée dans 59 à 100 % des cas. La cause principale de la morbidité visuelle, engendrant une kératopathie vasculaire dense, est le déficit en cellules souches limbiques, qui a été observé dans 60,9 % des séries de Di lorio.

10.2.3.2.6.3. Épidermolyse bulleuse

L'EB décrit un éventail de maladies cutanéo-muqueuses, bulleuses, d'origine génétique, caractérisées par la fragilité et la rupture de la peau en réponse à des frottements ou à un traumatisme mécanique léger [1023, 1024]. Le niveau d'implication oculaire est généralement parallèle à celui de la peau et consiste en des érosions et cicatrisations récurrentes de la cornée et de la conjonctive et, dans le cas de la conjonctive, en un symblépharon. Les boursouflures à répétition de la cornée et de la conjonctive peuvent aboutir à une érosion de la cornée, une kératite ponctuée, un symblépharon, un ectropion, un entropion, et une cicatrisation de la cornée, avec une diminution de l'acuité visuelle et même une cécité [1025-1028]. Tong et al. [1029], ont rapporté que l'incidence des complications oculaires était de 4 % dans la forme dominante d'EB dystrophique (EDDB), de 12 % dans la forme la plus fréquente et la plus légère, l'EB simple (EBS), de 40 % dans l'EB jonctionnelle (EBJ) et de 51 % dans la forme récessive sévère d'EB dystrophique (EBDR). Parmi celles-ci, l'EB jonctionnelle et l'EBDR sont moins fréquentes que l'EBDD, et beaucoup moins fréquentes que l'EBS.

Les sous-types d'EB sont dus à des mutations affectant l'intégrité fonctionnelle de la jonction dermo-épidermique et de la région équivalente de la muqueuse. Elles sont désignées en fonction du niveau ultra-structurel de la formation des cloques. Dans la forme la plus fréquente, l'EBS, la séparation a lieu dans la couche basale de l'épithélium, avec un risque moins important de cicatrisation que dans la forme récessive, dans laquelle le clivage apparaît au niveau des fibrilles d'ancrage [1030]. Dans l'EBJ, le niveau de clivage se trouve dans la lamina lucida du complexe hémidesmosomal et est responsable d'un défaut d'adhérence épithéliale. Une forme d'EBJ (EBJ Herlitz) provoque une maladie étendue et le décès chez les enfants en bas âge [1031].

La fréquence des anomalies des paupières chez les enfants atteints d'une EB, était basée autrefois sur des études rétrospectives [1030] et réduite au signalement de la présence ou de l'absence d'une « blépharite » [1032, 1033]. Selon les données rapportées, elle variait de 0,37 à 17,65 %, selon le sous-type d'EB [1034]. Jones et al. [1030], ont remarqué que le Registre national des EB signalait la blépharite comme étant une découverte peu fréquente, les plus hautes fréquences étant observées dans l'EBDR inversée et sévère, l'EBDR généralisée (environ 18 % pour chaque) et dans les soustypes d'EBJ (6 à 7 %) [1034]. Au contraire, Jones et al. [1030], dans une vaste étude prospective réalisée dans le Great Ormond St. London Hospital, ont rapporté une fréquence élevée de DGM dans tous les sous-types d'EB, la fréquence et la gravité les plus élevées étant observées dans les formes les plus sévères, en particulier l'EBDR et l'EBJ. Dans cette étude soigneusement réalisée, le diagnostic de DGM reposait sur les observations de remplissage et de bouchage des orifices glandulaires, des télangiectasies au niveau du bord palpébral, de l'arrondissement du bord des paupières, et du rétro-positionnement de la jonction cutanéo-muqueuse. En raison des problèmes associés à la manipulation des paupières, il n'a pas été possible de réaliser ni l'expression des glandes ni une meibographie dans ce groupe de patients. Les auteurs n'ont pas été capables de déterminer si le DGM était d'origine primaire ou secondaire à une maladie de la surface oculaire liée à l'EB mais ils ont souligné qu'une fois établi, il devait contribuer à la fréquence et à la gravité de la maladie de la surface oculaire par des mécanismes liés aux paupières et au SSO et, par conséquent, devait être traité individuellement.

# 10.2.3.2.6.4. Syndrome d'ichtyose folliculaire-alopécie-photophobie

L'IFAP est une maladie héréditaire liée à l'X, rare, caractérisée par une alopécie non - cicatricielle, avec une absence de sourcils et de cils, une photophobie dès la naissance et une hyperkératose folliculaire cutanée généralisée. Il s'agit d'une maladie héréditaire du métabolisme des lipides. La gravité de la maladie s'étend d'une pathologie cutanée légère à des formes sévères avec de multiples Translated into French by Allergan caractéristiques extra-cutanées (anomalies cérébrales, retard, dysplasie ectodermique et malformations du squelette [1035].

Le signe cutané typique de l'IFAP est les projections folliculaires, en forme d'épines qui confèrent une sensation de râpe lorsqu'on touche la peau affectée. Des hyperkératoses sont parfois observées au niveau des coudes, des genoux, et sur le dessus des doigts, alors que les paumes des mains et la plante des pieds, les dents et les glandes sudoripares ne sont pas touchées [1035, 1036]. Les tiges capillaires et les glandes sébacées sont absentes [1036-1039], ce qui suggère une défaillance du développement de l'unité pilosébacée et Eramo a rapporté l'existence de glandes de Meibomius bouchées et irrégulièrement espacées chez un garçon affecté, âgé de 3 ans, suggérant la présence d'un DGM ou d'une maladie apparentée des glandes de Meibomius [1036]. Il n'est pas possible à l'heure actuelle de dire si les glandes de Meibomius en tant que telles sont même présentes et si cet aspect de la maladie mérite d'être étudié de manière approfondie. L'histopathologie de la peau des jambes chez ce patient a montré que la lumière centrale de tous les follicules pileux contenait des débris kératinisés. Il n'y avait aucune glande sébacée ou tige capillaire normale. Des glandes sudoripares bien développées ainsi que de légers infiltrats périvasculaires de cellules mononucléées étaient présents. Chez les femmes porteuses, le trait peut être non pénétrant ou présent avec des signes cliniques mineurs.

La photophobie dans cette maladie est vraisemblablement due à une kératite avec une contribution probable d'un DGM. Des érosions épithéliales ponctuées, un pannus et une vascularisation progressive de la cornée ainsi qu'une opacification du stroma peuvent conduire à une perte de la vision sévère [1038].

L'IFAP est dû à des mutations du gène MBTPS2 (membrane bound transcription factor peptidase [peptidase du facteur de transcription lié à la membrane, site 2 (S1P), situé sur le chromosome Xp22.1 [1040], qui est impliqué dans la régulation de la biosynthèse des lipides. Oeffner et al. ont observé une corrélation génotype/phénotype entre la gravité et les effets des mutations sur l'activité de la peptidase [1041]. Comme il est indiqué ailleurs dans ce rapport (Section 4.3), les protéases SIP et S2P coopèrent pour activer les facteurs de transcription des SREBP et ont pour cible une large palette de gènes engagés dans le métabolisme du cholestérol et des acides gras. Cela est conforme à l'insuffisance de développement pilosébacé dans cette maladie touchant apparemment aussi les glandes de Meibomius.

Une maladie apparentée, également un trait lié à l'X et dû à des mutations du gène MBTPS2 est la kératose folliculaire spinulosique décalvante (KFSD) [1041, 1042] qui, comme l'IFAP, montre la combinaison d'une ichtyose folliculaire, une alopécie et une photophobie, mais diffère par le fait que son apparition est plus tardive et que sa distribution de l'alopécie est plus inégale. La survenue de l'atrophie et de la cicatrisation des follicules est un signe plus tardif et l'alopécie cicatricielle contraste avec l'alopécie non cicatricielle de l'IFAP. Une hyperkératose de la paume des mains, de la plante des pieds et du dos des doigts apparaît dans la JFSD, mais pas dans l'IFAP [1035]. Fong et al. [1035] ont rapporté l'existence d'un chevauchement des caractéristiques cliniques et moléculaires entre l'IFAP et la KSFD.

## 10.3. Troubles liés à la fente palpébrale, la congruence et la dynamique

Un nouveau variant, récemment découvert, de lagophtalmie nocturne, une insuffisance de fermeture des paupières [544), fait référence à l'incapacité des paupières apparemment fermées d'exclure l'air de la surface oculaire au cours du sommeil. Il peut être responsable de symptômes apparaissant immédiatement après le lever. Le diagnostic est fait par un « test à la lumière », à l'aide d'un trans-illuminateur appuyé contre les paupières closes. Une forte corrélation entre un test à la lumière positif et les symptômes immédiatement après le réveil a été rapportée dans une étude de niveau 2.

Comme indiqué précédemment, une fermeture incomplète de paupières de quelques degrés n'est pas rare chez les sujets normaux au cours du clignement des paupières [343, 409]. Chez les sujets normaux, une augmentation de l'exposition de la surface oculaire et de l'évaporation apparaît lorsqu'on regarde vers le haut [288], de sorte qu'un SSO peut être imposé par des activités qui demandent de l'attention lorsqu'on s'occupe de produits placés sur de hautes étagères et par une élévation des globes oculaires alors que la tête est inclinée vers le bas, comme lorsqu'on vise au billard. Des élévations de la surface du globe oculaire, près du limbe, peuvent perturber la diffusion des larmes et provoquer une sécheresse localisée et la formation de dellen [1043, 1044].

Une fermeture incomplète des paupières ou une déformation de la paupière, entraînant une augmentation de l'exposition ou un mauvais resurfaçage du film lacrymal, est reconnue comme une cause de sécheresse oculaire après une paralysie du VIIe nerf crânien (lagophtalmie) ou après une chirurgie des paupières [1045]. La corrélation entre la paralysie du VIIe nerf crânien et le développement d'un DGM [1046-1048] revêt un intérêt particulier et son mécanisme mérite une étude plus approfondie. Wan et al. ont montré une corrélation nette entre la durée et la gravité de la paralysie du VIIe nerf et l'apparition et l'évolution d'un DGM [1048]. Le temps de rupture du film lacrymal était réduit dans tous les groupes de paralysie du VIIe nerf.

Une augmentation de la largeur de la fente palpébrale ou de la proéminence du globe oculaire expose le film lacrymal à une plus grande évaporation [1049] et au risque d'apparition d'un dessèchement oculaire et d'une hyperosmolarité lacrymale. Dans la l'orbitopathie de maladie de Graves-Basedow (Graves'orbithpathy, GO), l'effet de l'exophtalmie sur l'exposition est aggravé par la rétraction de la paupière et l'asynergie oculopalpébrale, des clignements incomplets ou une fermeture incomplète des paupières et par la restriction des mouvements oculaires, chacun de ces effets pouvant gêner la diffusion des larmes [197]. Kim et al. ont mis en évidence une augmentation de la perte des glandes de Meibomius dans la GO, corrélée au raccourcissement du TBUT, au degré d'exophtalmie et à la hauteur de l'ouverture palpébrale [1050]. Une augmentation de la disparition des glandes est également rencontrée lors de l'utilisation de prothèses oculaires [1051] et il existe également une association avec la laxité des paupières [1052], avec les caractéristiques du SSO notamment le score du test de Shrimer, la réduction du TBUT et l'augmentation de la coloration de la cornée [971]. Un parallèle peut être fait entre ces maladies, la thèse étant que la disparition des glandes pourrait être la conséquence d'une stase du meibum due à des clignements des paupières incomplets ou imparfaits. Un facteur déterminant pourrait aussi être l'action de l'hyperosmolarité lacrymale et des médiateurs inflammatoires, à l'apex des ménisques lacrymaux, près des canaux terminaux des glandes de Meibomius [451].

# 10.3.1. Autres troubles liés au clignement des paupières

Une fréquence de clignements réduite est une source potentielle de SSO dans la maladie de Parkinson (MP) et dans l'ophtalmoplégie progressive [1053], dans lesquelles, en outre, la diffusion des larmes est diminuée à cause d'une altération des clignements et d'une réduction des mouvements oculaires. Les autres facteurs déterminants dans la MP incluent une réduction de la libération de l'huile meibomienne, une diminution du larmoiement réflexe à cause d'un dysfonctionnement autonome [1054] et les effets possibles d'un déficit en androgènes sur les glandes lacrymales et de Meibomius [1055].

## 10.4. Yeux secs par évaporation liés à la surface oculaire

## 10.4.1. Allergies oculaires

Les allergies oculaires comprennent une multitude d'états cliniques (à savoir, conjonctivite allergique saisonnière – (Seasonal Allergic Conjunctivitis, SAC), conjonctivite allergique perannuelle-(Perennial Allergic Conjunctivitis, PAC), kératoconjonctivite vernale - KCV et kératoc- conjonctivite atopique - KCA) allant des maladies légères à des maladies graves et mettant en danger la vue.

Bien que la physiopathologie des pathologies allergiques oculaires, contrairement au SSO, implique principalement un mécanisme faisant intervenir des lymphocytes Th2, ces maladies ont en commun certaines caractéristiques cliniques et biochimiques. Ainsi :

- a) Dans chaque maladie, la conjonctive est hyperhémique ou enflammée, l'épithélium cornéen peut être endommagé et les nerfs cornéens touchés ; le film lacrymal est riche en cytokines, médiateurs inflammatoires et neuromédiateurs qui peuvent initier et entretenir une inflammation chronique. Le dysfonctionnement des glandes de Meibomius est considéré comme une caractéristique de la maladie allergique oculaire [1056] et peut être une source de SSO. La fibrose et la cicatrisation sont des observations fréquentes dans les maladies allergiques sévères comme la KCA et la KCV du fait d'une inflammation de longue durée.
- b) Une hyperréactivité de la muqueuse à des stimuli environnementaux non spécifiques a été décrite dans l'allergie oculaire ainsi que dans le SSO. Des patients atteints d'une KCV présentent une hyper-réactivité à des stimulations non spécifiques et non allergiques, telles que l'histamine, la pollution atmosphérique ou d'autres agents environnementaux [1057-1060]. De la même manière, dans le SSO, dans les modèles animaux ainsi que chez l'homme, des signes de lésions de la surface oculaire sont induits par le stress oxydatif [767, 770, 772] ou par des facteurs environnementaux fréquemment rencontrés tels que l'air conditionné et la poussière, ou des polluants comme la fumée [772, 1061].
- c) L'allergie et le SSO répondent tous deux favorablement à des agents anti-inflammatoires locaux tels que des corticoïdes et la ciclosporine. Des larmes artificielles, qui

sont utilisées en routine chez les patients atteints d'un SSO, peuvent améliorer les symptômes dans tous les types cliniques d'allergie oculaire [1, 770, 1062, 1063].

d) Les deux pathologies ont un impact négatif sur la qualité de vie au cours de leur évolution. En particulier, une augmentation de la gêne et une réduction de la fonction visuelle peuvent être présentes dans les formes sévères de chaque maladie, en particulier lors de la réalisation de tâches visuelles nécessitant une attention constante (p. ex. conduite de véhicules, lecture, travail sur ordinateur et attention à l'école).

Au contraire, une allergie oculaire et un SSO représentent deux entités cliniques différentes avec des cellules immunitaires distinctes impliquées dans leur mécanisme pathogénique et une histopathologie différente (par exemple, augmentation des cellules caliciformes dans l'allergie [1064] et diminution de leur nombre dans le SSO [434]. L'allergie oculaire est une maladie apparaissant chez les jeunes alors que le SSO est plus fréquent chez les personnes plus âgées au moment où les signes et les symptômes d'allergie disparaissent généralement. Les symptômes présentés sont également différents sur le plan qualitatif, avec des patients allergiques se plaignant en particulier de démangeaisons et de photophobie et des patients atteints de SSO, de sensation de sable et de corps étrangers.

Une démangeaison intense est typique de la KCV et associée à la photophobie, est le symptôme majeur et constant de la maladie allergique oculaire [1065]. Bien qu'elle soit répertoriée parfois comme un symptôme de SSO, l'intensité de sa fréquence et sa référence topographique ne sont pas décrites. Il serait intéressant de savoir s'il s'agit d'un symptôme d'une certaine forme de blépharite secondaire du SSO plutôt que, spécifiquement, du SSO lui-même.

### Tableau 13

Sous-types hybrides du syndrome sec oculaire.

| Sous-type  | Exemple  |
|--|--|
| ADDE organique dû à une pathologie<br>des glandes lacrymales, associé à un<br>EDE organique, dépendant d'un<br>DGM                     | Dans le syndrome de Sjögren  |
| Une association d'un ADDE organique,<br>d'un EDE dépendant d'un DGM et d'un<br>EDE secondaire à une maladie de la<br>surface oculaire. | GVHD ou à différents degrés, autres formes<br>de conjonctivite cicatricielle. Il existe une<br>obstruction des canaux des glandes<br>lacrymales, un DGM cicatriciel et une<br>maladie de la surface oculaire secondaire à<br>une maladie systémique primaire.  |
| ADDE organique avec EDE fonctionnel  | Dans un ADDE sévère, il y a une<br>défaillance de la diffusion du TFLL et un<br>EDE fonctionnel révélateur   |
| EDE organique avec ADDE fonctionnel.   | En cas de SSO sévère, il y a une baisse de la<br>sensibilité de la cornée. On estime que,<br>dans l'EDE, celui-ci induit une perte de la<br>stimulation sensorielle, compensatoire de la<br>glande lacrymale, et un état fonctionnel<br>d'aquo-déficience.   |
| ADDE évoluant vers un EDE  | Lors de l'apparition de la rupture du film<br>lacrymal dans l'intervalle entre deux<br>clignements, la cornée est soumise à une<br>évaporation excessive au site de la rupture.<br>Par conséquent, il est prévu que tout ADDE<br>d'intensité suffisante soit converti en EDE.<br>Le taux des protéines des larmes d'origine<br>lacrymale doit être normal. |

L'implication de la cornée sous la forme d'une kératite ponctuée diffuse ou d'un ulcère en bouclier est typique des formes sévères d'allergie. Inversement, le SSO est associé à un motif de coloration à la fluorescéine différent incluant l'implication de la surface interpalpébrale et de la surface oculaire la plus exposée [74, 1066].

Quelques marqueurs biologiques de l'inflammation peuvent être communs au SSO et à la maladie allergique oculaire, mais les éosinophiles, les produits dérivés des éosinophiles et les mastocytes sont des observations typiques dans la maladie allergique oculaire [543, 1067, 1068]. Leur absence chez un patient avec des symptômes d'une atteinte de la surface oculaire est en défaveur d'un diagnostic de maladie allergique oculaire, mais leur présence n'exclut pas un SSO. La mise en évidence d'un temps de rupture du film lacrymal raccourci chez des patients avec des biomarqueurs de l'allergie confirmerait la présence des deux pathologies [1069]. Quelques entités cliniques existent, comme celles apparaissant chez des jeunes femmes atteintes d'ovaires polykystiques, qui présentent des signes des deux pathologies [1070]. Bien que le mécanisme ne soit pas établi, il est probable que les hormones sexuelles et la résistance à l'insuline jouent un rôle (voir le rapport du sous-comité Sexe, genre et hormones).

Les maladies allergiques oculaires et le SSO sont des entités cliniques distinctes, mais certaines caractéristiques se chevauchant suggèrent l'existence d'une interaction complexe des mécanismes impliquant les systèmes immunitaire, endocrinien et nerveux.

# 10.4.2. Déficit en vitamine A

La vitamine A régule la croissance épithéliale, la prolifération et la différenciation cellulaires [1071, 1072]. Une insuffisance systémique en vitamine A reste une cause importante de mortalité infantile et de cécité dans beaucoup de pays à revenus faibles ou intermédiaires [1073, 1074]. Au niveau des yeux, le déficit en vitamine A induit une xérophtalmie [1075], qui inclut une héméralopie [1076], une xérose conjonctivale [1077], des taches de Bitôt [1078–1080], une xérose cornéenne [1081] et une kératomalacie [1077]. Deux formes de SSO sont reconnues et peuvent apparaître ensemble. Une est due à un défaut de mouillabilité de la surface oculaire et à une insuffisance des glandes lacrymales [1082]. Une mouillabilité insuffisante peut être causée par un glycocalyx épithélial défectueux à la surface oculaire, jusqu'à une disparition des cellules caliciformes et des mucines du glycocalyx, et finalement jusqu'à une métaplasie de la surface oculaire et une kératinisation épithéliale. Paradoxalement, de nos jours, une xérophtalmie peut être observée dans les pays développés à la suite d'une chirurgie bariatrique pour traiter l'obésité, en raison d'une diminution de l'absorption de vitamine A au niveau de l'intestin grêle [659].

Le déficit en vitamine A dans le modèle animal peut induire une kératinisation épithéliale et une métaplasie squameuse (avec formation de taches de Bitot) [1083, 1084] et également une profonde diminution de la densité des cellules caliciformes de la conjonctive [1077, 1083, 1085]. La vitamine A est impliquée dans la biosynthèse des glycoconjugués et dans la glycosylation des mucines dans l'épithélium de la surface oculaire [1086, 1087]. Il est prouvé que la synthèse des mucines est anormale dans un déficit en vitamine A. Dans un modèle de rat, l'ARNm de la mucine associée

à la membrane rMUC4 et l'ARNm de la mucine sécrétoire rMUC5AC n'ont pas été détectés chez les animaux avec un déficit en vitamine A [1088]. Dans les cellules épithéliales de la conjonctive chez l'homme, l'acide rétinoïque est associé à une activation de la MUC16 par l'intermédiaire de l'action de la phospholipase A2 sécrétoire du groupe IIA [1089]. De plus, dans un modèle de culture primaire de cellules épithéliales limbiques de la cornée humaine, l'acide rétinoïque stimule l'expression des mucines MUC1, MUC4 et MUC16 et améliore la fonction barrière du glycocalyx de manière dose-dépendante [1090]. L'acide rétinoïque détruit également la glande de Meibomius. Veuillez consulter le rapport du sous-comité Sécheresse oculaire d'origine iatrogène.

# 10.4.3. Yeux secs dus à un temps de rupture court

Le terme *SSO dû à un temps de rupture court* (Short breakup time DED, SBUDE) fait référence à une forme symptomatique de SSO avec un temps de rupture par coloration à la fluorescéine  $\leq 5$  s, apparaissant en présence d'une sécrétion lacrymale normale et d'une clairance des larmes normales, d'une fonction normale des glandes de Meibomius, et non associé à des lésions épithéliales [1069]. Les symptômes incluent ceux d'une sécheresse, une fatigue oculaire et une vision trouble, avec un effet important sur la qualité de vie (QdV).

Dans l'étude réalisée par Yamamoto et al. chez des patients présentant un « type tache » de rupture (= 0 s), les femmes étaient touchées plus fréquemment que les hommes (rapport 3:1) avec un pic de fréquence à 60 ans chez les femmes et 20 ans chez les hommes [1091]. Il semble que le SBUDE soit une forme fréquente de SSO dans le milieu du travail au Japon. Dans une étude réalisée à Osaka chez des employés de bureau travaillant de façon prolongée sur des TEV, chez 244 sur 303 sujets recrutés (80,5 %), un SBUDE a été diagnostiqué [1092], qui était hautement symptomatique [165] et associé à une diminution de l'acuité visuelle [298], de la qualité de vie [1093, 1094] et à une perte de productivité [442]. Élucider ces résultats est une priorité de premier ordre.

Le mécanisme du SBUDE n'est pas encore établi, mais une recherche actuelle suggère qu'il est provoqué par un défaut de mouillabilité de la surface oculaire. Dans une étude comparant des patients atteints d'un SBUDE ou d'un ADDE à des témoins normaux, des patients de chaque groupe avaient un temps de rupture du film par coloration à la fluorescéine ≤ 5 s et un DGM a été exclu [425]. Ni les valeurs du test de Shirmer ni les scores de colorations vitales ne différaient de manière significative entre les patients atteints d'un SBUDE et les témoins sains. L'expression de l'ARNm de la MUC1 et de la MUC16 était significativement plus faible chez les patients que chez les témoins, mais il n'y avait aucune différence entre les deux groupes de patients, signifiant qu'une perte de mouillabilité devait vraisemblablement jouer un rôle similaire dans chaque groupe. Curieusement, la cytologie par empreinte conjonctivale n'a mis en évidence aucune différence significative dans la densité des cellules caliciformes ou le degré de métaplasie squameuse entre les 3 groupes. Lorsqu'elle a été évaluée, la couche lipidique du film lacrymale était normale avant la rupture, indiquant, également, que la rupture n'est pas déclenchée par un déficit en lipide du film lacrymal. L'origine des symptômes en l'absence de coloration significative de la surface oculaire est également intrigante et, pour le moment, on suppose qu'elle est liée à l'hyperosmolarité de la surface induite au site de la Translated into French by Allergan

rupture.

Dans une étude réalisée sur 96 employés de bureau japonais travaillant régulièrement sur des TEV, la prévalence d'un SSO certain et probable était de 9 % et 57 %, respectivement. La concentration moyenne de MUC5AC était plus faible dans les larmes d'utilisateurs de VET avec un SSO manifeste que chez ceux sans SSO et la concentration moyenne de MUC5AC dans les larmes était plus faible dans le groupe avec un temps de travail plus long [1095]. La concentration de MUC5AC était également plus faible chez les patients présentant des symptômes de fatigue visuelle que chez les individus asymptomatiques [1095]. Ces résultats, ensemble, suggèrent que les circonstances d'utilisation prolongée de TEV induisent des modifications de l'expression des mucines qui réduisent la mouillabilité de la surface oculaire et contribuent aux symptômes de SSO dans cette population. Le profil de rupture du film lacrymal dans le SBUDE appartient au type dit « tache » ou « alvéole » et des études sont en cours pour examiner si ces profils sont tout particulièrement apparentés au déficit de la surface en mucines [178]. Les profils de rupture de type « ligne » et « zone » sont associés à l'ADDE, avec un profil « ligne »observé dans les ADDE légers à modérés, et une rupture dite « zone »dans l'ADDE sévère.

Un certain succès dans le traitement du SBUDE est revendiqué par le diquafosol de sodium par voie topique, un agoniste purinergique qui stimule la production aqueuse et de mucines formant un gel par la conjonctive [1096], et également par le rébamipide, qui, selon les rapports, augmente la densité de cellules caliciformes et également la production de mucines formant un gel [1097, 1098]. On invoque pour ces deux agents une augmentation de l'expression des mucines associées aux membranes. (Voir le rapport du sous-comité Prise en charge et traitement pour obtenir de plus amples informations).

## 10.4.4. Maladie de la surface oculaire due à des agents topiques

(Voir le rapport du sous-comité Sécheresse oculaire d'origine iatrogène)

## 11. Résumé et recommandations

Le sous-comité a examiné comment la physiologie de la surface oculaire est affectée par, et influence, la survenue et l'évolution du SSO. Il existe des informations intéressantes concernant le contrôle de la sécrétion lacrymale chez l'homme, mais moins intéressante sur celui des glandes de Meibomius, les épithéliums de la surface et les cellules caliciformes. Il est nécessaire de posséder des méthodes pour mesurer leurs performances sécrétoires *in vivo*.

La structure et la fonction du film lacrymal pré-cornéen font toujours l'objet d'un examen approfondi. Une opinion actuelle suggère que la couche lipidique du film lacrymal seule ne constitue pas une barrière majeure contre l'évaporation de l'eau et que son rôle principal est de stabiliser la diffusion du film lacrymal. Néanmoins, on considère toujours qu'une déficience et une instabilité de la couche lipidique augmentent suffisamment la perte d'eau pour générer sur le plan clinique une hyperosmolarité importante à la surface oculaire et que cela contribue aux lésions de la surface oculaire dans le SSO.

La question de savoir s'il existe une sous-phase aqueuse immédiatement sous le TFLL, comme l'a proposé Wolff, fait encore l'objet de discussions. Des observations cliniques indiquent que le liquide aspiré dans les ménisques à partir du film lacrymal naissant, au cours de la phase ascendante du clignement, est beaucoup plus aqueux que le film pré-cornéen lui-même et qu'il semble probable que la couche aqueuse soit retenue entre le TFLL et la couche cutanéo-muqueuse sous-jacente qui se comporte incontestablement comme un gel. La couche muco-aqueuse, déposée sur la cornée au cours du clignement, provient principalement de la conjonctive tarsale supérieure et il est probable qu'elle diffère de celle qui recouvre la conjonctive bulbaire exposée qui doit provenir de la conjonctive bulbaire et tarsale. Cela pourrait s'avérer pertinent pour la KCLS. Dans les yeux sains, les zones d'amincissement induites par les ménisques peuvent être imprimées sur le film lacrymal pré-cornéen dans diverses positions du regard et être associées à l'instabilité lacrymale, menaçant son intégrité. Ce phénomène doit être étudié de manière plus approfondie dans les yeux sains dans des conditions de DES ainsi que chez des patients atteints d'un SSO.

On a émis l'hypothèse que la ligne physiologique de la coloration conjonctivale, appelée la ligne de Marx, est due à une zone d'hyperosmolarité à l'apex du ménisque. Une perméabilité accrue de l'épithélium, également hypothétique à cet endroit, pourrait permettre à des protéines inflammatoires d'accéder aux canaux terminaux meibomiens, expliquant l'association entre le déplacement en avant de la ligne de Marx avec l'âge et l'apparition d'un DGM. Il serait intéressant d'étudier la composition du glycocalyx à cet endroit (mucines exprimées et galectine-3) et des jonctions serrées de la couche 1 dans des échantillons prélevés chez l'homme. Sa perméabilité doit être étudiée en utilisant des dextrans fluorescents.

Des clignements partiels ne sont pas rares dans les yeux normaux et les yeux secs, mais ils sont beaucoup plus fréquents dans le SSO. À cause de leur effet sur la perte par évaporation, ceci est important pour le mécanisme du SSO. Cela peut également entraîner l'apparition d'une épithéliopathie ponctuée au niveau de la partie inférieure du globe oculaire dans les états de sécheresse oculaire.

Le film lacrymal est étalé sur la surface oculaire exposée par le clignement, mais *les mouvements* des yeux contribuent aussi à son dépôt sur la cornée périphérique et la conjonctive bulbaire. Les manifestations de cisaillement entre le globe oculaire et la paupière supérieure ou inférieure sont probablement différentes des frottements dirigés plus vers la zone de frottement de la paupière supérieure par le clignement et plus vers la zone de frottement de la paupière inférieure par le regard vers le bas, avec une contribution supplémentaire apportée par les mouvements du regard horizontal. Ceci explique probablement comment l'épithéliopathie de la zone de frottement des paupières affecte à la fois les bords des paupières supérieure et inférieure. Les frottements émis par le clignement seront les plus importants au niveau de la zone intermédiaire de la paupière supérieure où la vitesse linéaire de l'excursion de la paupière supérieure où la vitesse linéaire de l'excursion de la

Les principes physiques de la lubrification limite et de la lubrification hydrodynamique sont utilement appliqués à la dynamique du mouvement des paupières et du globe oculaire. Un nouveau lubrifiant limite, la lubricine, dont l'origine est l'épithélium de la cornée et de la conjonctive, a récemment été décrit et peut être important dans le SSO. Un déficit en sécrétions Translated into French by Allergan aqueuses et la disparition des lubrifiants de la surface oculaire dans différentes formes de SSO sont susceptibles d'expliquer la fréquence accrue d'épithéliopathie ponctuée, de KCLS, de kératite filamenteuse et de LWE dans le SSO et les symptômes associés à ces pathologies. Cela pourrait expliquer aussi les sensations de lourdeur des paupières et la difficulté pour ouvrir les yeux au réveil, dans le SSO.

Le glycocalyx épithélial fait partie intégrante des membranes apicales des cellules épithéliales de la surface. Sa composition moléculaire est désormais mieux connue. Elle confère à la surface oculaire sa mouillabilité et explique ses fonctions de lubrification et certaines de ses fonctions barrières. La contribution des jonctions serrées intercellulaires à cette barrière est également bien comprise. L'épithélium est renouvelé continuellement et, lorsque les anciennes cellules arrivent à maturation et meurent, l'intégrité et les fonctions barrières de cette couche, pour ces cellules, sont perdues. Il est probable que les forces de frottement entre les paupières et le globe oculaire au cours du clignement et des mouvements des yeux participent au processus de desquamation. Bien qu'on puisse dire que la desquamation épithéliale est augmentée dans le SSO, le taux de desquamation ne semble pas avoir été mesuré de façon formelle. La disparition de la fonction barrière des cellules avant desquamation est supposée expliquer le faible taux de coloration ponctuée de l'épithélium normal de la cornée et de la conjonctive. Environ 17 % des cornées normales montrent un certain degré de coloration ponctuée après instillation de fluorescéine à 0,125 % et on suppose qu'il en est de même pour toutes les cornées, sur un laps de temps. Les aspects au cours du temps de cette coloration chez un individu méritent d'être étudiés de manière plus approfondie. Nous recommandons que, dans des essais cliniques, l'absence de coloration ne soit pas la valeur par défaut pour la normalité. Comme la colorabilité est dépendante de la concentration du colorant instillé et du moment de la lecture, les méthodes de mesure doivent être standardisées.

Les réflexions issues des modélisations suggèrent que dans les yeux sains, l'osmolarité des larmes des ménisques est légèrement plus faible que celle observée au-dessus de la surface oculaire exposée et que cette différence augmente avec l'augmentation de l'hyperosmolarité des ménisques dans le SSO. Il est prévu en plus que, dans le SSO, une vague d'hyperosmolarité, déclenchée par la perte par évaporation, se propage dans l'épicentre de la rupture du film lacrymal, atteignant des niveaux élevés, ayant des conséquences sur la pathologie et les symptômes au niveau de la surface oculaire, qui ne sera pas totalement reflétée par un prélèvement au niveau du ménisque. Plus l'apparition de la rupture dans l'intervalle entre deux clignements est précoce, plus la période d'exposition à l'hyperosmolarité sera longue. Dans des établissements spécialisés, nous recommandons de mesurer en routine l'indice de protection oculaire chez des patients atteints d'un SSO pour évaluer ce risque. Un degré d'osmolarité élevé dans un échantillon prélevé dans le ménisque implique un degré plus fort au niveau de la surface oculaire.

Le sous-comité a découvert des éléments de preuve de plus en plus nombreux pour confirmer le rôle de l'hyperosmolarité tissulaire à la surface oculaire en tant qu'élément central dans le SSO, générée par une exposition à des larmes hyperosmolaires, en particulier après la rupture du film lacrymal. Tout en soulignant ces éléments, le sous-comité reconnaît que les degrés élevés d'osmolarité prévus n'ont pas encore été mesurés directement au niveau de la surface cornéenne et recommande que la priorité soit donnée au développement de méthodes de mesure de la molarité au niveau tissulaire.

Un mécanisme de défense par les neutrophiles (NETose) connu pour être une source de lésions des muqueuses dans d'autres maladies comme la fibrose kystique, peut être une source de lésions de la surface oculaire dans le SSO, amplifiée par une desguamation épithéliale accrue, une hyperosmolarité lacrymale et une baisse de l'activité nucléase dans les larmes. L'ADN libéré dans les larmes (ADNe) à partir des cellules épithéliales desquamées et des neutrophiles envahissants peut, de façon indépendante, ou combiné à d'autres composants provenant des neutrophiles, endommager la surface oculaire. Les neutrophiles mourants peuvent libérer leur contenu cellulaire dans l'espace extracellulaire pour former des pièges extracellulaires des neutrophiles ou PEN, avec des propriétés adhésives et antimicrobiennes. Ils forment des réseaux extracellulaires contenant de la chromatine décondensée, des histones, de l'élastase des neutrophiles et des peptides antimicrobiens, chaque élément pris individuellement pouvant être toxique pour les cellules épithéliales. Étant donné que les larmes sont envahies à l'état physiologique, par de nombreux neutrophiles au cours de la fermeture des yeux pendant la nuit, il apparaît important d'étudier la relation entre la formation de PEN et le phénomène lacrymal dans les yeux fermés. Le sous-comité recommande l'étude des larmes des yeux fermés et des échantillons d'empreintes cytologiques de la conjonctive chez les patients atteints de SSO, immédiatement après des périodes prolongées de fermeture des yeux.

Dans le rapport DEWS de la TFOS [1], le concept de cercle vicieux des événements inflammatoires à la surface oculaire a été présenté, comme une base de l'auto-entretien du SSO. Des éléments de preuve indiquent que l'hyperosmolarité des larmes pourrait initier une cascade lésionnelle de l'inflammation à la surface oculaire, qui pourrait diminuer la mouillabilité, provoquer l'instabilité et la rupture du film lacrymal et par conséquent, amplifier l'hyperosmolarité lacrymale. Ce qui est important, c'est qu'une étiologie donnée de SSO peut pénétrer dans le cercle vicieux à n'importe quel endroit pour participer à ce processus (Fig. 5) De nombreuses données probantes pour ce concept ont été accumulées depuis, à un niveau expérimental et clinique, avec des connaissances précises de l'activation et de l'invasion des cellules immunitaires et des médiateurs et des protéases inflammatoires impliquées. D'autres preuves expérimentales dans un modèle murin suggèrent que l'inflammation de la surface oculaire peut durer plus longtemps que l'exposition à un DES et peut être capable de prolonger les signes cliniques de la maladie. La dissociation éventuelle entre la cause et l'effet peut expliquer en partie la divergence entre certains signes objectifs et les symptômes des patients rapportés dans la littérature.

Quelle que soit l'origine de SSO, l'hyperosmolarité lacrymale est initiée soit par l'un ou l'autre des mécanismes soit par les deux. Dans l'ADDE, il existe un déficit de la sécrétion des larmes, mais un taux normal d'évaporation à partir d'un film lacrymal de volume réduit. Dans l'EDE, l'hyperosmolarité est due à une évaporation excessive des larmes en présence d'une fonction lacrymale normale. Puisque toutes les formes de SSO sont dues à une perte d'eau à partir du film lacrymal, le déclenchement de l'hyperosmolarité à la Translated into French by Allergan surface oculaire est fortement influencé par l'environnement, notamment l'humidité, la ventilation et la température ambiantes, et également par l'intervalle entre deux clignements, la fente palpébrale et la proéminence du globe oculaire. Des conditions défavorables peuvent soit déclencher l'apparition d'un SSO soit exacerber son intensité. L'effet de l'environnement est mis en lumière par la condition nouvellement décrite de SBUDE observée chez les employés de bureau japonais. Les facteurs ergonomiques et environnementaux qui déclenchent cette forme de SSO nécessitent une étude plus approfondie.

Il est évident que de nombreuses *formes hybrides de SSO* existent dans lesquelles le déficit lacrymal et l'augmentation de la perte par évaporation agissent ensemble pour provoquer une augmentation de l'hyperosmolarité à la surface oculaire. Celles-ci sont résumées dans le Tableau 13. Ces états hybrides doivent être pris en compte dans les critères d'inclusion des essais cliniques et dans les analyses des résultats de sous-groupes. Une fois que la sécheresse oculaire est suffisamment grave pour provoquer la rupture du film lacrymal dans l'intervalle entre deux clignements, une composante supplémentaire d'évaporation sera ajoutée dans toute forme de SSO, de sorte que dans tout ADDE, il y aura une composante évaporation et que la source d'évaporation d'un EDE existant sera amplifiée. Des études évaluant cette prévision par comparaison de l'indice de protection oculaire avec le taux d'évaporation et l'osmolarité des larmes seraient utiles.

Cet état hybride ne doit pas masquer le mécanisme à l'origine du SSO. Selon les prévisions, les taux dans les larmes des protéines lacrymales, du lysozyme, de la lactoferrine et de la peroxydase resteront normaux lorsque la cause est un EDE, mais seront diminués quand il s'agit d'un ADDE, à cause de la destruction des acini des glandes lacrymales. Cette hypothèse doit être étudiée sur le terrain. Il est nécessaire de modifier la terminologie pour s'adapter à ces formes et à d'autres formes de SSO hybride.

Une multitude de *modèles animaux de SSO* existe qui répond aux divers mécanismes physiopathologiques responsables du SSO incluant l'insuffisance des glandes lacrymales, les DGM, la déficience de l'innervation, les mécanismes humoraux et le stress environnemental. La manipulation génétique a également été utilisée pour étudier les facteurs influençant la prédisposition. Leur étude fournit des connaissances générant des hypothèses sur les causes de SSO chez l'homme et, puisque des animaux domestiques peuvent souffrir de SSO spontané, auto-immun, les observations ont un intérêt clinique pour les animaux et les hommes. Elles offrent également l'opportunité d'études toxicologiques et pharmacocinétiques de nouveaux médicaments pouvant sauver la vue.

Des modèles murins de SSO et de SCP permettent d'évaluer la chronologie de l'évolution du SSO à partir de son initiation. Une myriade de cytokines et de chimiokines a été identifiée dans ces modèles comme étant la cause des lésions de la surface oculaire, avec des différences de résultats en fonction du modèle expérimental.

Des modèles de SSO auto-immun, imitant le syndrome de Sjögren, dépendent de la prédisposition génétique. Dans différents modèles, l'influence des cellules T auto-réactives, de la perturbation des voies de signalisation du TGF- $\beta$  ou du système Fas- Fas ligand, ou de l'induction de l'apoptose glandulaire, de la modification des

hormones sexuelles et de la production des auto-anticorps rencontrés dans la pathologie chez l'homme, a été étudiée. Dans la majorité de ces modèles, les maladies évoluaient spontanément au cours du temps vers un degré variable de gravité. Contrairement aux modèles de SSO et de SCP, l'événement déclencheur spécifique de l'apparition de la maladie n'est pas connu. Par conséquent, les modèles dans lesquels le SSO est déclenché chez des animaux génétiquement modifiés présentent un intérêt particulier en palliant le manque de connaissance entre l'initiation et la prédisposition dans différents systèmes de modèle. Le rôle de la prédisposition génétique dans le NSDE lié à l'âge chez l'homme, n'a pas été suffisamment étudié.

Des modèles de SSO chez les sujets âgés et de SSO chronique ont été développés, avec des différences de gravité entre les sexes, incluant des lésions de la cornée (C57BL/6) et la densité des cellules caliciformes (MRL.lpr.B6), qui sont d'un grand intérêt par rapport à la maladie chez l'homme. Il a été démontré que les cellules T helper (Th1 et Th2) avaient des effets contradictoires sur le développement et le maintien des cellules caliciformes de la conjonctive. La cytokine Th2, IL-13, induit la différenciation des cellules caliciformes et la production de mucus et la cytokine Th1, IFN- $\gamma$ , provoque une disparition des cellules caliciformes dans un modèle de SSO déclenché par un DES. Dans certains modèles, une tendance en fonction du sexe pour la sialoadénite versus la dacryoadénite a été observée.

Ce sous-comité a eu quelques difficultés pour comparer et opposer les caractéristiques cliniques et pathologiques du syndrome de Sjögren, car il touche les glandes lacrymales et salivaires. Davantage de travail peut être fait à différents niveaux. Le tissu lacrymal frais est rare, mais l'opportunité d'établir des banques post-mortem de tissus de glandes lacrymales et salivaires à des fins de recherche, prélevés chez des patients atteints d'un syndrome de Sjögren et d'un NSDE bien caractérisés, doit être saisie.

Le rôle *potentiel d'éléments déclencheurs d'origine virale* du syndrome de Sjögren chez des individus génétiquement prédisposés doit être étudiée de manière plus approfondie. Lorsque l'exposition et l'infection sont aussi fréquentes que dans le cas du virus d'Epstein Barr, cette tâche, à première vue, peut sembler décourageante, mais des données issues de prélèvements sanguins conservés sont potentiellement disponibles pour de grands nombres d'individus exposés et non exposés et ont été utilisées en épidémiologie pour étudier le rôle de l'EBV en tant que facteur de risque de la sclérose en plaques et du LED [1099–1101]. Cette approche doit être exploitée pour l'étude du syndrome de Sjögren.

### Remerciements

Le sous-comité tient à remercier Jutta Horwath-Winter pour son aide dans la revue des aspects clé de ce rapport, Barbara Caffery, Donald Korb et Tannin Schmidt pour leurs contributions aux sections concernant le syndrome de Sjögren, le clignement et les forces de frottement, et Maria Markoulli et Driss Zoukhri pour leur travail acharné dans la préparation de ce manuscrit.

## Références

- [1] Report of the international dry eye workshop (DEWS). Ocul Surf 2007;5: 65–204.
- [2] Dean C, Ito M, Makarenkova HP, Faber SC, Lang RA. Bmp7 regulates branching

Translated into French by Allergan

morphogenesis of the lacrimal gland by promoting mesenchymal proliferation and condensation. Development 2004;131:4155-65.

- [3] Makarenkova HP, Ito M, Govindarajan V, Faber SC, Sun L, McMahon G, et al. FGF10 is an inducer and Pax6 a competence factor for lacrimal gland development. Development 2000;127:2563–72.
- [4] Grishina I, Lattes B. A novel Cdk2 interactor is phosphorylated by Cdc7 and associates with components of the replication complexes. Cell Cycle 2005;4: 1120–6.
- [5] Fernandez–Valencia R, Gomez Pellico L. Functional anatomy of the human saccus lacrimalis. Acta Anat 1990;139:54–9.
- [6] Bron AJ. Lacrimal streams: the demonstration of human lacrimal fluid secretion and the lacrimal ductules. Br J Ophthalmol 1986;70:241–5.
- [7] Seifert P, Spitznas M, Koch F, Cusumano A. The architecture of human accessory lacrimal glands. Ger J Ophthalmol 1993;2:444–54.
- [8] Bergmanson JP, Doughty MJ, Blocker Y. The acinar and ductal organisation of the tarsal accessory lacrimal gland of Wolfring in rabbit eyelid. Exp Eye Res 1999;68:411–21.
- [9] Allansmith MR, Kajiyama G, Abelson MB, Simon MA. Plasma cell content of main and accessory lacrimal glands and conjunctiva. Am J Ophthalmol 1976;82:819–26.
- [10] Seifert P, Spitznas M. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) innervation of the human eyelid glands. Exp Eye Res 1999;68:685–92.
- [11] Wieczorek R, Jakobiec FA, Sacks EH, Knowles DM. The immunoarchitecture of the normal human lacrimal gland. Relevancy for understanding pathologic conditions. Ophthalmology 1988;95:100–9.
- [12] Dartt DA. Regulation of tear secretion. Adv Exp Med Biol 1994;350:1-9.
- [13] Dartt DA. Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: relevance in dry eye diseases. Prog Retin Eye Res 2009;28:155–77.
- [14] Knop E, Knop N. The role of eye-associated lymphoid tissue in corneal im- mune protection. J Anat 2005;206:271–85.
- [15] Dartt DA. Signal transduction and control of lacrimal gland protein secretion: a review. Curr Eye Res 1989;8:619–36.
- [16] Jager K, Wu G, Sel S, Garreis F, Brauer L, Paulsen FP. MUC16 in the lacrimal apparatus. Histochem Cell Biol 2007;127:433–8.
- [17] Jumblatt MM, McKenzie RW, Steele PS, Emberts CG, Jumblatt JE. MUC7 expression in the human lacrimal gland and conjunctiva. Cornea 2003;22: 41–5.
- [18] Paulsen F, Langer G, Hoffmann W, Berry M. Human lacrimal gland mucins. Cell Tissue Res 2004;316:167–77.
- [19] Mircheff AK. Lacrimal gland fluid and electrolyte secretion: a review. Curr Eye Res 1989;8:607–17.
- [20] Mircheff AK. Water and electrolyte secretion and fluid modification. In: Albert D, Jakobiec F, editors. Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Sciences. Philadelphia: WB Sanders Company; 1994. p. 466–72.
- [21] Makarenkova HP, Dartt DA. Myoepithelial cells: their origin and function in lacrimal gland morphogenesis, homeostasis, and repair. Curr Mol Biol Rep 2015;1:115–23.
- [22] Leeson TS, Leeson CR. Myoepithelial cells in the exorbital lacrimal and pa- rotid glands of the rat in frozen-etched replicas. Am J Anat 1971;132: 133–45.
- [23] Botelho SY. Tears and the lacrimal gland. Sci Am 1964;211:78-86.
- [24] Sibony PA, Walcott B, McKeon C, Jakobiec FA. Vasoactive intestinal poly- peptide and the innervation of the human lacrimal gland. Arch Ophthalmol 1988;106:1085–8.
- [25] Hodges RR, Dartt DA. Regulatory pathways in lacrimal gland epithelium. Int Rev Cytol 2003;231:129–96.
- [26] Gupta A, Heigle T, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. Cornea 1997;16:645–8.
- [27] Berthong M. Pathologic changes secondary to radiation. World J Surg 1986;10:155–70.
- [28] Ackermann P, Hetz S, Dieckow J, Schicht M, Richter A, Kruse C, et al. Isolation and investigation of presumptive murine lacrimal gland stem cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:4350–63.
- [29] Shatos MA, Haugaard-Kedstrom L, Hodges RR, Dartt DA. Isolation and characterization of progenitor cells in uninjured, adult rat lacrimal gland. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:2749–59.
- [30] Zoukhri D. Mechanisms involved in injury and repair of the murine lacrimal gland: role of programmed cell death and mesenchymal stem cells. Ocul Surf 2010;8:60–9.
- [31] Zoukhri D, Fix A, Alroy J, Kublin CL. Mechanisms of murine lacrimal gland repair after experimentally induced inflammation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:4399–406.
- [32] Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. Exp Eye Res 2006;82:885–98.
- [33] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transi- tions in development and disease. Cell 2009;139:871–90.
- [34] Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al. The epithelialmesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. Cell 2008;133:704–15.
- [35] You S, Avidan O, Tariq A, Ahluwalia I, Stark PC, Kublin CL, et al. Role of epithelial-

mesenchymal transition in repair of the lacrimal gland after experimentally induced injury. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:126-35.

- [36] Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. Invest Oph- thalmol Vis Sci 2011;52:1938–78.
- [37] Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. Ocul Surf 2003;1:107–26.
- [38] Andersen H, Ehlers N, Matthiessen ME. Histochemistry and development of the human eyelids. Acta Ophthalmol (Copenh) 1965;43:642–68.
- [39] Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989;30:936–45.
- [40] Knop E, Knop N, Zhivov A, Kraak R, Korb DR, Blackie C, et al. The lid wiper and mucocutaneous junction anatomy of the human eyelid margins: an in vivo confocal and histological study. J Anat 2011;218:449–61.
- [41] Cox SM, Nichols JJ. The neurobiology of the meibomian glands. Ocul Surf 2014;12:167–77.
- [42] Kam WR, Sullivan DA. Neurotransmitter influence on human meibomian gland epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:8543–8.
- [43] Sullivan DA, Liu Y, Kam WR, Ding J, Green KM, Shaffer SA, et al. Serum- induced differentiation of human meibomian gland epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:3866–77.
- [44] Schirra F, Suzuki T, Richards SM, Jensen RV, Liu M, Lombardi MJ, et al. Androgen control of gene expression in the mouse meibomian gland. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:3666–75.
- [45] Ding J, Kam WR, Dieckow J, Sullivan DA. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:4341–50.
- [46] Ding J, Liu Y, Sullivan DA. Effects of insulin and high glucose on human meibomian gland epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56: 7814–20.
- [47] Ding J, Sullivan DA. The effects of insulin-like growth factor 1 and growth hormone on human meibomian gland epithelial cells. JAMA Ophthalmol 2014;132:593–9.
- [48] Gidfar S, Afsharkhamseh N, Sanjari S, Djalilian AR. Notch signaling in mei-bomian gland epithelial cell differentiation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016;57:859–65.
- [49] Khandelwal P, Liu S, Sullivan DA. Androgen regulation of gene expression in human meibomian gland and conjunctival epithelial cells. Mol Vis 2012;18: 1055–67.
- [50] Liu S, Hatton MP, Khandelwal P, Sullivan DA. Culture, immortalization, and characterization of human meibomian gland epithelial cells. Invest Oph- thalmol Vis Sci 2010;51:3993–4005.
- [51] Liu S, Kam WR, Ding J, Hatton MP, Sullivan DA. Effect of growth factors on the proliferation and gene expression of human meibomian gland epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:2541–50.
- [52] Liu Y, Ding J. The combined effect of azithromycin and insulin-like growth factor-1 on cultured human meibomian gland epithelial cells. Invest Oph- thalmol Vis Sci 2014;55:5596–601.
- [53] Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. Can tetracycline antibiotics duplicate the ability of azithromycin to stimulate human meibomian gland epithelial cell differentiation? Cornea 2015;34:342–6.
- [54] Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. Effect of azithromycin on lipid accu- mulation in immortalized human meibomian gland epithelial cells. JAMA Ophthalmol 2014;132:226–8.
- [55] Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. One man's poison is another man's meat: using azithromycin-induced phospholipidosis to promote ocular surface health. Toxicology 2014;320:1–5.
- [56] Liu Y, Kam WR, Sullivan DA. Influence of omega 3 and 6 fatty acids on human meibomian gland epithelial cells. Cornea 2016;35:1122–6.
- [57] Liu Y, Knop E, Knop N, Sullivan DA, List EO, Kopchick JJ, et al. Growth hor- mone influence on the morphology and size of the mouse meibomian gland. J Ophthalmol 2016;2016:5728071.
- [58] Liu Y, Kam WR, Fernandes P, Sullivan DA. The effect of solithromycin, a cationic amphiphilic drug, on the proliferation and differentiation of human meibomian gland epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017. ARVO abstract #4379.
- [59] Kam W, Sullivan D. Suppressive effects of 17β-estradiol on immortalized human meibomian gland epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013. ARVO e-abstract #4316.
- [60] Sahin A, Kam WR, Darabad RR, Topilow K, S DA. Regulation of leukotriene B4 secretion by human corneal, conjunctival, and meibomian gland epithelial cells. Arch Ophthalmol 2012;130:1013–8.
- [61] Zhang Y, Kam WR, Liu Y, Chen X, Sullivan DA. Influence of pilocarpine and timolol on human meibomian gland epithelial cells. Cornea 2017;36: 719–24.

[62] Kam W, Sullivan DA, Sullivan BD, Venkiteshwar. Does hyperosmolarity induce an Translated into French by Allergan

irreversible process leading to human corneal epithelial cell death? Invest Ophthalmol Vis Sci 2016. ARVO Abstract #6161.

- [63] Zhang SD, He JN, Niu TT, et al. Bacteriological profile of ocular surface flora in meibomian gland dysfunction. Ocul Surf 2017;15:242–7.
- [64] Butovich IA. Lipidomic analysis of human meibum using HPLC-MSn. Methods Mol Biol 2009;579:221–46.
- [65] Brown SH, Kunnen CM, Papas EB, Lazon de la Jara P, Willcox MD, Blanksby SJ, et al. Intersubject and Interday variability in human tear and meibum lip- idomes: a pilot study. Ocul Surf 2016;14:43–8.
- [66] Brown SH, Kunnen CM, Duchoslav E, Dolla NK, Kelso MJ, Papas EB, et al. A comparison of patient matched meibum and tear lipidomes. Invest Oph- thalmol Vis Sci 2013;54:7417–24.
- [67] Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. fifth ed. New York: W. H. Freeman and Co; 2002.
- [68] Schirra F, Suzuki T, Dickinson DP, Townsend DJ, Gipson IK, Sullivan DA. Identification of steroidogenic enzyme mRNAs in the human lacrimal gland, meibomian gland, cornea, and conjunctiva. Cornea 2006;25:438–42.
- [69] Schirra F, Richards SM, Liu M, Suzuki T, Yamagami H, Sullivan DA. Androgen regulation of lipogenic pathways in the mouse meibomian gland. Exp Eye Res 2006;83:291–6.
- [70] Rawson RB. The site-2 protease. Biochim Biophys Acta 2013;1828:2801-7.
- [71] Horton JD, Shah NA, Warrington JA, Anderson NN, Park SW, Brown MS, et al. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:12027–32.
- [72] Swinnen JV, Heemers H, van de Sande T, de Schrijver E, Brusselmans K, Heyns W, et al. Androgens, lipogenesis and prostate cancer. J Steroid Bio- chem Mol Biol 2004;92:273–9.
- [73] Megarbane H, Megarbane A. Ichthyosis follicularis, alopecia, and photo- phobia (IFAP) syndrome. Orphanet J Rare Dis 2011;6:29.
- [74] Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. Cornea 2003;22:640–50.
- [75] Knop N, Knop E. Ultrastructural anatomy of CALT follicles in the rabbit re- veals characteristics of M-cells, germinal centres and high endothelial ve- nules. J Anat 2005;207:409–26.
- [76] Wolff [Not Available] Homeopath Fr 1946;22:189.
- [77] Bron AJ. The Doyne lecture. Reflections on the tears. Eye (Lond) 1997;11(Pt 5):583-602.
- [78] Mantelli F, Massaro-Giordano M, Macchi I, Lambiase A, Bonini S. The cellular mechanisms of dry eye: from pathogenesis to treatment. J Cell Physiol 2013;228:2253–6.
- [79] Bron AJ. The definition and classification of dry eye disease. In: Chan C, ed- itor. Dry Eye: A Practical Approach. Springer; 2015.
- [80] Pellegrini G, Golisano O, Paterna P, Lambiase A, Bonini S, Rama P, et al. Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface. J Cell Biol 1999;145:769–82.
- [81] Dartt DA. Regulation of mucin and fluid secretion by conjunctival epithelial cells. Prog Retin Eve Res 2002;21:555–76.
- [82] Schmidt TA, Sullivan DA, Knop E, Richards SM, Knop N, Liu S, et al. Tran-scription, translation, and function of lubricin, a boundary lubricant, at the ocular surface. JAMA Ophthalmol 2013;131:766–76.
- [83] Argueso P, Gipson IK. Epithelial mucins of the ocular surface: structure, biosynthesis and function. Exp Eye Res 2001;73:281–9.
- [84] Levin MH, Verkman AS. Aquaporin-dependent water permeation at the mouse ocular surface: in vivo microfluorimetric measurements in cornea and conjunctiva. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:4423–32.
- [85] Knop E, Knop N, Claus P. Local production of secretory IgA in the eye-asso- ciated lymphoid tissue (EALT) of the normal human ocular surface. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:2322–9.
- [86] Barrandon Y. The biology of epidermal stem cells. Ann Dermatol Venereol 1998;125(Suppl 2):S5–6.
- [87] Lajtha LG. Stem cell concepts. Nouv Rev Fr Hematol 1979;21:59-65.
- [88] Dua HS, Miri A, Alomar T, Yeung AM, Said DG. The role of limbal stem cells in corneal epithelial maintenance: testing the dogma. Ophthalmology 2009;116:856–63.
- [89] Dziasko MA, Daniels JT. Anatomical features and cell-cell interactions in the human limbal epithelial stem cell niche. Ocul Surf 2016;14:322–30.
- [90] Ramos T, Scott D, Ahmad S. An update on ocular surface epithelial stem cells: cornea and conjunctiva. Stem Cells Int 2015;2015:601731.
- [91] Tseng SC, He H, Zhang S, Chen SY. Niche regulation of limbal epithelial stem cells: relationship between inflammation and regeneration. Ocul Surf 2016;14:100–12.
- [92] Wei ZG, Sun TT, Lavker RM. Rabbit conjunctival and corneal epithelial cells belong to two separate lineages. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37:523–33.
- [93] Wei ZG, Wu RL, Lavker RM, Sun TT. In vitro growth and differentiation of rabbit bulbar, fornix, and palpebral conjunctival epithelia. Implications on conjunctival epithelial transdifferentiation and stem cells. Invest Ophthalmol Vis Sci

510

1993;34:1814-28.

- [94] Pe'er J, Zajicek G, Greifner H, Kogan M. Streaming conjunctiva. Anat Rec 1996;245:36–40.
- [95] Wirtschafter JD, Ketcham JM, Weinstock RJ, Tabesh T, McLoon LK. Mucocu- taneous junction as the major source of replacement palpebral conjunctival epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:3138–46.
- [96] Stewart RM, Sheridan CM, Hiscott PS, Czanner G, Kaye SB. Human conjunctival stem cells are predominantly located in the medial canthal and inferior Forniceal areas. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:2021–30.
- [97] Kessing SV. Mucous gland system of the conjunctiva. A quantitative normal anatomical study. Acta Ophthalmol (Copenh) 1968;(Suppl 95):91+.
- [98] Perez-Vilar J, Hill RL. The structure and assembly of secreted mucins. J Biol Chem 1999;274:31751-4.
- [99] Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. Exp Eye Res 2004;78: 379-88.
- [100] Mantelli F, Argueso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:477–83.
- [101] Knop N, Korb DR, Blackie CA, Knop E. The lid wiper contains goblet cells and goblet cell crypts for ocular surface lubrication during the blink. Cornea 2012;31:668–79.
- [102] Knop N, Knop E. The crypt system of the human conjunctiva. Adv Exp Med Biol 2002:506:867-72.
- [103] Gordon YJ, Romanowski EG, McDermott AM. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs. Curr Eve Res 2005;30:505–15.
- [104] Knop E, Korb DR, Blackie CA, Knop N. The lid margin is an underestimated structure for preservation of ocular surface health and development of dry eye disease. Dev Ophthalmol 2010;45:108–22.
- [105] De Paiva CS, Raince JK, McClellan AJ, Shanmugam KP, Pangelinan SB, Volpe EA, et al. Homeostatic control of conjunctival mucosal goblet cells by NKT-derived IL-13. Mucosal Immunol 2011;4:397–408.
- [106] Diebold Y, Rios JD, Hodges RR, Rawe I, Dartt DA. Presence of nerves and their receptors in mouse and human conjunctival goblet cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:2270–82.
- [107] Rios JD, Forde K, Diebold Y, Lightman J, Zieske JD, Dartt DA. Development of conjunctival goblet cells and their neuroreceptor subtype expression. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:2127–37.
- [108] Rios JD, Zoukhri D, Rawe IM, Hodges RR, Zieske JD, Dartt DA. Immunoloc- alization of muscarinic and VIP receptor subtypes and their role in stimu- lating goblet cell secretion. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:1102–11.
- [109] Dartt DA, Kessler TL, Chung EH, Zieske JD. Vasoactive intestinal peptide- stimulated glycoconjugate secretion from conjunctival goblet cells. Exp Eye Res 1996;63:27–34.
- [110] Hodges RR, Bair JA, Carozza RB, Li D, Shatos MA, Dartt DA. Signaling path- ways used by EGF to stimulate conjunctival goblet cell secretion. Exp Eye Res 2012;103:99–113.
- [111] Fujihara T, Murakami T, Fujita H, Nakamura M, Nakata K. 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.
- [112] Jumblatt JE, Jumblatt MM. Regulation of ocular mucin secretion by P2Y2 nucleotide receptors in rabbit and human conjunctiva. Exp Eye Res 1998;67: 341–6.
- [113] Rios JD, Ghinelli E, Gu J, Hodges RR, Dartt DA. Role of neurotrophins and neurotrophin receptors in rat conjunctival goblet cell secretion and prolif- eration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48:1543–51.
- [114] Hingorani M, Metz D, Lightman SL. Characterisation of the normal conjunctival leukocyte population. Exp Eye Res 1997;64:905–12.
- [115] Allansmith MR, Greiner JV, Baird RS. Number of inflammatory cells in the normal conjunctiva. Am J Ophthalmol 1978;86:250–9.
- [116] Allansmith M, de Ramus A, Maurice D. The dynamics of IgG in the cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 1979;18:947–55.
- [117] Knop N, Knop E. Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:1270–9.
- [118] Knop E, Knop N. Conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT) in the hu- man eye components and topographical distribution. Ophthalmic Res 1999;31(Suppl.):156.
- [119] Knop E, Knop N. A functional unit for ocular surface immune defense formed by the lacrimal gland, conjunctivaand lacrimal drainage system. Adv Exp Med Biol 2002;506:835–44.
- [120] Dua HS, Gomes JA, Jindal VK, Appa SN, Schwarting R, Eagle Jr RC, et al. Mucosa specific lymphocytes in the human conjunctiva, corneoscleral limbus and lacrimal gland. Curr Eye Res 1994;13:87–93.
- [121] Wotherspoon AC, Hardman-Lea S, Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the human conjunctiva. J Pathol 1994;174:33–7.
- [122] Nichols B, Dawson CR, Togni B. Surface features of the conjunctiva and cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 1983;24:570–6.

[123] Cope C, Dilly PN, Kaura R, Tiffany JM. Wettability of the corneal surface: a reappraisal.

Translated into French by Allergan

Curr Eye Res 1986;5:777-85.

- [124] Gipson IK, Argueso P. Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia. Int Rev Cytol 2003;231:1–49.
- [125] Liotet S, Van Bijsterveld OP, Kogbe O, Laroche L. A new hypothesis on tear film stability. Ophthalmologica 1987;195:119–24.
- [126] Cai K, Wei R. Interleukin-7 expression in tears and orbital tissues of patients with Graves' ophthalmopathy. Endocrine 2013;44:140–4.
- [127] Sumiyoshi M, Ricciuto J, Tisdale A, Gipson IK, Mantelli F, Argueso P. Anti- adhesive character of mucin O-glycans at the apical surface of corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:197–203.
- [128] Blalock TD, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Heimer SR, Gilmore MS, Ramesh V, et al. Functions of MUC16 in corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48:4509–18.
- [129] Ricciuto J, Heimer SR, Gilmore MS, Argueso P. Cell surface O-glycans limit Staphylococcus aureus adherence to corneal epithelial cells. Infect Immun 2008;76:5215–20.
- [130] Govindarajan B, Gipson IK. Membrane-tethered mucins have multiple functions on the ocular surface. Exp Eye Res 2010;90:655–63.
- [131] Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Gipson IK. Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36:1818–27.
- [132] Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Zhan Q, Feldman ST, Gipson IK. Expression of secretory mucin genes by human conjunctival epithelia. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37:1684–92.
- [133] Argueso P, Spurr-Michaud S, Russo CL, Tisdale A, Gipson IK. MUC16 mucin is expressed by the human ocular surface epithelia and carries the H185 car- bohydrate epitope. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:2487–95.
- [134] Argueso P, Guzman-Aranguez A, Mantelli F, Cao Z, Ricciuto J, Panjwani N. Association of cell surface mucins with galectin-3 contributes to the ocular surface epithelial barrier. J Biol Chem 2009;284:23037–45.
- [135] Moniaux N, Escande F, Porchet N, Aubert JP, Batra SK. Structural organization and classification of the human mucin genes. Front Biosci 2001;6: D1192–206.
- [136] Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. J Biol Chem 2001;276:27371-5.
- [137] Komatsu M, Yee L, Carraway KL. Overexpression of sialomucin complex, a rat homologue of MUC4, inhibits tumor killing by lymphokine-activated killer cells. Cancer Res 1999;59:2229–36.
- [138] Carraway KL, Hull SR. Cell surface mucin-type glycoproteins and mucin-like domains. Glycobiology 1991;1:131–8.
- [139] Hattrup CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. Annu Rev Physiol 2008;70:431–57.
- [140] Hilkens J, Vos HL, Wesseling J, Boer M, Storm J, van der Valk S, et al. Is episialin/MUC1 involved in breast cancer progression? Cancer Lett 1995;90: 27–33.
- [141] Wesseling J, van der Valk SW, Vos HL, Sonnenberg A, Hilkens J. Episialin (MUC1) overexpression inhibits integrin-mediated cell adhesion to extra- cellular matrix components. J Cell Biol 1995;129:255–65.
- [142] Cascio S, Zhang L, Finn OJ. MUC1 protein expression in tumor cells regulates transcription of proinflammatory cytokines by forming a complex with nu-clear factorkappaB p65 and binding to cytokine promoters: importance of extracellular domain. J Biol Chem 2011;286:42248–56.
- [143] Roy LD, Sahraei M, Subramani DB, Besmer D, Nath S, Tinder TL, et al. MUC1 enhances invasiveness of pancreatic cancer cells by inducing epithelial to mesenchymal transition. Oncogene 2011;30:1449–59.
- [144] Pflugfelder SC, Liu Z, Monroy D, Li DQ, Carvajal ME, Price-Schiavi SA, et al. Detection of sialomucin complex (MUC4) in human ocular surface epithe- lium and tear fluid. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:1316–26.
- [145] O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, Dennis RA, Santin AD, York L. The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences. Tumour Biol 2001;22:348–66.
- [146] O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, Shigemasa K. The CA 125 gene: a newly discovered extension of the glycosylated N-terminal domain doubles the size of this extracellular superstructure. Tumour Biol 2002;23:154–69.
- [147] Gipson IK, Spurr-Michaud S, Tisdale A, Menon BB. Comparison of the transmembrane mucins MUC1 and MUC16 in epithelial barrier function. PLoS One 2014;9. e100393.
- [148] Argueso P, Tisdale A, Spurr-Michaud S, Sumiyoshi M, Gipson IK. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:113–9.
- [149] Arafat SN, Suelves AM, Spurr-Michaud S, Chodosh J, Foster CS, Dohlman CH, et al. Neutrophil collagenase, gelatinase, and myeloperoxidase in tears of patients with stevens-johnson syndrome and ocular cicatricial pemphigoid. Ophthalmology 2014;121:79–87.
- [150] Mantelli F, Schaffer L, Dana R, Head SR, Argueso P. Glycogene expression in conjunctiva of patients with dry eye: downregulation of Notch signaling. Invest

Ophthalmol Vis Sci 2009;50:2666-72.

- [151] Ahmad N, Gabius HJ, Andre S, Kaltner H, Sabesan S, Roy R, et al. Galectin-3 precipitates as a pentamer with synthetic multivalent carbohydrates and forms heterogeneous cross-linked complexes. J Biol Chem 2004;279: 10841–7.
- [152] Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, et al. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. Cell 1994;76:597–8.
- [153] Rabinovich GA, Toscano MA, Jackson SS, Vasta GR. Functions of cell surface galectinglycoprotein lattices. Curr Opin Struct Biol 2007;17:513–20.
- [154] Argueso P. Glycobiology of the ocular surface: mucins and lectins. Jpn J Ophthalmol 2013;57:150-5.
- [155] Uchino Y, Mauris J, Woodward AM, Dieckow J, Amparo F, Dana R, et al. Alteration of galectin-3 in tears of patients with dry eye disease. Am J Ophthalmol 2015;159:1027 e3–35 e3.
- [156] Jumblatt MM, McKenzie RW, Jumblatt JE. MUC5AC mucin is a component of the human precorneal tear film. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:43–9.
- [157] McKenzie RW, Jumblatt JE, Jumblatt MM. Quantification of MUC2 and MUC5AC transcripts in human conjunctiva. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:703–8.
- [158] Corrales RM, Galarreta D, Herreras JM, Saez V, Arranz I, Gonzalez MJ, et al. Conjunctival mucin mRNA expression in contact lens wear. Optom Vis Sci 2009;86:1051–8.
- [159] Spurr-Michaud S, Argueso P, Gipson I. Assay of mucins in human tear fluid. Exp Eye Res 2007;84:939–50.
- [160] Woodward AM, Argueso P. Expression analysis of the transmembrane mucin MUC20 in human corneal and conjunctival epithelia. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:6132–8.
- [161] Kinoshita S. Ocular surface reconstruction by tissue engineering. Nihon Ganka Gakkai Zasshi 2002;106:837–68. discussion 869.
- [162] King-Smith PE, Fink BA, Fogt N, Nichols KK, Hill RM, Wilson GS. The thick- ness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:3348–59.
- [163] Bron AJ, Yokoi N, Gaffney EA, Tiffany JM. A solute gradient in the tear meniscus. I. A hypothesis to explain Marx's line. Ocul Surf 2011;9:70–91.
- [164] McDonald JE. Surface phenomena of the tear film. Am J Ophthalmol 1969;67: 56-64.
- [165] Yokoi N, Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al. Importance of tear film instability in dry eye disease in office workers using visual display terminals: the Osaka study. Am J Ophthalmol 2015;159: 748–54.
- [166] Bron AJ, Yokoi N, Yang Z, Georgiev GA. The pre-corneal fluid shell. What is the effect of drop instillation? Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;2015. ARVO poster, Abstract 2496.
- [167] Doane MG. Dynamics of the human blink. Ber Zusammenkunft Dtsch Oph- thalmol Ges 1979:13–7.
- [168] Yokoi N, Kinoshita S, Bron AJ, Tiffany JM, Sugita J, Inatomi T. Tear meniscus changes during cotton thread and Schirmer testing. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:3748–53.
- [169] Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Maruyama K, Komuro A, Kinoshita S. Rela- tionship between tear volume and tear meniscus curvature. Arch Oph- thalmol 2004;122:1265–9.
- [170] Mishima S, Gasset A, Klyce Jr SD, Baum JL. Determination of tear volume and tear flow. Invest Ophthalmol 1966:5:264–76.
- [171] Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. Curr Eye Res 1996;15:653–61.
- [172] Shen M, Li J, Wang J, Ma H, Cai C, Tao A, et al. Upper and lower tear menisci in the diagnosis of dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:2722–6.
- [173] Mishima S. Some physiological aspects of the precorneal tear film. Arch Ophthalmol 1965;73:233–41.
- [174] Tomlinson A, Doane MG, McFadyen A. Inputs and outputs of the lacrimal system: review of production and evaporative loss. Ocul Surf 2009;7: 186–98.
- [175] Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. Optom Vis Sci 1997;74:8–13.
- [176] Gaffney EA, Tiffany JM, Yokoi N, Bron AJ. A mass and solute balance model for tear volume and osmolarity in the normal and the dry eye. Prog Retin Eye Res 2010;29:59–78.
- [177] Nichols JJ, Mitchell GL, King-Smith PE. Thinning rate of the precorneal and prelens tear films. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:2353–61.
- [178] Yokoi N, Kato H, Sakai R, Georgiev GA, Kinoshita S. Investation of the dif- ference in clinical manifestations in different patterns of tear film breakup. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:1978.
- [179] King-Smith PE, Hinel EA, Nichols JJ. Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:2418–23.
- [180] Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. Ocul Surf 2004:2:149-65.
- [181] Tiffany JM. The lipid secretion of the meibomian glands. Adv Lipid Res 1987;22:1-62.

- [182] Georgiev GA, Yokoi N, Ivanova S, Tonchev V, Nencheva Y, Krastev R. Surface relaxations as a tool to distinguish the dynamic interfacial properties of films formed by normal and diseased meibomian lipids. Soft Matter 2014;10: 5579–88.
- [183] Butovich IA, Lu H, McMahon A, Ketelson H, Senchyna M, Meadows D, et al. Biophysical and morphological evaluation of human normal and dry eye meibum using hot stage polarized light microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:87–101.
- [184] Blackie CA, Korb DR, Knop E, Bedi R, Knop N, Holland EJ. Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction. Cornea 2010;29:1333–45.
- [185] Chew CK, Hykin PG, Jansweijer C, Dikstein S, Tiffany JM, Bron AJ. The casual level of meibomian lipids in humans. Curr Eve Res 1993;12:255–9.
- [186] Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM, Dikstein S, Bron AJ. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. Curr Eye Res 1993;12:247–54.
- [187] Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. Surv Ophthalmol 1977;22: 69-87.
- [188] McCulley JP, Shine W. A compositional based model for the tear film lipid layer. Trans Am Ophthalmol Soc 1997;95:79–88. discussion 88–93.
- [189] Butovich IA. On the lipid composition of human meibum and tears: comparative analysis of nonpolar lipids. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49: 3779–89.
- [190] Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, Borchman D, Paulsen F, Barabino S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on tear film lipids and lipid-protein interactions in health and disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:1979–93.
- [191] Millar TJ. Elucidate the contribution of proteins to tears. A challenge for researchers. Arch Soc Esp Oftalmol 2006;81:187–90.
- [192] Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN, Pepose JS, Baudouin C, Geerling G, et al. Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications. Ocul Surf 2014;12:S1–31.
- [193] King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, Koelling KW, Tiffany JM. The thickness of the tear film. Curr Eye Res 2004;29:357–68.
- [194] Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, Bron AJ, Tiffany JM, Kato T, et al. Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:5319–24.
- [195] Goto E, Tseng SC. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency drv eve before and after punctal occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:1897–905.
- [196] Sullivan DA, Tsubota K, Dartt DA, Stern ME, Sullivan RM, Bromberg BB, ed- itors. Lacrimal Gland, Tear Film and Dry Eye Syndromes 3. Basic Science and Clinical Relevance, New York: Kluwer Academic/Plenum Press; 2002.
- [197] Yokoi N, Bron AJ, Georgiev GA. The precorneal tear film as a fluid shell: the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics. Ocul Surf 2014;12:252–66.
- [198] Yan~ez-Soto B, Mannis MJ, Schwab IR, Li JY, Leonard BC, Abbott NL, et al. Interfacial phenomena and the ocular surface. Ocul Surf 2014;12:178–201.
- [199] Rolando M, Valente C, Barabino S. New test to quantify lipid layer behavior in healthy subjects and patients with keratoconjunctivitis sicca. Cornea 2008;27:866–70.
- [200] Cher I. A new look at lubrication of the ocular surface: fluid mechanics behind the blinking eyelids. Ocul Surf 2008;6:79–86.
- [201] Holly FJ, Lemp MA. Wettability and wetting of corneal epithelium. Exp Eye Res 1971;11:239–50.
- [202] Norn MS. Vital staining of the canaliculus lacrimalis and the palpebral border (Marx' line). Acta Ophthalmol (Copenh) 1966;44:948–59.
- [203] Norn MS. Dead, degenerate, and living cells in conjunctival fluid and mucous thread. Acta Ophthalmol (Copenh) 1969;47:1102–15.
- [204] Garreis F, Gottschalt M, Paulsen FP. Antimicrobial peptides as a major part of the innate immune defense at the ocular surface. Dev Ophthalmol 2010;45: 16–22.
- [205] Van Haeringen NJ. Clinical biochemistry of tears. Surv Ophthalmol 1981;26: 84-96.
- [206] Paulsen F. Cell and molecular biology of human lacrimal gland and nasola- crimal duct mucins. Int Rev Cytol 2006;249:229–79.
- [207] Bron AJ, Yokoi N, Gafney E, Tiffany JM. Predicted phenotypes of dry eye: proposed consequences of its natural history. Ocul Surf 2009;7:78–92.
- [208] Mackie IA, Seal DV. The questionably dry eye. Br J Ophthalmol 1981;65:2-9.
- [209] Sack RA, Tan KO, Tan A. Diurnal tear cycle: evidence for a nocturnal in- flammatory constitutive tear fluid. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992;33: 626–40.
- [210] Fullard RJ, Carney LG. Diurnal variation in human tear enzymes. Exp Eye Res 1984;38:15-26.
- [211] Fullard RJ, Carney LG. Human tear enzyme changes as indicators of the corneal response to anterior hypoxia. Acta Ophthalmol (Copenh) 1985;63: 678–83.
- [212] Carney LG, Hill RM. Human tear pH. Diurnal variations. Arch Ophthalmol 1976;94:821-4.
- [213] Terry JE, Hill RM. Human tear osmotic pressure: diurnal variations and the closed eye. Arch Ophthalmol 1978;96:120–2.
- [214] Bonanno JA, Polse KA. Measurement of in vivo human corneal stromal pH: open and closed eves. Invest Ophthalmol Vis Sci 1987;28:522–30.
- [215] McNamara NA, Chan JS, Han SC, Polse KA, McKenney CD. Effects of hypoxia on corneal epithelial permeability. Am J Ophthalmol 1999;127:153–7.
- [216] Daum KM, Hill RM. Human tears: glucose instabilities. Acta Ophthalmol (Copenh) 1984;62:530-6.
- [217] Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? Ophthalmology 1980;87: 920-30.
- [218] Sack RA, Beaton A, Sathe S, Morris C, Willcox M, Bogart B. Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. Prog Retin Eye Res 2000;19:649–68.
- [219] Fullard RJ, Tucker DL. Changes in human tear protein levels with progressively increasing stimulus. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991;32:2290–301.
- [220] Sack RA, Underwood PA, Tan KO, Sutherland H, Morris CA. Vitronectin: possible contribution to the closed-eye external host-defense mechanism. Ocul Immunol Inflamm 1993;1:327–36.
- [221] Sathe S, Sakata M, Beaton AR, Sack RA. Identification, origins and the diurnal role of the principal serine protease inhibitors in human tear fluid. Curr Eye Res 1998;17:348–62.
- [222] Lan JX, Willcox MD, Jackson GD, Thakur A. Effect of tear secretory IgA on chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes. Aust N Z J Ophthalmol 1998;26(Suppl 1):S36–9.
- [223] Conners MS, Stoltz RA, Davis KL, Dunn MW, Abraham NG, Levere RD, et al. A closed eye contact lens model of corneal inflammation. Part 2: inhibition of cytochrome P450 arachidonic acid metabolism alleviates inflammatory sequelae. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36:841–50.
- [224] Willcox MD, Morris CA, Thakur A, Sack RA, Wickson J, Boey W. Complement and complement regulatory proteins in human tears. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997;38:1–8.
- [225] Sonawane S, Khanolkar V, Namavari A, Chaudhary S, Gandhi S, Tibrewal S, et al. Ocular surface extracellular DNA and nuclease activity imbalance: a new paradigm for inflammation in dry eye disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:8253–63.
- [226] Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. Nature 2007;449:564–9.
- [227] Pisetsky DS. The origin and properties of extracellular DNA: from PAMP to DAMP. Clin Immunol 2012;144:32–40.
- [228] Schnare M, Holt AC, Takeda K, Akira S, Medzhitov R. Recognition of CpG DNA is mediated by signaling pathways dependent on the adaptor protein MyD88. Curr Biol 2000;10:1139–42.
- [229] Hayashi F, Means TK, Luster AD. Toll-like receptors stimulate human neutrophil function. Blood 2003;102:2660–9.
- [230] Nance SC, Yi AK, Re FC, Fitzpatrick EA. MyD88 is necessary for neutrophil recruitment in hypersensitivity pneumonitis. J Leukoc Biol 2008;83: 1207–17.
- [231] Krysko DV, Agostinis P, Krysko O, Garg AD, Bachert C, Lambrecht BN, et al. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation. Trends Immunol 2011;32:157–64.
- [232] Chinnery HR, McLenachan S, Binz N, Sun Y, Forrester JV, Degli-Esposti MA, et al. TLR9 ligand CpG-ODN applied to the injured mouse cornea elicits retinal inflammation. Am J Pathol 2012;180:209–20.
- [233] Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjogren's syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:2770–5.
- [234] Barabino S, Chen Y, Chauhan S, Dana R. Ocular surface immunity: homeo- static mechanisms and their disruption in dry eye disease. Prog Retin Eye Res 2012;31:271–85.
- [235] Corrales RM, Villarreal A, Farley W, Stern ME, Li DQ, Pflugfelder SC. Strain- related cytokine profiles on the murine ocular surface in response to desiccating stress. Cornea 2007;26:579–84.
- [236] Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. J Cell Biol 2007;176:231–41.
- [237] Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, Lochnit G, Barreto G, Galuska SP, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. PLoS One 2012;7. e32366.
- [238] Xu J, Zhang X, Pelayo R, Monestier M, Ammollo CT, Semeraro F, et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. Nat Med 2009;15:1318–21.
- [239] Reinholz M, Ruzicka T, Schauber J. Cathelicidin LL-37: an antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease. Ann Dermatol 2012;24: 126–35.
- [240] Song JS, Kang CM, Rhee CK, et al. Effects of elastase inhibitor on the epithelial cell apoptosis in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Exp Lung Res 2009;35:817–29.
- [241] Blalock TD, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Release of membrane- associated mucins from ocular surface epithelia. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:1864–71.
- [242] Aknin ML, Berry M, Dick AD, Khan-Lim D. Normal but not altered mucins activate Translated into French by Allergan

neutrophils. Cell Tissue Res 2004;318:545-51.

- [243] Medina E. Neutrophil extracellular traps: a strategic tactic to defeat patho- gens with potential consequences for the host. J Innate Immun 2009;1: 176–80.
- [244] Tibrewal S, Ivanir Y, Sarkar J, Nayeb-Hashemi N, Bouchard CS, Kim E, et al. Hyperosmolar stress induces neutrophil extracellular trap formation: im- plications for dry eye disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:7961–9.
- [245] Tibrewal S, Sarkar J, Jassim SH, Gandhi S, Sonawane S, Chaudhary S, et al. Tear fluid extracellular DNA: diagnostic and therapeutic implications in dry eye disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:8051–61.
- [246] Sullivan BD, Crews LA, Sonmez B, de la Paz MF, Comert E, Charoenrook V, et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. Cornea 2012;31:1000–8.
- [247] Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. Exp Eye Res 2004;78:409–16.
- [248] Paulsen F. The human nasolacrimal ducts. Adv Anat Embryol Cell Biol 2003;170(III-XI):1–106.
- [249] Rozsa AJ, Beuerman RW. Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit. Pain 1982;14:105–20.
- [250] McGowan DP, Lawrenson JG, Ruskell GL. Touch sensitivity of the eyelid margin and palpebral conjunctiva. Acta Ophthalmol 1994;72:57–60.
- [251] Ruskell GL. Distribution of pterygopalatine ganglion efferents to the lacrimal gland in man. Exp Eye Res 2004;78:329–35.
- [252] Willshire C, Buckley RJ, Bron AJ. Central connections of the lacrimal func- tional unit. Cornea 2017. in press.
- [253] Schargus M, Geerling G. The "wet" dry eye. Ophthalmologe 2009;106:235-8. 40-41.
- [254] Cross DA, Krupin T. Implications of the effects of general anesthesia on basal tear production. Anesth Analg 1977;56:35–7.
- [255] Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neuro- trophic keratitis. Cornea 1996;15:135–8.
- [256] Murube J, Murube L, Murube A. Origin and types of emotional tearing. Eur J Ophthalmol 1999;9:77–84.
- [257] Standring S. Grays Anatomy 40thEdition. Anatomical Basis Of Clinical Prac- ticevol. 40. London: Churchill Livingstone; 2008. p. 415.
- [258] Collins M, Seeto R, Campbell L, Ross M. Blinking and corneal sensitivity. Acta Ophthalmol (Copenh) 1989;67:525–31.
- [259] Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y, Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. Am J Ophthalmol 2001;132:1–7.
- [260] Collins MJ, Kloevekorn-Norgall K, Buehren T, Voetz SC, Lingelbach B. Regression of lid-induced corneal topography changes after reading. Optom Vis Sci 2005;82:843–9.
- [261] Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. Prog Retin Eye Res 1998;17:565-96.
- [262] Tsubota K, Fujishima H, Toda I, Katagiri S, Kawashima Y, Saito I. Increased levels of Epstein-Barr virus DNA in lacrimal glands of Sjogren's syndrome patients. Acta Ophthalmol Scand 1995;73:425–30.
- [263] Tsubota K, Satake Y, Shimazaki J. Treatment of severe dry eye. Lancet 1996;348:123.
- [264] Alex A, Edwards A, Hays JD, Kerkstra M, Shih A, de Paiva CS, et al. Factors predicting the ocular surface response to desiccating environmental stress. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:3325–32.
- [265] Moore QL, De Paiva CS, Pflugfelder SC. Effects of dry eye therapies on environmentally induced ocular surface disease. Am J Ophthalmol 2015;160:135 e1-42 e1.
- [266] Montes-Mico R, Alio JL, Charman WN. Dynamic changes in the tear film in dry eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:1615–9.
- [267] Pflugfelder SC. Tear dysfunction and the cornea: LXVIII Edward Jackson memorial lecture. Am J Ophthalmol 2011;152:900 e1–9 e1.
- [268] Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. Ocul Surf 2013;11: 246–58.
- [269] Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. Am J Ophthalmol 2011;151:792 e1–8 e1.
- [270] Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmo-larity: determination of a referent for dry eye diagnosis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:4309–15.
- [271] Sullivan BD, Pepose JS, Foulks GN. Progressively increased variation in tear osmolarity mirrors dry eye severity. JAMA Ophthalmol 2015;133:1481–2.
- [272] Bron AJ, Tiffany JM, Yokoi N, Gouveia SM. Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumptions. Adv Exp Med Biol 2002;506:1087–95.
- [273] Begley CG, Himebaugh N, Renner D, Liu H, Chalmers R, Simpson T, et al. Tear breakup dynamics: a technique for quantifying tear film instability. Optom Vis Sci 2006;83:15–21.

- [274] Liu H, Begley CG, Chalmers R, Wilson G, Srinivas SP, Wilkinson JA. Temporal progression and spatial repeatability of tear breakup. Optom Vis Sci 2006;83: 723–30.
- [275] Harrison WW, Begley CG, Liu H, Chen M, Garcia M, Smith JA. Menisci and fullness of the blink in dry eye. Optom Vis Sci 2008;85:706–14.
- [276] Liu H, Begley C, Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:3671–9.
- [277] Braun RJ, Gewecke NR, Begley CG, King-Smith PE, Siddique JI. A model for tear film thinning with osmolarity and fluorescein. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:1133–42.
- [278] Braun RJ, King-Smith PE, Begley CG, Li L, Gewecke NR. Dynamics and func- tion of the tear film in relation to the blink cycle. Prog Retin Eye Res 2015;45: 132–64.
- [279] Peng CC, Cerretani C, Braun RJ, Radke CJ. Evaporation-driven instability of the precorneal tear film. Adv Colloid Interface Sci 2014;206:250–64.
- [280] Nichols JJ, King-Smith PE, Hinel EA, Thangavelu M, Nichols KK. The use of fluorescent quenching in studying the contribution of evaporation to tear thinning. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:5426–32.
- [281] Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, et al. An objective approach to dry eye disease severity. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:6125–30.
- [282] Szalai E, Berta A, Szekanecz Z, Szucs G, Modis Jr L. Evaluation of tear os- molarity in non-Sjogren and Sjogren syndrome dry eye patients with the TearLab system. Cornea 2012;31:867–71.
- [283] Fortes MB, Diment BC, Di Felice U, Gunn AE, Kendall JL, Esmaeelpour M, et al. Tear fluid osmolarity as a potential marker of hydration status. Med Sci Sports Exerc 2011;43:1590–7.
- [284] Walsh NP, Fortes MB, Esmaeelpour M. Influence of modest changes in whole-body hydration on tear fluid osmolarity: important considerations for dry eye disease detection. Cornea 2011;30:1517. author reply 1517–1518.
- [285] Walsh NP, Fortes MB, Raymond-Barker P, Bishop C, Owen J, Tye E, et al. Is whole-body hydration an important consideration in dry eye? Invest Oph- thalmol Vis Sci 2012;53:6622–7.
- [286] Craig JP, Tomlinson A. Effect of age on tear osmolality. Optom Vis Sci 1995;72:713-7.
- [287] Arciniega JC, Wojtowicz JC, Mohamed EM, McCulley JP. Changes in the evaporation rate of tear film after digital expression of meibomian glands in patients with and without dry eye. Cornea 2011;30:843–7.
- [288] Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. Arch Ophthalmol 1995;113:155–8.
- [289] Ousler 3rd GW, Rodriguez JD, Smith LM, Lane KJ, Heckley C, Angjeli E, et al. Optimizing reading tests for dry eye disease. Cornea 2015;34:917–21.
- [290] Jansen ME, Begley CG, Himebaugh NH, Port NL. Effect of contact lens wear and a near task on tear film break-up. Optom Vis Sci 2010;87:350–7.
- [291] Tsubota K, Shimmura S, Shinozaki N, Holland EJ, Shimazaki J. Clinical application of living-related conjunctival-limbal allograft. Am J Ophthalmol 2002;133:134–5.
- [292] Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. Br I Ophthalmol 1992;76:157–8.
- [293] Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:4117–23.
- [294] Puell MC, Benitez-del-Castillo JM, Martinez-de-la-Casa J, Sanchez-Ramos C, Vico E, Perez-Carrasco MJ, et al. Contrast sensitivity and disability glare in patients with dry eve. Acta Ophthalmol Scand 2006;84:527–31.
- [295] Diaz-Valle D, Arriola-Villalobos P, Garcia-Vidal SE, Sanchez-Pulgarin M, Borrego Sanz L, Gegundez-Fernandez JA, et al. Effect of lubricating eyedrops on ocular light scattering as a measure of vision quality in patients with dry eye. J Cataract Refract Surg 2012;38:1192–7.
- [296] Ridder 3rd WH, Tomlinson A, Huang JF, Li J. Impaired visual performance in patients with dry eye. Ocul Surf 2011;9:42–55.
- [297] Kaido M, Dogru M, Ishida R, Tsubota K. Concept of functional visual acuity and its applications. Cornea 2007;26:529–35.
- [298] Kaido M, Uchino MN, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, et al. Dry-eye screening by using a functional visual acuity measurement system: the Osaka Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:3275–81.
- [299] Lemp MA. Tear substitutes in the treatment of dry eyes. Int Ophthalmol Clin 1973;13:145-53.
- [300] Ousler 3rd GW, Hagberg KW, Schindelar M, Welch D, Abelson MB. The Ocular Protection Index. Cornea 2008;27:509–13.
- [301] Ruiz-Ederra J, Levin MH, Verkman AS. In situ fluorescence measurement of tear film [Na+], [K+], [Cl-], and pH in mice shows marked hypertonicity in aquaporin–5 deficiency. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:2132–8.
- [302] Ogasawara K, Mitsubayashi K, Tsuru T, Karube I. Electrical conductivity of tear fluid in healthy persons and keratoconjunctivitis sicca patients measured by a flexible

Translated into French by Allergan

conductimetric sensor. Graefes Arch Clin Exp Oph- thalmol 1996;234:542-6.

- [303] Gupta Y, Gupta M, Rizvi SA, Gupta M. 'Xerosis meter': a new concept in dry eye evaluation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006;244:9–13.
- [304] Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992;33:2942–50.
- [305] Uchiyama E, Aronowicz JD, Butovich IA, McCulley JP. Increased evaporative rates in laboratory testing conditions simulating airplane cabin relative hu- midity: an important factor for dry eye syndrome. Eye Contact Lens 2007;33: 174–6.
- [306] Enriquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, Fernandez I, Carreno E, Garcia-Vazquez C, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. Mol Vis 2010;16:862–73.
- [307] Beardsley RM, De Paiva CS, Power DF, Pflugfelder SC. Desiccating stress de- creases apical corneal epithelial cell size-modulation by the metal- loproteinase inhibitor doxycycline. Cornea 2008;27:935–40.
- [308] Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. Annu Rev Immunol 2006;24: 99–146.
- [309] Luo L, Li DQ, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and acti- vates MAPK signaling pathways on the ocular surface. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:4293–301.
- [310] Li DQ, Chen Z, Song XJ, Farley W, Pflugfelder SC. Hyperosmolarity Stimulates Production of MMP-9, IL-1á and TNF- by Human Corneal Epithelial Cells Via a c-Jun NH 2- terminal kinase pathway. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43. EAbstract 1981.
- [311] Li DQ, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:4302–11.
- [312] Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC. Regulation of MMP-9 production by human corneal epithelial cells. Exp Eye Res 2001;73: 449–59.
- [313] Kim HS, Luo L, Pflugfelder SC, Li DQ. Doxycycline inhibits TGF-beta1-induced MMP-9 via Smad and MAPK pathways in human corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:840–8.
- 314 Huet E, Vallee B, Delbe J, Mourah S, Pruliere-Escabasse V, Tremouilleres M, et al. EMMPRIN modulates epithelial barrier function through a MMP-medi- ated occludin cleavage: implications in dry eye disease. Am J Pathol 2011;179: 1278–86.
- [315] Pflugfelder SC, de Paiva CS, Tong L, Luo L, Stern ME, Li DQ. Stress-activated protein kinase signaling pathways in dry eye and ocular surface disease. Ocul Surf 2005;3:S154–7.
- [316] Chotikavanich S, de Paiva CS, D.-Q L, Chen JJ, Bian F, Farley WJ, et al. Pro- duction and activity of matrix Metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50: 3203–9.
- [317] Schargus M, Ivanova S, Kakkassery V, Dick HB, Joachim S. Correlation of Tear Film Osmolarity and 2 Different MMP-9 Tests With Common Dry Eye Tests in a Cohort of Non-Dry Eye Patients. Cornea 2015;34:739–44.
- [318] VanDerMeid KR, Su SP, Ward KW, Zhang JZ. Correlation of tear inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases with four dry eye diagnostic tests. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:1512–8.
- [319] Gabison EE, Huet E, Baudouin C, Menashi S. Direct epithelial-stromal inter- action in corneal wound healing: Role of EMMPRIN/CD147 in MMPs in- duction and beyond. Prog Retin Eye Res 2009;28:19–33.
- [320] Labbe A, Gabison E, Brignole-Baudouin F, Riancho L, Menashi S, Baudouin C. Increased extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) expression in the conjunctival epithelium exposed to antiglaucoma treat- ments. Curr Eye Res 2015;40:40–7.
- [321] Mauris J, Mantelli F, Woodward AM, Cao Z, Bertozzi CR, Panjwani N, et al. Modulation of ocular surface glycocalyx barrier function by a galectin-3 N- terminal deletion mutant and membrane-anchored synthetic glycopol- ymers. PLoS One 2013;8. e72304.
- [322] Pult H, Korb DR, Murphy PJ, Riede-Pult BH, Blackie C. A new model of central lid margin apposition and tear film mixing in spontaneous blinking. Cont Lens Anterior Eye 2015;38:173–80.
- [323] Ehlers N. The Precorneal Film. Biomicroscopical, Histological and Chemical Investigations. Acta Ophthalmol Suppl 1965; (Suppl 81):81–134.
- [324] Korb DR, Herman JP, Blackie CA, Scaffidi RC, Greiner JV, Exford JM, et al. Prevalence of lid wiper epitheliopathy in subjects with dry eye signs and symptoms. Cornea 2010;29:377–83.
- [325] Pult H, Tosatti SG, Spencer ND, Asfour JM, Ebenhoch M, Murphy PJ. Spon- taneous Blinking from a Tribological Viewpoint. Ocul Surf 2015;13:236–49.
- [326] Jones MB, Fulford GR, Please CP, McElwain DL, Collins MJ. Elastohydrody- namics of the eyelid wiper. Bull Math Biol 2008;70:323–43.
- [327] Bielecki P, Komor U, Bielecka A, Musken M, Puchalka J, Pletz MW, et al. Ex vivo transcriptional profiling reveals a common set of genes important for the adaptation of Pseudomonas aeruginosa to chronically infected host sites. Environ Microbiol

A.J. Bron et al. / The Ocular Surface xxx (2017) 441-515

2013;15:570-87.

- [328] Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM. Platelet-rich plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF): surgical adjuvants, preparations for in situ regenerative medi- cine and tools for tissue engineering. Curr Pharm Biotechnol 2012;13: 1121–30.
- [329] Swann DA, Slayter HS, Silver FH. The molecular structure of lubricating glycoprotein-I, the boundary lubricant for articular cartilage. J Biol Chem 1981;256:5921-5.
- [330] Cheriyan T, Schmid TM, Spector M. Presence and distribution of the lubri-cating protein, lubricin, in the meibomian gland in rabbits. Mol Vis 2011;17: 3055–61.
- [331] Morrison S, Sullivan DA, Sullivan BD, Sheardown H, Schmidt TA. Dose- dependent and synergistic effects of proteoglycan 4 on boundary lubrication at a human corneapolydimethylsiloxane biointerface. Eye Contact Lens 2012;38:27–35.
- [332] Samsom ML, Morrison S, Masala N, Sullivan BD, Sullivan DA, Sheardown H, et al. Characterization of full-length recombinant human Proteoglycan 4 as an ocular surface boundary lubricant. Exp Eye Res 2014;127:14–9.
- [333] Lambiase A, Sullivan BD, Schmidt TA, Sullivan DA, Jay G, Truitt ERI, et al. A twoweek, randomized, double-masked study to evaluate safety and efficacy of lubricin (150 µg/ml) eye drops versus sodium hyaluronate (HA) 0.18% eye drops (Vismed®) in patients with moderate dry eye disease. Ocul Surf 2017;15:77–87.
- [334] Doane MG. Interactions of eyelids and tears in corneal wetting and the dy- namics of the normal human eyeblink. Am J Ophthalmol 1980;89:507–16.
- [335] Cher I. Another way to think of tears: blood, sweat, and... "dacruon". Ocul Surf 2007;5:251-4.
- [336] Cher I. Fluids of the ocular surface: concepts, functions and physics. Clin Exp Ophthalmol 2012;40:634-43.
- [337] Dunn AC, Sawyer WG, Angelini TE. Gemini Interfaces in Aqueous Lubrication with Hydrogels. Tribol Lett 2014;54:59–66.
- [338] Pandit JC, Nagyova B, Bron AJ, Tiffany JM. Physical properties of stimulated and unstimulated tears. Exp Eye Res 1999;68:247–53.
- [339] Tiffany JM. The viscosity of human tears. Int Ophthalmol 1991;15:371-6.
- [340] Tiffany JM, Bron AJ, Mossa F, Dikstein S. Delivery of meibomian oil using the Clinical Meibometer. Adv Exp Med Biol 1998;438:333–8.
- [341] Donald C, Hamilton L, Doughty M. A quantitative assessment of the location and width of Marx's line along the marginal zone of the human eyelid. Optom Vis Sci 2003;80:564–72.
- [342] Korb DR, Herman JP, Greiner JV, Scaffidi RC, Finnemore VM, Exford JM, et al. Lid wiper epitheliopathy and dry eve symptoms. Eve Contact Lens 2005;31: 2–8.
- [343] Pult H, Riede-Pult BH, Murphy PJ. The relation between blinking and conjunctival folds and dry eve symptoms. Optom Vis Sci 2013;90:1034–9.
- [344] Korb DR, Greiner JV, Herman JP, Hebert E, Finnemore VM, Exford JM, et al. Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. CLAO J 2002;28:211–6.
- [345] Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Severe dry- eye syndrome following external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30:775–80.
- [346] Shiraishi A, Yamaguchi M, Ohashi Y. Prevalence of upper- and lower-lid- wiper epitheliopathy in contact lens wearers and non-wearers. Eye Contact Lens 2014;40:220–4.
- [347] Shaw AJ, Collins MJ, Davis BA, Carney LG. Eyelid pressure and contact with the ocular surface. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:1911–7.
- [348] Bron AJ, Argueso P, Irkec M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. Prog Retin Eye Res 2015;44:36–61.
- [349] Tseng SC. Concept and application of limbal stem cells. Eye (Lond) 1989;3(Pt 2):141-57.
- [350] Bandamwar KL, Papas EB, Garrett Q. Fluorescein staining and physiological state of corneal epithelial cells. Cont Lens Anterior Eye 2014;37:213–23.
- [351] Dundas M, Walker A, Woods RL. Clinical grading of corneal staining of non- contact lens wearers. Ophthalmic Physiol Opt 2001;21:30–5.
- [352] Norn MS. Vital staining of cornea and conjunctiva. Acta Ophthalmol (Copenh) 1962;40:389–401.
- [353] Korb DR, Korb JM. Corneal staining prior to contact lens wearing. J Am Optom Assoc 1970;41:228–32.
- [354] Korb DR, Herman JP. Corneal staining subsequent to sequential fluorescein instillations. J Am Optom Assoc 1979;50:361–7.
- [355] Josephson JE, Caffery BE. Corneal staining after instillation of topical anes- thetic (SSII). Invest Ophthalmol Vis Sci 1988;29:1096–9.
- [356] Caffery BE, Josephson JE. Corneal staining after sequential instillations of fluorescein over 30 days. Optom Vis Sci 1991;68:467–9.
- [357] Brautaset RL, Nilsson M, Leach N, Miller WL, Gire A, Quintero S, et al. Corneal and conjunctival epithelial staining in hydrogel contact lens wearers. Eye Contact Lens 2008;34:312–6.
- [358] Efron N. Response to re: putting vital stains in context. Clin Exp Optom 2013;96:511-2.

- [359] Lakkis C, Brennan NA. Bulbar conjunctival fluorescein staining in hydrogel contact lens wearers. CLAO J 1996;22:189–94.
- [360] Norn MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. Acta Ophthalmol (Copenh) 1969;47:865–80.
- [361] Soni PS, Horner DG, Ross J. Ocular response to lens care systems in adoles- cent soft contact lens wearers. Optom Vis Sci 1996;73:70–85.
- [362] Schwallie JD, Long Jr WD, McKenney CD. Day to day variations in ocular surface staining of the bulbar conjunctiva. Optom Vis Sci 1998;75:55–61.
- [363] Mokhtarzadeh M, Casey R, Glasgow BJ. Fluorescein punctate staining traced to superficial corneal epithelial cells by impression cytology and confocal microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:2127–35.
- [364] Morgan PB, Maldonado-Codina C. Corneal staining: do we really understand what we are seeing? Cont Lens Anterior Eye 2009;32:48–54.
- [365] Ward KW. Superficial punctate fluorescein staining of the ocular surface. Optom Vis Sci 2008;85:8–16.
- [366] Luensmann D, Moezzi A, Peterson RC, Woods C, Fonn D. Corneal staining and cell shedding during the development of solution-induced corneal staining. Optom Vis Sci 2012;89:868–74.
- [367] Zhou J, Begley CG, Wright A, Wilson G, Tokarski T. Characterization of cells collected from the normal human ocular surface by contact lens cytology. Cornea 2000;19:824–32.
- [368] Ren H, Wilson G. Apoptosis in the corneal epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37:1017–25.
- [369] Estil S, Primo EJ, Wilson G. Apoptosis in shed human corneal cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:3360–4.
- [370] Feenstra RP, Tseng SC. What is actually stained by rose bengal? Arch Oph- thalmol 1992;110:984–93.
- [371] Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. Ophthalmology 1992;99:605–17.
- [372] Wilson G, Ren H, Laurent J. Corneal epithelial fluorescein staining. J Am Optom Assoc 1995;66:435–41.
- [373] Kikkawa Y. Normal corneal staining with fluorescein. Exp Eye Res 1972;14: 13-20.
- [374] Bandamwar KL, Garrett Q, Papas EB. Mechanisms of superficial micro- punctate corneal staining with sodium fluorescein: the contribution of pooling. Cont Lens Anterior Eye 2012;35:81–4.
- [375] Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. Ophthalmology 1998;105: 1485–8.
- [376] Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. Arch Ophthalmol 1995;113: 1266–70.
- [377] Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. J Fr Ophtalmol 2007;30:239–46.
- [378] De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. Exp Eve Res 2006;83:526–35.
- [379] Baudouin C. The pathology of dry eye. Surv Ophthalmol 2001;45(Suppl 2): S211-20.
- [380] Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:124–9.
- [381] Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint Jean M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:1356–63.
- [382] Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial prolif- eration in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. Arch Ophthalmol 2002;120:330–7.
- [383] Argueso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43:1004–11.
- [384] Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC protein in human tears. Cornea 2001;20:873–7.
- [385] Baudouin C, Messmer EM, AragonaJ P, Geerling G, Akova YA, Benitez-Del- Castillo J, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. Br J Ophthalmol 2016;100:300–6.
- [386] Abreau K, Callan C, Kottaiyan R, Zhang A, Yoon G, Aquavella JV, et al. Tem-peratures of the Ocular Surface, Lid, and Periorbital Regions of Sjogren's, Evaporative, and Aqueous-Deficient Dry Eyes Relative to Normals. Ocul Surf 2016;14:64–73.
- [387] De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hy- peresthesia to mechanical air jet stimulation. Am J Ophthalmol 2004;137: 109–15.
- [388] Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear function index. A new measure of dry eye. Arch Ophthalmol 1995;113:84–8.
- [389] Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borras F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:2341–5.

- [390] Villani E, Magnani F, Viola F, Santaniello A, Scorza R, Nucci P, et al. In vivo confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye. Optom Vis Sci 2013;90:576–86.
- [391] Begley C, Simpson T, Liu H, Salvo E, Wu Z, Bradley A, et al. Quantitative analysis of tear film fluorescence and discomfort during tear film instability and thinning. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:2645–53.
- [392] Vehof J, Sillevis Smitt-Kamminga N, Kozareva D, Nibourg SA, Hammond CJ. Clinical Characteristics of Dry Eye Patients With Chronic Pain Syndromes. Am J Ophthalmol 2016;162:59 e2–65 e2.
- [393] Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, Chodosh J, Holland EJ, De Paiva CS, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter com- parison 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.
- [394] Hirata H, Rosenblatt MI. Hyperosmolar tears enhance cooling sensitivity of the corneal nerves in rats: possible neural basis for cold-induced dry eye pain. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:5821–33.
- [395] Madrid R, de la Pena E, Donovan-Rodriguez T, Belmonte C, Viana F. Variable threshold of trigeminal cold-thermosensitive neurons is determined by a balance between TRPM8 and Kv1 potassium channels. J Neurosci 2009;29: 3120–31.
- [396] Chen L, Li J, Guo T, Ghosh S, Koh SK, Tian D, et al. Global Metabonomic and Proteomic Analysis of Human Conjunctival Epithelial Cells (IOBA-NHC) in Response to Hyperosmotic Stress. J Proteom Res 2015;14:3982–95.
- [397] Tabery HM. Dual appearance of fluorescein staining in vivo of diseased hu-man corneal epithelium. A non-contact photomicrographic study. Br J Ophthalmol 1992;76:43–4.
- [398] Tabery HM. Micropunctate fluorescein staining of the human corneal sur-face: microerosions or cystic spaces? A non-contact photomicrographic in vivo study. Acta Ophthalmol Scand 1997;75:134–6.
- [399] Watanabe H, Fabricant M, Tisdale AS, Spurr-Michaud SJ, Lindberg K, Gipson IK. Human corneal and conjunctival epithelia produce a mucin-like glycoprotein for the apical surface. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36: 337–44.
- [400] Danjo Y, Watanabe H, Tisdale AS, George M, Tsumura T, Abelson MB, et al. Alteration of mucin in human conjunctival epithelia in dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998;39:2602–9.
- [401] Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K, Monroy D, Felix C, Reis BL. Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. Ophthalmology 1997;104:223–35.
- [402] Glasgow BJ, Gasymov OK, Casey RC. Exfoliative epitheliopathy of bullous keratopathy with breaches in the MUC16 Glycocalyx. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:4060–4.
- [403] Komuro A, Yokoi N, Fukuoka H, Kinoshita S. Evaluation of Galection-3 expression in rose bengal-stained conjunctival epithelium. Invest Oph- thalmol Vis Sci 2012;53:3994.
- [404] Williams KK, Watsky MA. Bicarbonate promotes dye coupling in the epithelium and endothelium of the rabbit cornea. Curr Eye Res 2004;28: 109–20.
- [405] McMonnies CW. An examination of the relationship between ocular surface tear osmolarity compartments and epitheliopathy. Ocul Surf 2015;13: 110–7.
- [406] Abelson MB, Holly FJ. A tentative mechanism for inferior punctate keratop- athy. Am J Ophthalmol 1977;83:866–9.
- [407] Collin SP, Collin HB. The corneal epithelial surface in the eyes of vertebrates: environmental and evolutionary influences on structure and function. J Morphol 2006;267:273–91.
- [408] Cruz AA, Garcia DM, Pinto CT, Cechetti SP. Spontaneous eyeblink activity. Ocul Surf 2011;9:29–41.
- [409] Himebaugh NL, Begley CG, Bradley A, Wilkinson JA. Blinking and tear break- up during four visual tasks. Optom Vis Sci 2009;86:E106–14.
- [410] Ousler 3rd GW, Abelson MB, Johnston PR, Rodriguez J, Lane K, Smith LM. Blink patterns and lid-contact times in dry-eye and normal subjects. Clin Ophthalmol 2014;8:869–74.
- [411] Zubkov VS, Breward CJ, Gaffney EA. Meniscal tear film fluid dynamics near Marx's line. Bull Math Biol 2013;75:1524–43.
- [412] Chen AL, Riley DE, King SA, Joshi AC, Serra A, Liao K, et al. The disturbance of gaze in progressive supranuclear palsy: implications for pathogenesis. Front Neurol 2010;1:147.
- [413] Richardson C, Smith T, Schaefer A, Turnbull D, Griffiths P. Ocular motility findings in chronic progressive external ophthalmoplegia. Eye (Lond) 2005;19:258–63.
- [414] Fells P. Management of dysthyroid eye disease. Br J Ophthalmol 1991;75: 245-6.
- [415] Tanioka H, Yokoi N, Komuro A, Shimamoto T, Kawasaki S, Matsuda A, et al. Investation of the corneal filament in filamentary keratitis. Invest Oph- thalmol Vis Sci 2009;50:3696–702.
- [416] Hamilton W, Wood TO. Filamentary keratitis. Am J Ophthalmol 1982;93: 466-9.

- [417] Theodore FH. Superior limbic keratoconjunctivitis. Eye Ear Nose Throat Mon 1963;42:25–8.
- [418] Nelson JD. Superior limbic keratoconjunctivitis (SLK). Eye (Lond) 1989;3(Pt 2):180-9.
- [419] Tenzel RR. Comments on superior limbic filamentous keratitis: II. Arch Ophthalmol 1968;79:508.
- [420] Yokoi N. Tear dynamics and dry eye. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 2004;108: 275-6.
- [421] Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S. Surgery of the conjunctiva. Dev Ophthalmol 2008;41:138–58.
- [422] Yokoi N, Komuro A, Maruyama K, Tsuzuki M, Miyajima S, Kinoshita S. New surgical treatment for superior limbic keratoconjunctivitis and its association with conjunctivochalasis. Am J Ophthalmol 2003;135:303–8.
- [423] Stephens DN, McNamara NA. Altered Mucin and Glycoprotein Expression in Dry Eye Disease. Optom Vis Sci 2015;92:931–8.
- [424] Watanabe H, Maeda N, Kiritoshi A, Hamano T, Shimomura Y, Tano Y. Expression of a mucin-like glycoprotein produced by ocular surface epithelium in normal and keratinized cells. Am J Ophthalmol 1997;124: 751–7.
- [425] Shimazaki-Den S, Dogru M, Higa K, Shimazaki J. Symptoms, visual function, and mucin expression of eyes with tear film instability. Cornea 2013;32: 1211–8.
- [426] Jones DT, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC. Alterations of ocular surface gene expression in Sjogren's syndrome. Adv Exp Med Biol 1998;438:533–6.
- [427] Corrales RM, de Paiva CS, Li DQ, Farley WJ, Henriksson JT, Bergmanson JP, et al. Entrapment of conjunctival goblet cells by desiccation-induced corni- fication. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:3492–9.
- [428] Hayashi Y, Kao WW, Kohno N, Nishihara-Hayashi M, Shiraishi A, Uno T, et al. Expression patterns of sialylated epitope recognized by KL-6 monoclonal antibody in ocular surface epithelium of normals and dry eye patients. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:2212–7.
- [429] Caffery B, Joyce E, Heynen ML, Jones L, Ritter 3rd R, Gamache DA, et al.
- MUC16 expression in Sjogren's syndrome, KCS, and control subjects. Mol Vis 2008;14:2547-55.
- [430] Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Senchyna M, Ritter 3rd R, Schaumberg D. Comparison of mucin levels at the ocular surface of postmenopausal women with and without a history of dry eye. Cornea 2011;30:1346–52.
- [431] Srinivasan S, Heynen ML, Martell E, Ritter 3rd R, Jones L, Senchyna M. Quantification of MUCIN 1, cell surface associated and MUCIN16, cell surface associated proteins in tears and conjunctival epithelial cells collected from postmenopausal women. Mol Vis 2013;19:970–9.
- [432] Garcher C, Bron A, Baudouin C, Bildstein L, Bara JCA. 19-9 ELISA test: a new method for studying mucus changes in tears. Br J Ophthalmol 1998;82: 88–90.
- [433] Argueso P, Tisdale A, Mandel U, Letko E, Foster CS, Gipson IK. The cell-layer-and celltype-specific distribution of GalNAc-transferases in the ocular sur- face epithelia is altered during keratinization. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:86–92.
- [434] Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. Invest Ophthalmol 1975;14:299–302.
- [435] Kinoshita S, Kiorpes TC, Friend J, Thoft RA. Goblet cell density in ocular surface disease. A better indicator than tear mucin. Arch Ophthalmol 1983;101:1284–7.
- [436] Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. Arch Ophthalmol 1984;102:1049–51.
- [437] Blodi BA, Byrne KA, Tabbara KF. Goblet cell population among patients with inactive trachoma. Int Ophthalmol 1988;12:41-5.
- [438] Albietz J, Sanfilippo P, Troutbeck R, Lenton LM. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. Optom Vis Sci 2003;80: 420–30.
- [439] Murube J, Rivas L. Impression cytology on conjunctiva and cornea in dry eye patients establishes a correlation between squamous metaplasia and dry eye clinical severity. Eur J Ophthalmol 2003;13:115–27.
- [440] Zhang BG, Du T, Zang MD, Chang Q, Fan ZY, Li JF, et al. Androgen receptor promotes gastric cancer cell migration and invasion via AKT-phosphoryla- tion dependent upregulation of matrix metalloproteinase 9. Oncotarget 2014;5:10584–95.
- [441] Pflugfelder SC, Stern ME. Mucosal environmental sensors in the pathogen- esis of dry eye. Expert Rev Clin Immunol 2014;10:1137–40.
- [442] Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Yokoi N, Komuro A, et al. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. Am J Ophthalmol 2014;157:294–300.
- [443] Versura P, Maltarello MC, Cellini M, Caramazza R, Laschi R. Detection of mucus glycoconjugates in human conjunctiva by using the lectin-colloidal gold technique in TEM. II. A quantitative study in dry-eye patients. Acta Ophthalmol (Copenh) 1986;64:451–5.

- [444] Tapaszto B, Veres A, Kosina-Hagyo K, Somfai GM, Nemeth J. OCT Imaging of lidparallel conjunctival folds in soft contact lens wearers. Optom Vis Sci 2011;88:1206–13.
- [445] Nemeth J, Fodor E, Lang Z, Kosina-Hagyo K, Berta A, Komar T, et al. Lid- parallel conjunctival folds (LIPCOF) and dry eye: a multicentre study. Br J Ophthalmol 2012;96:1380–5.
- [446] Meller D, Tseng SC. Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology. Surv Ophthalmol 1998;43:225–32.
- [447] Watanabe A, Yokoi N, Kinoshita S, Hino Y, Tsuchihashi Y. Clinicopathologic study of conjunctivochalasis. Cornea 2004;23:294–8.
- [448] Murube J. Characteristics and etiology of conjunctivochalasis: historical perspective. Ocul Surf 2005;3:7–14.
- [449] Pult H, Riede-Pult BH. Impact of conjunctival folds on central tear meniscus height. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:1459–66.
- [450] Norn M. Meibomian orifices and Marx's line. Studied by triple vital staining. Acta Ophthalmol (Copenh) 1985;63:698–700.
- [451] Bron AJ, Yokoi N, Gaffney EA, Tiffany JM. A solute gradient in the tear meniscus. II. Implications for lid margin disease, including meibomian gland dysfunction. Ocul Surf 2011;9:92–7.
- [452] Korb DR, Blackie CA. Debridement-scaling: a new procedure that increases Meibomian gland function and reduces dry eye symptoms. Cornea 2013;32: 1554–7.
- [453] Li S, Gallup M, Chen YT, McNamara NA. Molecular mechanism of proin-flammatory cytokine-mediated squamous metaplasia in human corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:2466–75.
- [454] Yamaguchi M, Kutsuna M, Uno T, Zheng X, Kodama T, Ohashi Y. Marx line: fluorescein staining line on the inner lid as indicator of meibomian gland function. Am J Ophthalmol 2006;141:669–75.
- [455] Rottach KG, Das VE, Wohlgemuth W, Zivotofsky AZ, Leigh RJ. Properties of horizontal saccades accompanied by blinks. J Neurophysiol 1998;79: 2895–902.
- [456] de Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, Pitcher III JD, Fang B, Zheng X, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. Mucosal Immunol 2009;2:243–53.
- [457] Streilein JW. Ocular immune privilege: the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation. J Leukoc Biol 2003;74:179–85.
- [458] Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. Am J Ophthalmol 2009;147:198–205. e191.
- [459] Jensen OL, Gluud BS, Birgens HS. The concentration of lactoferrin in tears of normals and of diabetics. Acta Ophthalmol(Copenh) 1986;64:83–7.
- [460] Vinding T, Eriksen JS, Nielsen NV. The concentration of lysozyme and secretory IgA in tears from healthy persons with and without contact lens use. Acta Ophthalmol(Copenh) 1987;65:23–6.
- [461] Zhou L, Huang LQ, Beuerman RW, Grigg ME, Li SF, Chew FT, et al. Proteomic analysis of human tears: defensin expression after ocular surface surgery. J Proteom Res 2004;3:410–6.
- [462] Ueta M. Innate immunity of the ocular surface and ocular surface inflam- matory disorders. Cornea 2008;27(Suppl 1):S31-40.
- [463] Simmons KT, Xiao Y, Pflugfelder SC, de Paiva CS. Inflammatory Response to Lipopolysaccharide on the Ocular Surface in a Murine Dry Eye Model. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016;57:2443–51.
- [464] Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. Nature 1990;346: 425-34.
- [465] Narayanan S, Corrales RM, Farley W, McDermott AM, Pflugfelder SC. Inter- leukin-1 receptor-1-deficient mice show attenuated production of ocular surface inflammatory cytokines in experimental dry eye. Cornea 2008;27: 811–7.
- [466] Yoon KC, Jeong IY, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. Cornea 2007;26: 431–7.
- [467] Yoon KC, Park CS, You IC, Choi HJ, Lee KH, Im SK, et al. Expression of CXCL9, -10, -11, and CXCR3 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:643–50.
- [468] Choi W, Li Z, Oh HJ, Im SK, Lee SH, Park SH, et al. Expression of CCR5 and its ligands CCL3, -4, and -5 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye disease. Curr Eye Res 2012;37:12–7.
- [469] Carreno E, Enriquez-de-Salamanca A, Teson M, Garcia-Vazquez C, Stern ME, Whitcup SM, et al. Cytokine and chemokine levels in tears from healthy subjects. Acta Ophthalmol 2010;88:e250–258.
- [470] Zlotnick A, Mitchell RS, Brenner SL. recA protein filaments bind two mole-cules of single-stranded DNA with off rates regulated by nucleotide cofactor. J Biol Chem 1990;265:17050–4.
- [471] Pisella PJ, Brignole F, Debbasch C, Lozato PA, Creuzot-Garcher C, Bara J, et al. Flow cytometric analysis of conjunctival epithelium in ocular rosacea and keratoconjunctivitis sicca. Ophthalmology 2000;107:1841–9.
- [472] Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, Shojaei A, Haque R. Lifitegrast, a novel integrin

antagonist for treatment of dry eye disease. Ocul Surf 2016;14: 207-15.

- [473] https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ ucm510720.htm.
- [474] Gao Y, Min K, Zhang Y, Su J, Greenwood M, Gronert K. Female-specific downregulation of tissue polymorphonuclear neutrophils drives impaired regulatory T cell and amplified effector T cell responses in autoimmune dry eye disease. J Immunol 2015;195:3086–99.
- [475] Coursey TG, Bohat R, Barbosa FL, Pflugfelder SC, de Paiva CS. Desiccating stressinduced chemokine expression in the epithelium is dependent on upregulation of NKG2D/RAE-1 and release of IFN-gamma in experimental dry eye. J Immunol 2014;193:5264–72.
- [476] Zhang X, Volpe EA, Gandhi NB, Schaumburg CS, Siemasko KF, Pangelinan SB, et al. NK cells promote Th-17 mediated corneal barrier disruption in dry eye. PLoS One 2012;7. e36822.
- [477] Chen Q, Zhang X, Cui L, Huang Q, Chen W, Ma H, et al. Upper and lower tear menisci in Sjogren's syndrome dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52: 9373–8.
- [478] De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, Rahman HT, Chang VY, Farley WJ, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferongamma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48: 2553–60.
- [479] Schaumburg CS, Siemasko KF, De Paiva CS, Wheeler LA, Niederkorn JY, Pflugfelder SC, et al. Ocular surface APCs are necessary for autoreactive T cell-mediated experimental autoimmune lacrimal keratoconjunctivitis. J Immunol 2011;187:3653–62.
- [480] You IC, Coursey TG, Bian F, Barbosa FL, de Paiva CS, Pflugfelder SC. Macro- phage phenotype in the ocular surface of experimental murine dry eye disease. Arch Immunol Ther Exp Warsz 2015;63:299–304.
- [481] Bialasiewicz AA, Schaudig U, Ma JX, Vieth S, Richard G. Alpha/beta- and gamma/delta-T-cell-receptor-positive lymphocytes in healthy and inflamed human conjunctiva. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1996;234:467–71.
- [482] Stern ME, Schaumburg CS, Siemasko KF, Gao J, Wheeler LA, Grupe DA, et al. Autoantibodies contribute to the immunopathogenesis of experimental dry eye disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:2062–75.
- [483] Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. Arch Ophthalmol 2000;118:1489–96.
- [484] Bacman S, Berra A, Sterin-Borda L, Borda E. Muscarinic acetylcholine re- ceptor antibodies as a new marker of dry eye Sjögren's syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:321–7.
- [485] Takada K, Takiguchi M, Konno A, Inaba M. Autoimmunity against a tissue kallikrein in IQI/Jic Mice: a model for Sjogren's syndrome. J Biol Chem 2005;280:3982–8.
- [486] Jiang G, Ke Y, Sun D, Li H, Ihnen M, Jumblatt MM, et al. A new model of experimental autoimmune keratoconjunctivitis sicca (KCS) induced in Lewis rat by the autoantigen Klk1b22. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50: 2245–54.
- [487] Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, De Paiva CS, Corrales RM, Gao J, et al. Desiccating stress induces T cell-mediated Sjogren's Syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. J Immunol 2006;176:3950–7.
- [488] Stern ME, Gao J, Schwalb TA, Ngo M, Tieu DD, Chan CC, et al. Conjunctival T- cell subpopulations in Sjogren's and non-Sjogren's patients with dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43:2609–14.
- [489] Herretes S, Ross DB, Duffort S, Barreras H, Tan Y, Murillo JC, et al. Recruit-ment of Donor T Cells to the Eyes during Ocular GVHD in Recipients of MHC- Matched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants. Invest Oph- thalmol Vis Sci 56, 2015, 2348–2357.
- [490] Siebelmann S, Gehlsen U, Huttmann G, Koop N, Bolke T, Gebert A, et al. Development, alteration and real time dynamics of conjunctiva-associated lymphoid tissue. PLoS One 2013;8: e82355.
- [491] Knop E, Knop N. Influence of the eye-associated lymphoid tissue (EALT) on inflammatory ocular surface disease. Ocul Surf 2005;3:S180-6.
- [492] Steven P, Rupp J, Huttmann G, Koop N, Lensing C, Laqua H, et al. Experi- mental induction and three-dimensional two-photon imaging of conjunc- tiva-associated lymphoid tissue. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:1512–7.
- [493] Steven P, Gebert A. Conjunctiva-associated lymphoid tissue current knowledge, animal models and experimental prospects. Ophthalmic Res 2009;42:2–8.
- [494] Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. Am J Ophthalmol 1982;94:383–7.
- [495] Obata H, Horiuchi H, Miyata K, Tsuru T, Machinami R. Histopathological study of the meibomian glands in 72 autopsy cases. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1994;98:765–71.
- [496] Sahin A, Kam WR, Rahimi Darabad R, Liu Y, Sullivan DA. Influence of lipopolysaccharide on proinflammatory gene expression in human corneal, conjunctival and meibomian gland epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017. ARVO abstract #3946.

[523]

- [497] Meyaard L. The inhibitory collagen receptor LAIR-1 (CD305). J Leukoc Biol 2008;83:799-803.
- [498] Omiya R, Tsushima F, Narazaki H, Sakoda Y, Kuramasu A, Kim Y, et al. Leu- cocyteassociated immunoglobulin-like receptor-1 is an inhibitory regulator of contact hypersensitivity. Immunology 2009;128:543–55.
- [499] Qu XD, Lehrer RI. Secretory phospholipase A2 is the principal bactericide for staphylococci and other gram-positive bacteria in human tears. Infect Immun 1998;66:2791–7.
- [500] Hieshima K, Ohtani H, Shibano M, Izawa D, Nakayama T, Kawasaki Y, et al. CCL28 has dual roles in mucosal immunity as a chemokine with broad- spectrum antimicrobial activity. J Immunol 2003;170:1452–61.
- [501] Davis RSK, Sullivan DA, Liu Y. Inhibitory effect of human meibomian gland epithelial cells on the growth rate of Pseudomonas aeruginosa. (abstract). Invest Ophthalmol Vis Sci 2016. ARVO Abstract #5705.
- [502] Perera C, McNeil HP, Geczy CL. S100 Calgranulins in inflammatory arthritis. Immunol Cell Biol 2010;88:41–9.
- [503] Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD, Sorenson BS, Khammanivong A, Ross KF, et al. Anti-infective protective properties of S100 calgranulins. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem 2009;8:290–305.
- [504] Champaiboon C, Sappington KJ, Guenther BD, Ross KF, Herzberg MC. Cal- protectin S100A9 calcium-binding loops I and II are essential for keratino- cyte resistance to bacterial invasion. J Biol Chem 2009;284:7078–90.
- [505] Liu S, Richards SM, Lo K, Hatton M, Fay A, Sullivan DA. Changes in gene expression in human meibomian gland dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:2727–40.
- [506] Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:1930–7.
- [507] Schrader S, Mircheff AK, Geerling G. Animal models of dry eye. In: Geerling G, Brewitt H, editors. Surgery for the Dry eye. Freiburg: Karger; 2008. p. 298–312.
- [508] Dursun D, Wang M, Monroy D, Li DQ, Lokeshwar BL, Stern ME, et al. A mouse model of keratoconjunctivitis sicca. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43: 632–8.
- [509] Barabino S, Shen L, Chen L, Rashid S, Rolando M, Dana MR. The controlledenvironment chamber: a new mouse model of dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:2766–71.
- [510] Chen W, Zhang X, Zhang J, Chen J, Wang S, Wang Q, et al. A murine model of dry eye induced by an intelligently controlled environmental system. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:1386–91.
- [511] Lee HS, Chauhan SK, Okanobo A, Nallasamy N, Dana R. Therapeutic efficacy of topical epigallocatechin gallate in murine dry eye. Cornea 2011;30:1465–72.
- [512] Goyal S, Chauhan SK, Dana R. Blockade of prolymphangiogenic vascular endothelial growth factor C in dry eye disease. Arch Ophthalmol 2012;130: 84–9.
- [513] Sadrai Z, Stevenson W, Okanobo A, Chen Y, Dohlman TH, Hua J, et al. PDE4 inhibition suppresses IL-17-associated immunity in dry eye disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:3584–91.
- [514] de Paiva CS, Schwartz CE, Gjorstrup P, Pflugfelder SC. Resolvin E1 (RX-10001) reduces corneal epithelial barrier disruption and protects against goblet cell loss in a murine model of dry eye. Cornea 2012;31:1299–303.
- [515] Krauss AH, Corrales RM, Pelegrino FS, Tukler-Henriksson J, Pflugfelder SC, de Paiva CS. Improvement of Outcome Measures of Dry Eye by a Novel Integrin Antagonist in the Murine Desiccating Stress Model. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:5888–95.
- [516] De Paiva CS, Yoon KC, Pangelinan SB, Pham S, Puthenparambil LM, Chuang EY, et al. Cleavage of functional IL-2 receptor alpha chain (CD25) from murine corneal and conjunctival epithelia by MMP-9. J Inflamm (Lond) 2009;6:31.
- [517] Corrales RM, Stern ME, De Paiva CS, Welch J, Li DQ, Pflugfelder SC. Desic- cating stress stimulates expression of matrix metalloproteinases by the corneal epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:3293–302.
- [518] Coursey TG, Tukler Henriksson J, Chen M, de Paiva CS, Pflugfelder SC. IFN-γ induced unfolded Protein Response in Conjunctival Goblet Cells as Cause of Mucin Deficiency in Sjögren's Syndrome. Am J Pathol 2016;186:1547–58.
- [519] Pflugfelder SC, Farley W, Luo L, Chen LZ, de Paiva CS, Olmos LC, et al. Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye. Am J Pathol 2005;166:61–71.
- [520] de Paiva CS, Pangelinan SB, Chang E, Yoon KC, Farley WJ, Li DQ, et al. Essential role for c-Jun N-terminal kinase 2 in corneal epithelial response to desiccating stress. Arch Ophthalmol 2009;127:1625-31.
- [521] Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. Arch Ophthalmol 2012;130:90–100.
- [522] Chen Y, Chauhan SK, Saban DR, Sadrai Z, Okanobo A, Dana R. Interferon- gamma-

te- lymphangiogenic function for Th17/IL-17. Blood 2011;118:4630-4.

[524] Goyal S, Chauhan SK, El Annan J, Nallasamy N, Zhang Q, Dana R. Evidence of corneal lymphangiogenesis in dry eye disease: a potential link to adaptive immunity? Arch Ophthalmol 2010;128:819–24.

secreting NK cells promote induction of dry eye disease. J Leukoc Biol 2011;89:965-72.

Chauhan SK, Jin Y, Goyal S, Lee HS, Fuchsluger TA, Lee HK, et al. A novel pro-

- [525] El Annan J, Chauhan SK, Ecoiffier T, Zhang Q, Saban DR, Dana R. Character- ization of effector T cells in dry eye disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:3802–7.
- [526] Chauhan SK, Dana R. Role of Th17 cells in the immunopathogenesis of dry eye disease. Mucosal Immunol 2009;2:375–6.
- [527] Coursey TG, Gandhi NB, Volpe EA, Pflugfelder SC, de Paiva CS. Chemokine receptors CCR6 and CXCR3 are necessary for CD4(+) T cell mediated ocular surface disease in experimental dry eye disease. PLoS One 2013;8. e78508.
- [528] Dohlman TH, Chauhan SK, Kodati S, Hua J, Chen Y, Omoto M, et al. The CCR6/ CCL20 axis mediates Th17 cell migration to the ocular surface in dry eye disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:4081–91.
- [529] Chauhan SK, El AJ, Ecoiffier T, Goyal S, Zhang Q, Saban DR, et al. Autoim-munity in dry eye is due to resistance of Th17 to Treg suppression. J Immunol 2009;182:1247–52.
- [530] Zhang X, Chen W, De Paiva CS, Corrales RM, Volpe EA, McClellan AJ, et al. Interferongamma exacerbates dry eye-induced apoptosis in conjunctiva through dual apoptotic pathways. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52: 6279–85.
- [531] Yoon KC, De Paiva CS, Qi H, Chen Z, Farley WJ, Li DQ, et al. Expression of Th-1 chemokines and chemokine receptors on the ocular surface of C57BL/6 mice: effects of desiccating stress. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48:2561–9.
- [532] Pflugfelder SC, De Paiva CS, Moore QL, Volpe EA, Li DQ, Gumus K, et al. Aqueous tear deficiency increases conjunctival interferon-gamma (IFN- gamma) expression and goblet cell loss. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56: 7545–50.
- [533] Niederkorn JY, Stevens C, Mellon J, Mayhew E. CD4+ T-cell-independent rejection of corneal allografts. Transplantation 2006;81:1171–8.
- [534] Rodriguez-Pinto D, Moreno J. B cells can prime naive CD4+ T cells in vivo in the absence of other professional antigen-presenting cells in a CD154-CD40- dependent manner. Eur J Immunol 2005;35:1097–105.
- [535] Dursun D, Wang M, Monroy D, Li DQ, Lokeshwar BL, Stern M, et al. Experi- mentally induced dry eye produces ocular surface inflammation and epithelial disease. Adv Exp Med Biol 2002;506:647–55.
- [536] Pelegrino FS, Volpe EA, Gandhi NB, Li DQ, Pflugfelder SC, de Paiva CS. Deletion of interferon-gamma delays onset and severity of dacryoadenitis in CD25KO mice. Arthritis Res Ther 2012;14. R234.
- [537] Chen Y, Chauhan SK, Lee HS, Stevenson W, Schaumburg CS, Sadrai Z, et al. Effect of desiccating environmental stress versus systemic muscarinic AChR blockade on dry eye immunopathogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:2457–64.
- [538] Gallowitsch-Puerta M, Pavlov VA. Neuro-immune interactions via the cholinergic antiinflammatory pathway. Life Sci 2007;80:2325–9.
- [539] Mitchelson F. Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on ocular function. Handb Exp Pharmacol 2012:263–98.
- [540] Toshida H, Beuerman RW. Effects of preganglionic parasympathetic dener- vation on the rabbit lacrimation. Adv Exp Med Biol 2002;506(Pt A):225–9.
- [541] Chen Y, Zhang X, Yang L, Li M, Li B, Wang W, et al. Decreased PPAR-gamma expression in the conjunctiva and increased expression of TNF-alpha and IL- 1beta in the conjunctiva and tear fluid of dry eye mice. Mol Med Rep 2014;9: 2015–23.
- [542] Chen Y, Chauhan SK, Lee HS, Saban DR, Dana R. Chronic dry eye disease is principally mediated by effector memory Th17 cells. Mucosal Immunol 2014;7:38–45.
- [543] Choi W, Lian C, Ying L, Kim GE, You IC, Park SH, et al. Expression of Lipid Peroxidation Markers in the Tear Film and Ocular Surface of Patients with Non-Sjogren Syndrome: Potential Biomarkers for Dry Eye Disease. Curr Eye Res 2016:1–7.
- [544] Blackie CA, Korb DR. A novel lid seal evaluation: the Korb-Blackie light test. Eye Contact Lens 2015;41:98–100.
- [545] McClellan AJ, Volpe EA, Zhang X, Darlington GJ, Li DQ, Pflugfelder SC, et al. Ocular surface disease and dacryoadenitis in aging C57BL/6 mice. Am J Pathol 2014;184:631–43.
- [546] Seok J, Warren HS, Cuenca AG, Mindrinos MN, Baker HV, Xu W, et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110:3507–12.
- [547] Shoda LK, Young DL, Ramanujan S, Whiting CC, Atkinson MA, Bluestone JA, et al. A comprehensive review of interventions in the NOD mouse and im- plications for translation. Immunity 2005;23:115–26.
- [548] Takao K, Miyakawa T. Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases. Proc Natl Acad Sci US A 2015;112:1167–72.
- [549] Chao W, Belmonte C, Benitez Del Castillo JM, Bron AJ, Dua HS, Nichols KK, et al.

Report of the Inaugural Meeting of the TFOS  $i^2$  = initiating innovation Series: Targeting the Unmet Need for Dry Eye Treatment. Ocul Surf 2016;14: 264–316.

- [550] Sosne G, Kim C, Kleinman HK. Thymosin beta4 significantly reduces the signs of dryness in a murine controlled adverse environment model of experi- mental dry eye. Expert Opin Biol Ther 2015;15(Suppl 1):S155-61.
- [551] Lekhanont K, Park CY, Smith JA, Combs JC, Preechawat P, Suwan-Apichon O, et al. Effects of topical anti-inflammatory agents in a botulinum toxin B- induced mouse model of keratoconjunctivitis sicca. J Ocul Pharmacol Ther 2007 Feb;23(1):27-34.
- [552] Shay T, Lederer JA, Benoist C. Genomic responses to inflammation in mouse models mimic humans: we concur, apples to oranges comparisons won't do. Proc Natl Acad Sci U S A 2015;112. E346.
- [553] Ariga H, Edwards J, Sullivan DA. Androgen control of autoimmune expression in lacrimal glands of MRL/Mp-lpr/lpr mice. Clin Immunol Immunopa- thol 1989;53:499–508.
- [554] Vendramini AC, Soo C, Sullivan DA. Testosterone-induced suppression of autoimmune disease in lacrimal tissue of a mouse model (NZB/NZW F1) of Sjogren's syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991;32:3002–6.
- [555] Toda I, Wickham LA, Sullivan DA. Gender and androgen treatment influence the expression of proto-oncogenes and apoptotic factors in lacrimal and salivary tissues of MRL/lpr mice. Clin Immunol Immunopathol 1998;86: 59–71.
- [556] Toda I, Sullivan BD, Rocha EM, Da Silveira LA, Wickham LA, Sullivan DA. Impact of gender on exocrine gland inflammation in mouse models of Sjogren's syndrome. Exp Eye Res 1999;69:355–66.
- [557] Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. Arch Ophthalmol 2009;127:763–8.
- [558] Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Carter D, Pouyeh B, et al. Prevalence and risk factors of dry eye syndrome in a United States veterans affairs popula- tion. Am J Ophthalmol 2011;152:377 e2–84 e2.
- [559] Guillon M, Maissa C. Tear film evaporation-effect of age and gender. Cont Lens Anterior Eye 2010;33:171–5.
- [560] Guo B, Lu P, Chen X, Zhang W, Chen R. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China: the Henan eye study. Ophthalmic Epidemiol 2010;17:234–41.
- [561] Gupta N, Prasad I, Jain R, D'Souza P. Estimating the prevalence of dry eye among Indian patients attending a tertiary ophthalmology clinic. Ann Trop Med Parasitol 2010;104:247–55.
- [562] Bian F, Barbosa FL, Corrales RM, Pelegrino FS, Volpe EA, Pflugfelder SC, et al. Altered balance of interleukin-13/interferon-gamma contributes to lacrimal gland destruction and secretory dysfunction in CD25 knockout model of Sjogren's syndrome. Arthritis Res Ther 2015;17:53.
- [563] Turpie B, Yoshimura T, Gulati A, Rios JD, Dartt DA, Masli S. Sjogren's syn- drome-like ocular surface disease in thrombospondin-1 deficient mice. Am J Pathol 2009;175:1136–47.
- [564] Coursey TG, Bian F, Pflugfelder SC, De Paiva CS. Spontaneous lacrimal keratoconjunctivitis in aged NOD.B10.H2b mice is accompanied by dysfunctional T regulatory cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:334.
- [565] Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's In- ternational Collaborative Clinical Alliance cohort. Arthritis Care Res Hob 2012;64:475–87.
- [566] Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. Am J Ophthalmol 2003;136:318–26.
- [567] Uchino M, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, Takebayashi T, et al. Japan Ministry of Health study on prevalence of dry eye disease among Japanese high school students. Am J Ophthalmol 2008;146:925 e2–9 e2.
- [568] Hunger RE, Carnaud C, Vogt I, Mueller C. Male gonadal environment para- doxically promotes dacryoadenitis in nonobese diabetic mice. J Clin Invest 1998;101:1300–9.
- [569] Toda I, Sullivan BD, Wickham LA, Sullivan DA. Gender- and androgen-related influence on the expression of proto-oncogene and apoptotic factor mRNAs in lacrimal glands of autoimmune and non-autoimmune mice. J Steroid Biochem Mol Biol 1999;71:49–61.
- [570] Darabad RR, Richards SM, Sullivan DA. Sex and androgen effects on gene expression in autoimmune lacrimal glands. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010. ARVO abstract #4177.
- [571] Brito-Zeron P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, et al. Early diagnosis of primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. Expert Rev Clin Immunol 2016;12:137–56.
- [572] Jabs DA, Lee B, Whittum-Hudson JA, Prendergast RA. Th1 versus Th2 immune responses in autoimmune lacrimal gland disease in MRL/Mp mice. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:826-31.
- [573] Van Blokland SC, Versnel MA. Pathogenesis of Sjogren's syndrome: charac- teristics of Translated into French by Allergan

different mouse models for autoimmune exocrinopathy. Clin Immunol 2002;103:111-24.

- [574] Jabs DA, Prendergast RA. Autoimmune ocular disease in MRL/Mp-lpr/lpr mice is suppressed by anti-CD4 antibody. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991;32: 2718–22.
- [575] Jie G, Jiang Q, Rui Z, Yifei Y. Expression of interleukin-17 in autoimmune dacryoadenitis in MRL/lpr mice. Curr Eye Res 2010;35:865–71.
- [576] Diebold Y, Chen LL, Tepavcevic V, Ferdman D, Hodges RR, Dartt DA. Lym- phocytic infiltration and goblet cell marker alteration in the conjunctiva of the MRL/MpJ-Fas(lpr) mouse model of Sjogren's syndrome. Exp Eye Res 2007;84:500–12.
- [577] Sun B, Rizzo LV, Sun SH, Chan CC, Wiggert B, Wilder RL, et al. Genetic sus- ceptibility to experimental autoimmune uveitis involves more than a pre- disposition to generate a T helper-1-like or a T helper-2-like response. J Immunol 1997;159:1004–11.
- [578] Rios JD, Horikawa Y, Chen LL, Kublin CL, Hodges RR, Dartt DA, et al. Age- dependent alterations in mouse exorbital lacrimal gland structure, inner- vation and secretory response. Exp Eye Res 2005;80:477–91.
- [579] de Paiva CS, Rocha EM. Sjogren syndrome: what and where are we looking for? Curr Opin Ophthalmol 2015;26:517-25.
- [580] Zhou D, Chen YT, Chen F, Gallup M, Vijmasi T, Bahrami AF, et al. Critical involvement of macrophage infiltration in the development of Sjogren's syndrome-associated dry eye. Am J Pathol 2012;181:753–60.
- [581] de Paiva CS, Hwang CS, Pitcher III JD, Pangelinan SB, Rahimy E, Chen W, et al. Agerelated T-cell cytokine profile parallels corneal disease severity in Sjogren's syndromelike keratoconjunctivitis sicca in CD25KO mice. Rheu- matology 2010;49:246–58.
- [582] Rahimy E, Pitcher 3rd JD, Pangelinan SB, Chen W, Farley WJ, Niederkorn JY, et al. Spontaneous autoimmune dacryoadenitis in aged CD25KO mice. Am J Pathol 2010;177:744–53.
- [583] Chistiakov DA, Voronova NV, Chistiakov PA. The crucial role of IL-2/IL-2RAmediated immune regulation in the pathogenesis of type 1 diabetes, an evidence coming from genetic and animal model studies. Immunol Lett 2008;118:1–5.
- [584] Willerford DMCJ, Ferry JA, Davidson L, Ma A, Alt FW. Interleukin-2 receptor alpha chain regulates the size and content of the peripheral lymphoid compartment. Immunity 1995;3:521–30.
- [585] Waldmann TA. The biology of interleukin-2 and interleukin-15: implications for cancer therapy and vaccine design. Nat Rev Immunol 2006;6:595–601.
- [586] Sharma R, Bagavant H, Jarjour WN, Sung SS, Ju ST. The role of Fas in the immune system biology of IL-2R alpha knockout mice: interplay among regulatory T cells, inflammation, hemopoiesis, and apoptosis. J Immunol 2005;175:1965–73.
- [587] Refaeli Y, Van PL, London CA, Tschopp J, Abbas AK. Biochemical mechanisms of IL-2regulated Fas-mediated T cell apoptosis. Immunity 1998;8:615–23.
- [588] Vijmasi T, Chen FY, Chen YT, Gallup M, McNamara N. Topical administration of interleukin-1 receptor antagonist as a therapy for aqueous-deficient dry eye in autoimmune disease. Mol Vis 2013;19:1957–65.
- [589] Chen YT, Nikulina K, Lazarev S, Bahrami AF, Noble LB, Gallup M, et al. Interleukin-1 as a phenotypic immunomodulator in keratinizing squamous metaplasia of the ocular surface in Sjogren's syndrome. Am J Pathol 2010;177:1333–43.
- [590] Yeh S, de Paiva CS, Hwang CS, Trinca K, Lingappan A, Rafati JK, et al. Spon-taneous T cell mediated keratoconjunctivitis in Aire-deficient mice. Br J Ophthalmol 2009;93:1260–4.
- [591] Nguyen CQ, Yin H, Lee BH, Chiorini JA, Peck AB. IL17: potential therapeutic target in Sjogren's syndrome using adenovirus-mediated gene transfer. Lab Invest 2011;91:54–62.
- [592] Caspi RR, Chan CC, Grubbs BG, Silver PB, Wiggert B, Parsa CF, et al. Endog- enous systemic IFN-gamma has a protective role against ocular autoimmu- nity in mice. J Immunol 1994;152:890–9.
- [593] Cha S, Brayer J, Gao J, Brown V, Killedar S, Yasunari U, et al. A dual role for interferongamma in the pathogenesis of Sjogren's syndrome-like autoim- mune exocrinopathy in the nonobese diabetic mouse. Scand J Immunol 2004;60:552–65.
- [594] Wan YY, Flavell RA. Regulatory T cells, transforming growth factor-beta, and immune suppression. Proc Am Thorac Soc 2007;4:271–6.
- [595] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. Nature 2006;441:235–8.
- [596] McCartney-Francis NL, Mizel DE, Frazier-Jessen M, Kulkarni AB, McCarthy JB, Wahl SM. Lacrimal gland inflammation is responsible for ocular pathology in TGF-beta 1 null mice. Am J Pathol 1997;151:1281–8.
- [597] McCartney-Francis NL, Mizel DE, Redman RS, Frazier-Jessen M, Panek RB, Kulkarni AB, et al. Autoimmune Sjogren's-like lesions in salivary glands of TGF-beta1-deficient mice are inhibited by adhesion-blocking peptides. J Immunol 1996;157:1306–12.
- [598] Shull MM, Doetschman T. Transforming growth factor-á1 in reproduction and

development. Mol Reprod Dev 1994;39:239-46.

- [599] Contreras-Ruiz L, Regenfuss B, Mir FA, Kearns J, Masli S. Conjunctival Inflammation in Thrombospondin-1 Deficient Mouse Model of Sjogren's Syndrome. PLoS One 2013;8. e75937.
- [600] Gandhi NB, Su Z, Zhang X, Volpe EA, Pelegrino FS, Rahman SA, et al. Dendritic cellderived thrombospondin-1 is critical for the generation of the ocular surface Th17 response to desiccating stress. J Leukoc Biol 2013;94: 1293–301.
- [601] Contreras-Ruiz L, Ryan DS, Sia RK, Bower KS, Dartt DA, Masli S. Poly- morphism in THBS1 gene is associated with post-refractive surgery chronic ocular surface inflammation. Ophthalmology 2014;121:1389–97.
- [602] Okuma A, Hoshino K, Ohba T, Fukushi S, Aiba S, Akira S, et al. Enhanced apoptosis by disruption of the STAT3-IkappaB-zeta signaling pathway in epithelial cells induces Sjogren's syndrome-like autoimmune disease. Im- munity 2013;38:450–60.
- [603] Wu AJ, Chen ZJ, Tsokos M, O'Connell BC, Ambudkar IS, Baum BJ. Interferon- gamma induced cell death in a cultured human salivary gland cell line. J Cell Physiol 1996;167:297–304.
- [604] Kamachi M, Kawakami A, Yamasaki S, Hida A, Nakashima T, Nakamura H, et al. Regulation of apoptotic cell death by cytokines in a human salivary gland cell line: distinct and synergistic mechanisms in apoptosis induced by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma. J Lab Clin Med 2002;139: 13–9.
- [605] Coursey TG, Tukler Henriksson J, Barbosa FL, de Paiva CS, Pflugfelder SC. Interferongamma-Induced Unfolded Protein Response in Conjunctival Goblet Cells as a Cause of Mucin Deficiency in Sjogren Syndrome. Am J Pathol 2016;186:1547–58.
- [606] Garcia-Posadas L, Hodges RR, Li D, Shatos MA, Storr-Paulsen T, Diebold Y, et al. Interaction of IFN-gamma with cholinergic agonists to modulate rat and human goblet cell function. Mucosal Immunol 2016;9:206–17.
- [607] Zulman J, Jaffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjogren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. N Engl J Med 1978;299: 1215–20.
- [608] Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, Baimpa E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjogren syndrome. Med Baltim 2012;91:1–9.
- [609] Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. Ann Intern Med 1978;89:888–92.
- [610] Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry. Am J Ophthalmol 2010;149:405–15.
- [611] Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA, Schneider P, et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjogren's syndrome. J Clin Investig 2002;109:59–68.
- [612] Qian Y, Giltiay N, Xiao J, Wang Y, Tian J, Han S, et al. Deficiency of Act1, a critical modulator of B cell function, leads to development of Sjogren's syndrome. Eur J Immunol 2008;38:2219–28.
- [613] Brayer JB, Cha S, Nagashima H, Yasunari U, Lindberg A, Diggs S, et al. IL-4- dependent effector phase in autoimmune exocrinopathy as defined by the NOD.IL-4-gene knockout mouse model of Sjogren's syndrome. Scand J Immunol 2001;54:133–40.
- [614] Nguyen CQ, Gao JH, Kim H, Saban DR, Cornelius JG, Peck AB. IL-4-STAT6 signal transduction-dependent induction of the clinical phase of Sjogren's syndrome-like disease of the nonobese diabetic mouse. J Immunol 2007;179:382–90.
- [615] Iizuka M, Wakamatsu E, Tsuboi H, Nakamura Y, Hayashi T, Matsui M, et al. Pathogenic role of immune response to M3 muscarinic acetylcholine re- ceptor in Sjogren's syndrome-like sialoadenitis. J Autoimmun 2010;35: 383–9.
- [616] Iizuka M, Tsuboi H, Matsuo N, Kondo Y, Asashima H, Matsui M, et al. The crucial roles of IFN-gamma in the development of M3 muscarinic acetyl- choline receptor induced Sioeren's syndrome-like sialadenitis. Mod Rheu- matol 2013;23:614-6.
- [617] Iizuka M, Tsuboi H, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Matsui M, et al. M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive IL-17 producing T cells promotes development of Sjogren's syndrome like sialadenitis. Mod Rheumatol 2015;25:158–60.
- [618] Yoon KC, de Paiva CS, Qi H, Chen Z, Farley WJ, Li DQ, et al. Desiccating environmental stress exacerbates autoimmune lacrimal keratoconjunctivitis in non-obese diabetic mice. J Autoimmun 2008;30:212–21.
- [619] Yoon KC, Ahn KY, Choi W, Li Z, Choi JS, Lee SH, et al. Tear production and ocular surface changes in experimental dry eye after elimination of desic- cating stress. Investig Ophthalmol Vis Sci 2011;52:7267–73.
- [620] Knop E, Knop N. Meibomian glands : part IV. Functional interactions in the pathogenesis of meibomian gland dysfunction (MGD). Ophthalmologe 2009;106:980-7.
- [621] Knop E, Knop N, Brewitt H, Pleyer U, Rieck P, Seitz B, et al. Meibomian glands : part III. Dysfunction - argument for a discrete disease entity and as an important cause of dry eye. Ophthalmologe 2009;106:966–79.

- [622] Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, Cermak JM, Tolls DB, Evans JE, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. J Clin Endocrinol Metab 2000:85:4874–82.
- [623] Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibo- mian gland and ocular surface? Cornea 2003;22:516–21.
- [624] Obata H. Anatomy and histopathology of human meibomian gland. Cornea 2002;21:570–4.
- [625] Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. Investig Ophthalmol Vis Sci 1981;20:537–47.
- [626] Mathers WD, Lane JA. Meibomian gland lipids, evaporation, and tear film stability. Adv Exp Med Biol 1998;438:349–60.
- [627] Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. Arch Ophthalmol 2006;124:1286–92.
- [628] Sullivan DA, Yamagami H, Liu M, Steagall RJ, Schirra F, Suzuki T, et al. Sex steroids, the meibomian gland and evaporative dry eye. Adv Exp Med Biol 2002;506:389–99.
- [629] Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. Surv Ophthalmol 1996;40:343-67.
- [630] Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. CLAO J 1995;21:221–32.
- [631] Julio G, Merindano MD, Canals M, Caum C, Rallo M. Indicators of progressive corneal exposure to dry eye conditions. Optom Vis Sci 2012;89:1042–9.
- [632] Tseng SC. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. Ophthalmology 1985;92:728–33.
- [633] Ohnishi Y, Kohno T. Polychlorinated biphenyls poisoning in monkey eye. Investig Ophthalmol Vis Sci 1979;18:981–4.
- [634] Lambert R, Smith RE. Hyperkeratinization in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. Am J Ophthalmol 1988;105:703–5.
- [635] Jester JV, Rife L, Nii D, Luttrull JK, Wilson L, Smith RE. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. Investig Ophthalmol Vis Sci 1982;22:660–7.
- [636] Nicolaides N, Santos EC, Smith RE, Jester JV. Meibomian gland dysfunction. III. Meibomian gland lipids. Investig Ophthalmol Vis Sci 1989;30:946–51.
- [637] Miyake H, Oda T, Katsuta O, Seno M, Nakamura M. Meibomian Gland Dysfunction Model in Hairless Mice Fed a Special Diet With Limited Lipid Content. Investig Ophthalmol Vis Sci 2016;57:3268–75.
- [638] Liu Y, Ding J. The combined effect of azithromycin and insulin-like growth factor-1 on cultured human meibomian gland epithelial cells. Investig Ophthalmol Vis Sci 2014;55:5596–601.
- [639] Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. Effect of azithromycin on lipid accu- mulation in immortalized human meibomian gland epithelial cells. JAMA Ophthalmol 2014;132:226–8.
- [640] Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. One man's poison is another man's meat: using azithromycin-induced phospholipidosis to promote ocular surface health. Toxicology 2014;320:1–5.
- [641] Lemp MA, Nichols KK. Blepharitis in the United States 2009: A Survey-based Perspective on Prevalence and Treatment. Ocul Surf 2009;7:S1–14.
- [642] Ibrahim MAA, Elwan WM. Role of topical dehydroepiandrosterone in ameliorating isotretinoin-induced Meibomian gland dysfunction in adult male albino rat. Ann Anat 2017;211:78–87.
- [643] Perry MD, McEvoy GK. Isotretinoin: new therapy for severe acne. Clin Pharm 1983;2:12–9.
- [644] Fraunfelder FT, LaBraico JM, Meyer SM. Adverse ocular reactions possibly associated with isotretinoin. Am J Ophthalmol 1985;100:534–7.
- [645] Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. Am J Ophthalmol 2001;132:299–305.
- [646] Caffery BE, Josephson JE. Ocular side effects of isotretinoin therapy. J Am Optom Assoc 1988;59:221–4.
- [647] Denis P, Nordmann JP, Saiag P, Liotet S, Laroche L, Saraux H. Chronic blepharoconjunctivitis during a treatment with acitretin (Soriatane). J Fr Oph- talmol 1993;16:191–4.
- [648] Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. Cornea 1991;10:286–90.
- [649] Bozkurt B, Irke M, Atakan N, Orhan M, Geyik P. Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. Eur J Oph- thalmol

520

### 2002.12.173-6

- [650] Gross EG, Helfgott MA. Retinoids and the eye. Dermatol Clin 1992;10: 521-31.
- [651] Jaanus SD. Ocular side effects of selected systemic drugs. Optom Clin 1992;2: 73-96.
- Egger SF, Huber-Spitzy V, Bohler K, Raff M, Scholda C, Barisani T, et al. Ocular side [652] effects associated with 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris: clinical features, alterations of tearfilm and conjunctival flora. Acta Oph- thalmol Scand 1995;73:355-7.
- [653] Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, Lai F, Bernstein P, Whitcup SW. A multi-center, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction (abstaract) Investig Ophthalmol Vis Sci 2006. ARVO e-abstract 5608.
- [654] Jester JV, Parfitt GJ, Brown DJ. Meibomian gland dysfunction: hyper-keratinization or atrophy? BMC Ophthalmol 2015;15(Suppl 1):156.
- Nien CJ, Paugh JR, Massei S, Wahlert AJ, Kao WW, Jester JV. Age-related changes in the [655] meibomian gland. Exp Eye Res 2009;89:1021-7.
- [656] Suhalim JL, Parfitt GJ, Xie Y, De Paiva CS, Pflugfelder SC, Shah TN, et al. Effect of desiccating stress on mouse meibomian gland function. Ocul Surf 2014;12:59-68.
- Obata H, Oka T, Yoshitomi F. Impression cytology of meibomian gland secretion. [657] (abstract). Investig Ophthalmol Vis Sci 2002. ARVO poster E- 60.
- [658] Iwata S, Lemp MA, Holly FJ, Dohlman CH. Evaporation rate of water from the precorneal tear film and cornea in the rabbit. Investig Ophthalmol 1969;8: 613-9.
- [659] Lee WB, Hamilton SM, Harris JP, Schwab IR. Ocular complications of hypo- vitaminosis a after bariatric surgery. Ophthalmology 2005;112:1031-4.
- Yagyu H, Kitamine T, Osuga J, Tozawa R, Chen Z, Kaji Y, et al. Absence of ACAT-1 [660] attenuates atherosclerosis but causes dry eye and cutaneous xan- thomatosis in mice with congenital hyperlipidemia. J Biol Chem 2000;275: 21324-30.
- [661] Nolan J. Evaluation of conjunctival and nasal bacterial cultures before intra- ocular operations. Br J Ophthalmol 1967;51:483-5.
- Schabereiter-Gurtner C, Maca S, Rolleke S, Nigl K, Lukas J, Hirschl A, et al. 16S rDNA-[662] based identification of bacteria from conjunctival swabs by PCR and DGGE fingerprinting. Investig Ophthalmol Vis Sci 2001;42:1164-71.
- Haynes RJ, Tighe PJ, Dua HS. Antimicrobial defensin peptides of the human ocular [663] surface. Br J Ophthalmol 1999;83:737-41.
- [664] Dong Q, Brulc JM, Iovieno A, Bates B, Garoutte A, Miller D, et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. Investig Ophthalmol Vis Sci 2011;52: 5408-13.
- [665] Huang Y, Yang B, Li W. Defining the normal "core microbiome" of conjunctival microbial communities, Clin Microbiol Infect 22, 2016, 643e7-643e12,
- [666] Moeller CT, Branco BC, Yu MC, Farah ME, Santos MA, Hofling-Lima AL. Evaluation of normal ocular bacterial flora with two different culture media. Can I Ophthalmol 2005;40:448-53.
- [667] Willcox MDP. Characterization of the normal microbiota of the ocular sur- face. Exp Eye Res 2013:117:99-105.
- [668] de Paiva CS, Jones DB, Stern ME, Bian F, Moore QL, Corbiere S, et al. Altered Mucosal Microbiome Diversity and Disease Severity in Sjogren Syndrome. Sci Rep 2016;6:23561.
- [669] Graham JE, Moore JE, Jiru X, Moore JE, Goodall EA, Dooley JSG, et al. Ocular Pathogen or Commensal: A PCR-Based Study of Surface Bacterial Flora in Normal and Dry Eyes. Investig Ophthalmol Vis Sci 2007;48:5616-23.
- [670] Albietz JM, Lenton LM. Effect of Antibacterial Honey on the Ocular Flora in Tear Deficiency and Meibomian Gland Disease. Cornea 2006;25:1012-9.
- [671] Terzulli M, Ruiz LC, Kugadas A, Masli S, Gadjeva M. TSP-1 Deficiency Alters Ocular Microbiota: Implications for Sjogren's Syndrome Pathogenesis. J Ocul Pharmacol Ther 2015:31:413-8.
- [672] Wang CZM, Bian F, Britton RA, Pflugfelder SC, De Paiva CS. Sjogren-like Lacrimal Keratoconjunctivits in Germ-Free Mice. ARVO Meeting. 2016.
- [673] Spo€ler F, Frentz M, Schrage NF, Towards a new in vitro model of dry eye; the Ex Vivo Eye Irritation Test. Dev Ophthalmol 2010;45:93-107.
- [674] Meloni M, De Servi B, Marasco D, Del Prete S. Molecular mechanism of ocular surface damage: application to an in vitro dry eye model on human corneal epithelium. Mol Vis 2011;17:113-26.
- [675] Barabino S, De Servi B, Aragona S, Manenti D, Meloni M. Efficacy of a New Ocular Surface Modulator in Restoring Epithelial Changes in an In Vitro Model of Dry Eve Syndrome. Curr Eye Res 2017;42:358-63.
- [676] Thompson N, Isenberg DA, Jury EC, Ciurtin C. Exploring BAFF: its expression, receptors and contribution to the immunopathogenesis of Sjogren's syn- drome. Rheumatol Oxf 2016;55:1548-55.
- [677] Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Arthritis Rheum 2008;58:15-25.
- Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population [678] burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol

Immunopathol 1997:84:223-43.

- Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Incidence and Mortality of Physician-[679] Diagnosed Primary Sjogren Syndrome: Time Trends Over a 40- Year Period in a Population-Based US Cohort, Mayo Clin Proc 92, 2017, 734-743.
- Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of Primary Sjog- ren's [680] Syndrome in a Population-Based Cohort in the United States. Arthritis Care Res Hob 2016 [Epub ahead of print].
- Yen JC, Hsu CA, Li YC, Hsu MH. The Prevalence of Dry Eye Syndrome's and the [681] Likelihood to Develop Sjogren's Syndrome in Taiwan: A Population-Based Study. Int J Environ Res Public Health 2015;12:7647-55.
- [682] Voulgarelis M, Tzioufas AG. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjogren's syndrome. Nat Rev Rheumatol 2010;6:529-37.
- [683] Nocturne G. Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. Nat Rev Rheumatol 2013;9:544-56.
- [684] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002;61:554-8.
- Aguilar AJ, Fonseca L, Croxatto JO. Sjogren's syndrome: a comparative study of [685] impression cytology of the conjunctiva and buccal mucosa, and salivary gland biopsy. Cornea 1991:10:203-6.
- Raphael M, Bellefqih S, Piette JC, Le Hoang P, Debre P, Chomette G. Conjunctival [686] biopsy in Sjogren's syndrome: correlations between histologi- cal and immunohistochemical features. Histopathology 1988;13:191-202.
- [687] Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome kerato- conjunctivitis sicca. Curr Eve Res 1999:19:201-11.
- Roberts DK. Keratoconjunctivitis sicca. J Am Optom Assoc 1991;62:187-99. [688]
- [689] Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M, et al. Prevalence and Risk Factors of Dry Eye Disease in Japan: Koumi Study. Ophthalmology 2011;118:2361-7.
- Sullivan DA. Tearful relationships? Sex, hormones, the lacrimal gland, and aqueous-[690] deficient dry eye. Ocul Surf 2004;2:92-123.
- [691] Darabad RR, Suzuki T, Richards SM, Jensen RV, Jakobiec FA, Zakka FR, et al. Influence of aromatase absence on the gene expression and histology of the mouse meibomian gland. Investig Ophthalmol Vis Sci 2013;54:987-98.
- [692] Rahimi Darabad R. Suzuki T. Richards SM, Jakobiec FA, Zakka FR, Barabino S, et al. Does estrogen deficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous-deficient dry eye in mice? Exp Eye Res 2014;127:153-60.
- Li L, Kang Q, Wang S, Zheng X. Effects of androgen on ultrastructure of corneal [693] epithelium and function of the tear film in BALB/c mice. Cornea 2015;34:334-41.
- [694] Lessard CL Li H. Adrianto L Ice IA. Rasmussen A. Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjogren's syndrome. Nat Genet 2013;45:1284-92.
- Burbelo PD, Ambatipudi K, Alevizos I, Genome-wide association studies in Siogren's [695] syndrome: What do the genes tell us about disease pathogenesis? Autoimmun Rev 2014:13:756-61.
- Carragher DM, Rangel-Moreno J, Randall TD. Ectopic lymphoid tissues and local [696] immunity. Semin Immunol 2008:20:26-42.
- [697] Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: a forty-year scientific journey. J Autoimmun 2014;51:1-9.
- [698] Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjogren's syndrome. J Autoimmun 2010;34:400-7.
- [699] Kapsogeorgou EK, Christodoulou MI, Panagiotakos DB, Paikos S, Tassidou A, Tzioufas AG, et al. Minor salivary gland inflammatory lesions in Sjogren syndrome: do they evolve? J Rheumatol 2013:40:1566-71.
- Bombardieri M, Barone F, Humby F, Kelly S, McGurk M, Morgan P, et al. Activation-[700] induced cytidine deaminase expression in follicular dendritic cell networks and interfollicular large B cells supports functionality of ectopic lymphoid neogenesis in autoimmune sialoadenitis and MALT lymphoma in Sjogren's syndrome. J Immunol 2007:179:4929-38.
- [701] Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 2011.70.1363-8
- [702] Boehm N. Riechardt AI, Wiegand M. Pfeiffer N. Grus FH, Proinflammatory cytokine profiling of tears from dry eye patients by means of antibody microarrays. Investig Ophthalmol Vis Sci 2011;52:7725-30.
- [703] Kang EH, Lee YJ, Hyon JY, Yun PY, Song YW. Salivary cytokine profiles in primary Sjogren's syndrome differ from those in non-Sjogren sicca in terms of TNF-alpha levels and Th-1/Th-2 ratios. Clin Exp Rheumatol 2011;29: 970-6.
- [704] Lin X, Rui K, Deng J, Tian J, Wang X, Wang S, et al. Th17 cells play a critical role in the

development of experimental Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 2015;74:1302-10.

- [705] Oh JY, Kim MK, Choi HJ, Ko JH, Kang EJ, Lee HJ, et al. Investigating the relationship between serum interleukin-17 levels and systemic immune- mediated disease in patients with dry eye syndrome. Korean J Ophthalmol 2011;25:73–6.
- [706] Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjogren's syn- drome immunopathogenesis. Am J Pathol 2009;175:1167–77.
- [707] Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, Stewart C, Peck AB. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjogren's syndrome: findings in humans and mice. Arthritis Rheum 2008;58:734–43.
- [708] Nguyen CQ, Yin H, Lee BH, Carcamo WC, Chiorini JA, Peck AB. Pathogenic effect of interleukin-17A in induction of Sjogren's syndrome-like disease using adenovirusmediated gene transfer. Arthritis Res Ther 2010;12. R220.
- [709] Triantafyllopoulou A, Moutsopoulos HM. Autoimmunity and coxsackievirus infection in primary Sjogren's syndrome. Ann N. Y Acad Sci 2005;1050: 389–96.
- [710] Kapsogeorgou EK, Abu-Helu RF, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Sali- vary gland epithelial cell exosomes: A source of autoantigenic ribonucleo- proteins. Arthritis Rheum 2005;52:1517–21.
- [711] Casciola-Rosen L, Andrade F, Ulanet D, Wong WB, Rosen A. Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantigen status: implications for initiation of autoimmunity. J Exp Med 1999;190:815–26.
- [712] Mitsias DI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. The role of epithelial cells in the initiation and perpetuation of autoimmune lesions: lessons from Sjogren's syndrome (autoimmune epithelitis). Lupus 2006;15:255–61.
- [713] Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Tobon GJ, Pers JO, Jousse-Joulin S, Saraux A. B cells in Sjogren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment. J Autoimmun 2012;39:161–7.
- [714] Ishimaru N, Arakaki R, Watanabe M, Kobayashi M, Miyazaki K, Hayashi Y. Development of autoimmune exocrinopathy resembling Sjogren's syndrome in estrogen-deficient mice of healthy background. Am J Pathol 2003;163: 1481–90.
- [715] Baudouin C, Brignole F, Pisella PJ, De Jean MS, Goguel A. Flow cytometric analysis of the inflammatory marker HLA DR in dry eye syndrome: results from 12 months of randomized treatment with topical cyclosporin A. Adv Exp Med Biol 2002;506:761–9.
- [716] Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treat- ment with topical cyclosporin A. Investig Ophthalmol Vis Sci 2001;42:90–5.
- [717] Tsubota K, Fukagawa KT, Shimmura S, Saito I, Saito K, et al. Regulation of human leukocyte antigen expression in human conjunctival epithelium. Investig Ophthalmol Vis Sci 1999;40:28–34.
- [718] Youinou P, Pers JO. Primary Sjogren's syndrome at a glance today. Jt Bone Spine 2015;82:75–6.
- [719] Gordon TP, Bolstad AI, Rischmueller M, Jonsson R, Waterman SA. Autoanti- bodies in primary Sjögren's syndrome: new insights into mechanisms of autoantibody diversification and disease pathogenesis. Autoimmunity 2001;34:123–32.
- [720] Dawson L, Tobin A, Smith P, Gordon T. Antimuscarinic antibodies in Sjogren's syndrome: where are we, and where are we going? Arthritis Rheum 2005;52:2984–95.
- [721] Bacman SR, Berra A, Sterin-Borda L, Borda ES. Human primary Sjögren's syndrome autoantibodies as mediators of nitric oxide release coupled to lacrimal gland muscarinic acetylcholine receptors. Curr Eye Res 1998;17: 1135–42.
- [722] Bacman S, Perez Leiros C, Sterin-Borda L, Hubscher O, Arana R, Borda E. Autoantibodies against lacrimal gland M3 muscarinic acetylcholine re- ceptors in patients with primary Sjögren's syndrome. Investig Ophthalmol Vis Sci 1998;39:151–6.
- [723] Nguyen KH, Brayer J, Cha S, Diggs S, Yasunari U, Hilal G, et al. Evidence for antimuscarinic acetylcholine receptor antibody-mediated secretory dysfunction in NOD mice. Arthritis Rheum 2000;43:2297–306.
- [724] Cavill D, Waterman SA, Gordon TP. Antibodies raised against the second extracellular loop of the human muscarinic M3 receptor mimic functional autoantibodies in Sjögren's syndrome. Scand J Immunol 2004;59:261–6.
- [725] Sullivan DA. Possible mechanisms involved in the reduced tear secretion in Sjögren's syndrome. In: Homma M, Sugai S, Tojo T, Miyasaka N, Akizuki M, editors. Sjögren's Syndrome State of the Art. Amsterdam: Kugler Press; 1994. p. 3–19.
- [726] Xu KP, Katagiri S, Takeuchi T, Tsubota K. Biopsy of labial salivary glands and lacrimal glands in the diagnosis of Sjogren's syndrome. J Rheumatol 1996;23:76–82.
- [727] Alpert S, Kang HI, Weissman I, Fox RI. Expression of granzyme A in salivary gland biopsies from patients with primary Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 1994;37:1046–54.
- [728] Tsubota K, Saito I, Miyasaka N. Granzyme A and perforin expressed in the lacrimal glands of patients with Sjogren's syndrome. Am J Ophthalmol 1994;117:120–1.
- [729] Tsubota K, Xu KP, Fujihara T, Katagiri S, Takeuchi T. Decreased reflex tearing is associated with lymphocytic infiltration in lacrimal glands. J Rheumatol 1996;23:313–20. Translated into French by Allergan

- [730] Knop E, Knop N. [Eye-associated lymphoid tissue (EALT) is continuously spread throughout the ocular surface from the lacrimal gland to the lacrimal drainage system]. Ophthalmologe 2003;100:929–42.
- [731] Gao J, Schwalb TA, Addeo JV, Ghosn CR, Stern ME. The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical Cyclosporin A therapy. Cornea 1998;17:654–63.
- [732] Croft M, Dubey C. Accessory molecule and costimulation requirements for CD4 T cell response, Crit Rev Immunol 1997;17:89-118.
- [733] Villani E, Beretta S, De Capitani M, Galimberti D, Viola F, Ratiglia R. In vivo confocal microscopy of meibomian glands in Sjogren's syndrome. Investig Ophthalmol Vis Sci 2011;52:933–9.
- [734] Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and antiinflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. Investig Ophthalmol Vis Sci 2001;42: 2283–92.
- [735] Caffery BE, Joyce E, Heynen ML, Ritter 3rd R, Jones LA, Senchyna M. Quan- tification of conjunctival TNF-alpha in aqueous-deficient dry eye. Optom Vis Sci 2014;91:156–62.
- [736] Takahashi H, Asano K, Nakamura S, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Interferon-gammadependent stimulation of human involucrin gene expression: STAT1 (signal transduction and activators of transcription 1) protein activates involucrin promoter activity. Biochem J 1999;344(Pt 3):797-802.
- [737] Li S, Nikulina K, DeVoss J, Wu AJ, Strauss EC, Anderson MS, et al. Small proline-rich protein 1B (SPRR1B) is a biomarker for squamous metaplasia in dry eye disease. Investig Ophthalmol Vis Sci 2008;49:34–41.
- [738] Kawasaki S, Kawamoto S, Yokoi N, Connon C, Minesaki Y, Kinoshita S, et al. Upregulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjogren's syndrome. Exp Eye Res 2003;77:17-26.
- [739] Hirai N, Kawasaki S, Tanioka H, Connon CJ, Yamasaki K, Yokoi N, et al. Pathological keratinisation in the conjunctival epithelium of Sjogren's syn- drome. Exp Eye Res 2006;82:371-8.
- [740] Tong L, Corrales RM, Chen Z, Villarreal AL, De Paiva CS, Beuerman R, et al. Expression and regulation of cornified envelope proteins in human corneal epithelium. Investig Ophthalmol Vis Sci 2006;47:1938-46.
- [741] Vijmasi T, Chen FY, Balasubbu S, Gallup M, McKown RL, Laurie GW, et al. Topical administration of lacritin is a novel therapy for aqueous-deficient dry eye disease. Investig Ophthalmol Vis Sci 2014;55:5401-9.
- [742] The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. Ocul Surf 2007;2007(5):75–92.
- [743] Scherz W, Dohlman CH. Is the lacrimal gland dispensable? Keratoconjunc- tivitis sicca after lacrimal gland removal. Arch Ophthalmol 1975;93:281-3.
- [744] Hegab SM, Sheriff SM, el-Aasar ES, Lashin EA, Phillips CI. Congenital alacrima without associated manifestations (AD). An affected father and son. Ophthalmic Paediatr Genet 1991;12:161-3.
- [745] Kim SH, Hwang S, Kweon S, Kim TK, Oh J. Two cases of lacrimal gland agenesis in the same family-clinicoradiologic findings and management. Can J Ophthalmol 2005;40:502-5.
- [746] Athappilly GK, Braverman RS. Congenital alacrima in a patient with blepharophimosis syndrome. Ophthalmic Genet 2009;30:37-9.
- [747] Arya SK, Chaudhuri Z, Jain R, Nahar R, Sood S. Congenital alacrima in Pierre Robin sequence. Cornea 2004;23:632-4.
- [748] Brooks BP, Kleta R, Stuart C, Tuchman M, Jeong A, Stergiopoulos SG, et al. Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000-2005. Clin Genet 2005;68:215-21.
- [749] Sarathi V, Shah NS. Triple-A syndrome. Adv Exp Med Biol 2010;685:1-8.
- [750] Krumbholz M, Koehler K, Huebner A. Cellular localization of 17 natural mutant variants of ALADIN protein in triple A syndrome - shedding light on an unexpected splice mutation. Biochem Cell Biol 2006;84:243–9.
- [751] Rocha EM, Alves M, Rios JD, Dartt DA. The Aging Lacrimal Gland: Changes in Structure and Function. Ocul Surf 2008;6:162–74.
- [752] Na KS, Mok JW, Kim JY, Joo CK. Proinflammatory gene polymorphisms are potentially associated with Korean non-Sjogren dry eye patients. Mol Vis 2011;17:2818-23.
- [753] Ren G, Shao T, Zhuang Y, Hu H, Zhang X, Huang J, et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen-C genotype with dry eye disease in a Chinese Han population. Genet Test Mol Biomark 2012;16:910-4.
- [754] Van Haeringen NJ. Aging and the lacrimal system. Br J Ophthalmol 1997;81: 824-6.
- [755] McGill JI, Liakos GM, Goulding N, Seal DV. Normal tear protein profiles and agerelated changes. Br J Ophthalmol 1984;68:316-20.

- [756] Seal DV. The effect of ageing and disease on tear constituents. Trans Oph- thalmol Soc U. K 1985;104(Pt 4):355-62.
- [757] Hamano T, Mitsunaga S, Kotani S, Hamano T, Hamano K, Hamano H, et al. Tear volume in relation to contact lens wear and age. CLAO J 1990;16:57–61.
- [758] Boberg-Ans J. On the corneal sensitivity. Acta Ophthalmol (Copenh) 1956;34: 149-62.
- [759] Millodot M. The influence of age on the sensitivity of the cornea. Investig Ophthalmol Vis Sci 1977;16:240-2.
- [760] Acosta MC, Alfaro ML, Borras F, Belmonte C, Gallar J. Influence of age, gender and iris color on mechanical and chemical sensitivity of the cornea and conjunctiva. Exp Eye Res 2006;83:932-8.
- [761] Pietsch RL, Pearlman ME. Human tear lysozyme variables. Arch Ophthalmol 1973;90:94-6.
- [762] Bonavida B, Sapse AT. Human tear lysozyme. II. Quantitative determination with standard Schirmer strips. Am J Ophthalmol 1968;66:70-6.
- [763] Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. Cornea 1996;15:229-34.
- [764] Nasu M, Matsubara O, Yamamoto H. Post-mortem prevalence of lymphocytic infiltration of the lacrymal gland: a comparative study in autoimmune and nonautoimmune diseases. J Pathol 1984;143:11-5.
- [765] Damato BE, Allan D, Murray SB, Lee WR. Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease. Br J Oph- thalmol 1984;68:674-80.
- [766] Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. Ophthalmology 1995;102:678-86.
- [767] Kojima T, Wakamatsu TH, Dogru M, Ogawa Y, Igarashi A, Ibrahim OM, et al. Agerelated dysfunction of the lacrimal gland and oxidative stress: evidence from the Cu,Znsuperoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice. Am J Pathol 2012;180:1879-96.
- [768] Zoukhri D, Kublin CL. Impaired neurotransmitter release from lacrimal and salivary gland nerves of a murine model of Sjogren's syndrome. Investig Ophthalmol Vis Sci 2001;42:925-32.
- [769] Zoukhri D, Macari E, Kublin CL. A single injection of interleukin-1 induces reversible aqueous-tear deficiency, lacrimal gland inflammation, and acinar and ductal cell proliferation. Exp Eye Res 2007;84:894-904.
- [770] Uchino Y, Kawakita T, Miyazawa M, Ishii T, Onouchi H, Yasuda K, et al. Oxidative stress induced inflammation initiates functional decline of tear production. PLoS One 2012;7, e45805.
- [771] Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. Biochem J 1984;219:1-14.
- [772] Wakamatsu TH, Dogru M, Tsubota K. Tearful relations: oxidative stress, inflammation and eve diseases. Arg Bras Oftalmol 2008;71:72-9.
- [773] Augustin AJ, Spitznas M, Kaviani N, Meller D, Koch FH, Grus F, et al. Oxidative reactions in the tear fluid of patients suffering from dry eyes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1995;233:694-8.
- [774] Giebel J, Woenckhaus C, Fabian M, Tost F. Age-related differential expression of apoptosis-related genes in conjunctival epithelial cells. Acta Ophthalmol Scand 2005;83:471-6.
- [775] Zhu W, Hong J, Zheng T, Le Q, Xu J, Sun X. Age-related changes of human conjunctiva on in vivo confocal microscopy. Br J Ophthalmol 2010;94: 1448-53.
- [776] Labbe A, Dupas B, Hamard P, Baudouin C. In vivo confocal microscopy study of blebs after filtering surgery. Ophthalmology 2005;112:1979.
- [777] Abdel-Khalek LM, Williamson J, Lee WR. Morphological changes in the hu- man conjunctival epithelium. II. In keratoconjunctivitis sicca. Br J Oph- thalmol 1978;62:800-6.
- [778] Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, Chen D, Wei Y, Asbell PA. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. Cornea 2009;28: 1023-7.
- [779] Bresnitz EA, Strom BL. Epidemiology of sarcoidosis. Epidemiol Rev 1983;5: 124-56.
- [780] Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis Lancet 2003;361:1111-8.
- [781] Jones NP. Sarcoidosis. Curr Opin Ophthalmol 2002;13:393-6.
- [782] Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular Sarcoidosis. Clin Chest Med 2015;36: 669-83.
- [783] Jones BR, Stevenson CJ. Keratoconjunctivitis sicca due to sarcoidosis. Br J Ophthalmol 1957;41:153-60.
- [784] Drosos AA, Constantopoulos SH, Psychos D, Stefanou D, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. The forgotten cause of sicca complex; sarcoidosis. J Rheumatol 1989;16:1548-51.
- [785] Drosos AA, Voulgari PV, Psychos DN, Tsifetaki N, Bai M. Sicca syndrome in patients Translated into French by Allergan

with sarcoidosis. Rheumatol Int 1999;18:177-80.

- [786] Agostini C, Meneghin A, Semenzato G. T-lymphocytes and cytokines in sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med 2002;8:435-40.
- [787] Barnard J, Newman LS. Sarcoidosis: immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. Curr Opin Rheumatol 2001;13:84–91.
- [788] Heath P. Ocular lymphomas. Am J Ophthalmol 1949;32:1213-23.
- [789] Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. Med Baltim 2000;79:47-56.
- [790] Ramos-Casals M, Munoz S, Zeron PB. Hepatitis C virus and Sjogren's syn- drome: trigger or mimic? Rheum Dis Clin North Am 2008;34:869–84. vii.
- [791] Ramos-Casals M, Munoz S, Medina F, Jara LJ, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). J Rheumatol 2009;36:1442-8.
- [792] DeCarlo DK, Penner SL, Schamerloh RJ, Fullard RJ. Dry eye among males infected with the human immunodeficiency virus. J Am Optom Assoc 1995;66:533-8.
- [793] Chronister CL. Review of external ocular disease associated with aids and HIV infection. Optom Vis Sci 1996;73:225-30.
- [794] Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, Gregersen PK, Rizk CC, Croxson TS, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodefi- ciency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA- DR5. Ann Intern Med 1990;112:3-10.
- [795] Durkin SR, Roos D, Higgs B, Casson RJ, Selva D. Ophthalmic and adnexal complications of radiotherapy. Acta Ophthalmol Scand 2007;85:240–50.
- [796] Bhandare N, Moiseenko V, Song WY, Morris CG, Bhatti MT, Mendenhall WM. Severe dry eye syndrome after radiotherapy for head-and-neck tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1501-8.
- [797] Bessell EM, Henk JM, Whitelocke RA, Wright JE. Ocular morbidity after radiotherapy of orbital and conjunctival lymphoma. Eve (Lond) 1987;1(Pt 1): 90–6.
- [798] Stafford SL, Kozelsky TF, Garrity JA, Kurtin PJ, Leavitt JA, Martenson JA, et al. Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications. Radiother Oncol 2001;59:139-44.
- [799] Gamus D, Weschler Z, Greenberg S, Romano A. Decreased tear secretion in Chernobyl children: external eye disorders in children subjected to long- term low-dose radiation. Adv Exp Med Biol 1994;350:513–6.
- [800] Gazda MJ, Schultheiss TE, Stephens LC, Ang KK, Peters LJ. The relationship between apoptosis and atrophy in the irradiated lacrimal gland. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;24:693-7.
- [801] Hakim SG, Schroder C, Geerling G, Lauer I, Wedel T, Kosmehl H, et al. Early and late immunohistochemical and ultrastructural changes associated with functional impairment of the lachrymal gland following external beam ra- diation. Int J Exp Pathol 2006;87:65–71.
- [802] Stephens L, Schultheiss TE, Peters LJ, Ang K, Gray KN. Acute radiation injury of ocular adnexa. Arch Ophthalmol 1988;106:389–91.
- [803] Stephens LC, Schultheiss TE, Price RE, Ang KK, Peters LJ. Radiation apoptosis of serous acinar cells of salivary and lacrimal glands. Cancer 1991;67: 1539-43.
- [804] Radford CF, Rauz S, Williams GP, Saw VP, Dart JK. Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrising conjunctivitis in the United Kingdom. Eye (Lond) 2012;26:1199– 208.
- [805] Saboo US, Amparo F, Abud TB, Schaumberg DA, Dana R. Vision-Related Quality of Life in Patients with Ocular Graft-versus-Host Disease. Ophthal- mology 2015;122:1669-74.
- [806] Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review. Surv Ophthalmol 2013;58:233-51.
- [807] Nassar A, Tabbara KF, Aljurf M. Ocular manifestations of graft-versus-host disease. Saudi J Ophthalmol 2013;27:215-22.
- [808] Kim SK. Ocular graft vs. host disease. Ocul Surf 2005;3:S177-9.
- [809] Mencucci R, Rossi Ferrini C, Bosi A, Volpe R, Guidi S, Salvi G. Ophthalmo- logical aspects in allogenic bone marrow transplantation: Sjogren-like syn- drome in graftversus-host disease. Eur J Ophthalmol 1997;7:13-8.
- [810] Jack MK, Hicks JD. Ocular complications in high-dose chemoradiotherapy and marrow transplantation. Ann Ophthalmol 1981;13:709–11.
- [811] Vanathi M, Kashyap S, Khan R, Seth T, Mishra P, Mahapatra M, et al. Ocular surface evaluation in allogenic hematopoietic stem cell transplantation pa- tients. Eur J

522

Ophthalmol 2014;24:655-66.

- [812] Alves M, Reinach PS, Paula JS, Vellasco e Cruz AA, Bachette L, Faustino J, et al. Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease. PLoS One 2014;9. e97921.
- [813] Espana EM, Shah S, Santhiago MR, Singh AD. Graft versus host disease: clinical evaluation, diagnosis and management. Graefes Arch Clin Exp Oph- thalmol 2013;251:1257-66.
- [814] Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, Watanabe R, Yamada M, Yoshino M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. Br J Ophthalmol 1999;83:1125-30.
- [815] Ogawa Y, Morikawa S, Okano H, Mabuchi Y, Suzuki S, Yaguchi T, et al. MHCcompatible bone marrow stromal/stem cells trigger fibrosis by activating host T cells in a scleroderma mouse model. eLife 2016;4. e09394.
- [816] Uchino M, Ogawa Y, Uchino Y, Mori T, Okamoto S, Tsubota K. Comparison of stem cell sources in the severity of dry eye after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Br J Ophthalmol 2012;96:34-7.
- [817] Kamoi M, Ogawa Y, Uchino M, Tatematsu Y, Mori T, Okamoto S, et al. Donor- recipient gender difference affects severity of dry eye after hematopoietic stem cell transplantation. Eye (Lond) 2011;25:860–5.
- [818] Jacobs R, Tran U, Chen H, Kassim A, Engelhardt BG, Greer JP, et al. Prevalence and risk factors associated with development of ocular GVHD defined by NIH consensus criteria. Bone Marrow Transpl 2012;47:1470-3.
- [819] Na KS, Yoo YS, Mok JW, Lee JW, Joo CK. Incidence and risk factors for ocular GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transpl 2015;50:1459-64.
- [820] Yaguchi S, Ogawa Y, Kawakita T, Shimmura S, Tsubota K. Tissue Renin- Angiotensin System in Lacrimal Gland Fibrosis in a Murine Model of Chronic Graft-Versus-Host Disease. Cornea 2015;34(Suppl 11):S142–52.
- [821] Ogawa Y, Shimmura S, Kawakita T, Yoshida S, Kawakami Y, Tsubota K. Epithelial mesenchymal transition in human ocular chronic graft-versus- host disease. Am J Pathol 2009;175:2372-81.
- [822] Ogawa Y, Kodama H, Kameyama K, Yamazaki K, Yasuoka H, Okamoto S, et al. Donor fibroblast chimerism in the pathogenic fibrotic lesion of human chronic graft-versushost disease. Investig Ophthalmol Vis Sci 2005;46: 4519-27.
- [823] Ogawa Y, Yamazaki K, Kuwana M, Mashima Y, Nakamura Y, Ishida S, et al. A significant role of stromal fibroblasts in rapidly progressive dry eye in patients with chronic GVHD. Investig Ophthalmol Vis Sci 2001;42:111–9.
- [824] Jabs DA, Hirst LW, Green WR, Tutschka PJ, Santos GW, Beschorner WE. The eye in bone marrow transplantation. II. Histopathology. Arch Ophthalmol 1983;101:585–90.
- [825] Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OM, Tatematsu Y, Kamoi M, Uchino M, et al. Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using in vivo laser confocal microscopy. Mol Vis 2011;17:2533-43.
- [826] Tatematsu Y, Ogawa Y, Shimmura S, Dogru M, Yaguchi S, Nagai T, et al. Mucosal microvilli in dry eye patients with chronic GVHD. Bone Marrow Transpl 2012;47:416-25.
- [827] Li P, Sun Y, Hariri S, Zhou Z, Inamoto Y, Lee SJ, et al. Anterior segment optical coherence tomography evaluation of ocular graft-versus-host disease: a case study. Quant Imaging Med Surg 2015;5:163–70.
- [828] Ogawa Y, Kuwana MK, Mashima Y, Yamada M, Mori T, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft- versus-host disease. Investig Ophthalmol Vis Sci 2003;44:1888-96.
- [829] Yaguchi S, Ogawa Y, Shimmura S, Kawakita T, Hatou S, Satofuka S, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist attenuates lacrimal gland, lung, and liver fibrosis in a murine model of chronic graft-versus-host disease. PLoS One 2013;8. e64724.
- [830] Engel LA, Wittig S, Bock F, Sauerbier L, Scheid C, Holtick U, et al. Meibography and meibomian gland measurements in ocular graft-versus-host disease. Bone Marrow Transpl 2015;50:961-7.
- [831] Rojas B, Cuhna R, Zafirakis P, Ramirez JM, Lizan-garciia M, Zhao T, et al. Cell populations and adhesion molecules expression in conjunctiva before and after bone marrow transplantation. Exp Eye Res 2005;81:313–25.
- [832] Robinson MR, Lee SS, Rubin BL, Wayne AS, Pavletic SZ, Bishop MR, et al. Topical corticosteroid therapy for cicatricial conjunctivitis associated with chronic graft-versushost disease. Bone Marrow Transpl 2004;33:1031–5.
- [833] Westekemper H, Meller S, Citak S, Schulte C, Steuhl KP, Homey B, et al. Differential chemokine expression in chronic GVHD of the conjunctiva. Bone Marrow Transpl 2010;45:1340–6.
- [834] Suzuki M, Usui T, Kinoshita N, Yamagami S, Amano S. A case of sterile corneal perforation after bone marrow transplantation. Eye (Lond) 2007;21:114–6.
- [835] Inagaki E, Ogawa Y, Matsumoto Y, Kawakita T, Shimmura S, Tsubota K. Four cases of corneal perforation in patients with chronic graft-versus-host dis- ease. Mol Vis

Translated into French by Allergan

#### 2011;17:598-606.

- [836] Ban Y, Ogawa Y, Goto E, Uchino M, Terauchi N, Seki M, et al. Tear function and lipid layer alterations in dry eye patients with chronic graft-vs-host disease. Eye (Lond) 2009;23:202-8.
- [837] Berchicci L, Iuliano L, Miserocchi E, Bandello F, Modorati G. Tear osmolarity in ocular graft-versus-host disease. Cornea 2014;33:1252–6.
- [838] Riemens A, Stoyanova E, Rothova A, Kuiper J. Cytokines in tear fluid of pa- tients with ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. Mol Vis 2012;18:797-802.
- [839] Jung JW, Han SJ, Song MK, Kim TI, Kim EK, Min YH, et al. Tear Cytokines as Biomarkers for Chronic Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transpl 2015;21:2079–85.
- [840] Sakimoto T, Ohnishi T, Ishimori A. Significance of ectodomain shedding of TNF receptor 1 in ocular surface. Investig Ophthalmol Vis Sci 2014;55: 2419–23.
- [841] Hassan AS, Clouthier SG, Ferrara JL, Stepan A, Mian SI, Ahmad AZ, et al. Lacrimal gland involvement in graft-versus-host disease: a murine model. Investig Ophthalmol Vis Sci 2005;46:2692–7.
- [842] Cocho L, Fernandez I, Calonge M, Martinez V, Gonzalez-Garcia MJ, Caballero D, et al. Gene Expression-Based Predictive Models of Graft Versus Host Disease-Associated Dry Eye. Investig Ophthalmol Vis Sci 2015;56: 4570-81.
- [843] Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, Kitami A, Watanabe H, Sueki H, et al. Pre- dictive Factors Associated With Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Am J Ophthalmol 2015;160:228-37.
- [844] Saeed H, Mantagos IS, Chodosh J. Complications of Stevens-Johnson syn- drome beyond the eye and skin. Burns 2016;42:20-7.
- [845] Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. J Investig Dermatol 1994;102:285–305.
- [846] Kohanim S, Palioura S, Saeed HN, Akpek EK, Amescua G, Basu S, et al. Ste- vens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis-A Comprehensive Re- view and Guide to Therapy. I. Systemic Disease. Ocul Surf 2016;14:2–19.
- [847] Hutchinson JK, Gurwood AS. Iatrogenically induced Stevens-Johnson syn- drome after a car accident. Optometry 2011;82:9–14.
- [848] Jensen S. A case of Stevens-Johnson's syndrome following antiepileptic medication. Acta Ophthalmol (Copenh) 1967;45:576–81.
- [849] Chhipa SA, Masood S, Salarzai Y, Khan QA, Ahmad K, Sajid S. Ocular mani- festation, complications and aetiological factors in Stevens-Johnson syn- drome/toxic epidermal necrolysis. J Pak Med Assoc 2015;65:62-4.
- [850] Ueta M, Sawai H, Sotozono C, Hitomi Y, Kaniwa N, Kim MK, et al. IKZF1, a new susceptibility gene for cold medicine-related Stevens-Johnson syn- drome/toxic epidermal necrolysis with severe mucosal involvement. J Al- lergy Clin Immunol 2015;135:1538-45. e1517.
- [851] Goldberg D, Panigrahi D, Barazi M, Abelson M, Butrus S. A case of rofecoxibassociated stevens-johnson syndrome with corneal and conjunctival changes. Cornea 2004;23:736-7.
- [852] Lau B, Mutyala D, Dhaliwal D. A case report of doxycycline-induced Stevens- Johnson syndrome, Cornea 2011;30:595-7.
- [853] Kumar RS, Tan DT, Yong-Ming P, Francis OT, Sek-Tien H, Anand P, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Acetazolamide. J Glaucoma 2011 [Epub ahead of print].
- [854] Schulze Schwering M, Kayange P, van Oosterhout JJ, Spitzer MS. Severe eye complications from Stevens-Johnson syndrome in a human immunodefi- ciency virusinfected patient in Malawi. Am J Trop Med Hyg 2013;89:162–4.
- [855] Saka B, Barro-Traore F, Atadokpede FA, Kobangue L, Niamba PA, Adegbidi H, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in sub- Saharan Africa: a multicentric study in four countries. Int J Dermatol 2013;52:575–9.
- [856] Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsih MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical ge- netics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature 2004;428:486.
- [857] Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, et al. HLA- A\*0206 with TLR3 polymorphisms exerts more than additive effects in Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. PLoS One 2012;7. e43650.
- [858] Sotozono C, Inagaki K, Fujita A, Koizumi N, Sano Y, Inatomi T, et al. Methi- cillinresistant Staphylococcus aureus and methicillin-resistant Staphylo- coccus epidermidis infections in the cornea. Cornea 2002;21:594–101.
- [859] Ueta M, Tamiya G, Tokunaga K, Sotozono C, Ueki M, Sawai H, et al. Epistatic interaction between Toll-like receptor 3 (TLR3) and prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) genes. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1413 e11-6 e11.
- [860] Correia O, Delgado L, Ramos JP, Resende C, Torrinha JA. Cutaneous T-cell recruitment

in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. Arch Dermatol 1993;129:466-8.

- [861] Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, Robbiola O, Paul M, Dume L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Contact Dermat 1996;35: 234–6.
- [862] Bolitho P, Voskoboinik I, Trapani JA, Smyth MJ. Apoptosis induced by the lymphocyte effector molecule perforin. Curr Opin Immunol 2007;19: 339–47.
- [863] Tsubota K, Satake Y, Kaido M, Shinozaki N, Shimmura S, Bissen-Miyajima H, et al. Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. N Engl J Med 1999;340:1697-703.
- [864] Kaido M, Dogru M, Yamada M, Sotozono C, Kinoshita S, Shimazaki J, et al. Functional visual acuity in Stevens-Johnson syndrome. Am J Ophthalmol 2006;142:917-22.
- [865] Kang MH, Kim MK, Lee HJ, Lee HI, Wee WR, Lee JH. Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases. J Korean Med Sci 2011;26:938-44.
- [866] Ohashi Y, Ishida R, Kojima T, Goto E, Matsumoto Y, Watanabe K, et al. Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. Am J Ophthalmol 2003;136:291-9.
- [867] Lopez-Garcia JS, Rivas Jara L, Garcia-Lozano CI, Conesa E, de Juan IE, Murube del Castillo J. Ocular features and histopathologic changes during follow-up of toxic epidermal necrolysis. Ophthalmology 2011;118:265-71.
- [868] Tanioka H, Kawasaki S, Sotozono C, Nakamura T, Inatomi T, Kinoshita S. The relationship between preoperative clinical scores and immunohistological evaluation of surgically resected tissues in chronic severe ocular surface diseases. Jpn J Ophthalmol 2010;54:66-73.
- [869] Nakamura T, Nishida K, Dota A, Matsuki M, Yamanishi K, Kinoshita S. Elevated expression of transglutaminase 1 and keratinization-related pro- teins in conjunctiva in severe ocular surface disease. Investig Ophthalmol Vis Sci 2001;42:549–56.
- [870] Nishida K, Yamanishi K, Yamada K, Dota A, Kawasaki S, Quantock AJ, et al. Epithelial hyperproliferation and transglutaminase 1 gene expression in Stevens-Johnson syndrome conjunctiva. Am J Pathol 1999;154:331-6.
- [871] Lund AS, Heegaard S, Prause JU, Toft PB, Skov L. Expression of filaggrin in normal and keratinized conjunctiva. Open Ophthalmol J 2012;6:137-40.
- [872] Woo SBGM. Ulcerative, vesicular, and bullous lesions. In: Greenberg msgms JA, editor. Burket's Oral Medicine: Diagnosis and Treatment. Hamil- ton: B.C. Decker Inc; 2008.
- [873] Xu HH, Werth VP, Parisi E, Sollecito TP. Mucous membrane pemphigoid. Dent Clin North Am 2013;57:611-30.
- [874] Chan LS. Mucous membrane pemphigoid. Clin Dermatol 2001;19:703-11.
- [875] Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. Ophthalmology 2004;111:45-52.
- [876] Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin dis- eases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. Arch Dermatol 1995;131:48-52.
- [877] Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. J Dtsch Dermatol Ges 2009;7:434–40.
- [878] Mondino BJ, Brown SI, Rabin BS. HLA antigens in ocular cicatricial pemphi- goid. Br J Ophthalmol 1978;62:265-7.
- [879] Ahmed AR, Foster S, Zaltas M, Notani G, Awdeh Z, Alper CA, et al. Association of DQw7 (DQB1\*0301) with ocular cicatricial pemphigoid. Proc Natl Acad Sci U. S. A 1991;88:11579-82.
- [880] Olsen KE, Holland EJ. The association between ocular cicatricial pemphigoid and rheumatoid arthritis. Cornea 1998;17:504-7.
- [881] Miserocchi E, Waheed NK, Baltatzis S, Foster CS. Chronic cicatrizing conjunctivitis in a patient with ocular cicatricial pemphigoid and fatal Wegener granulomatosis. Am J Ophthalmol 2001;132:923-4.
- [882] Hatton MP, Raizman M, Foster CS. Exacerbation of undiagnosed ocular cicatricial pemphigoid after repair of involutional entropion. Ophthal Plast Reconstr Surg 2008;24:165-6.
- [883] Lazarova Z, Yee C, Darling T, Briggaman RA, Yancey KB. Passive transfer of antilaminin 5 antibodies induces subepidermal blisters in neonatal mice. J Clin Investig 1996;98:1509-18.
- [884] Bernauer W, Wright P, Dart JK, Leonard JN, Lightman S. Cytokines in the conjunctiva of acute and chronic mucous membrane pemphigoid: an immunohistochemical analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1993;231:563-70.
- [885] Mondino BJ, Rao H, Brown SI. T and B lymphocytes in ocular cicatricial pemphigoid.

### Translated into French by Allergan

Am J Ophthalmol 1981;92:536-42.

- [886] Bodaghi B, Bertin V, Paques M, Toublanc M, Dezutter-Dambuyant C, Hoang- Xuan T. Limbal conjunctival Langerhans cell density in ocular cicatricial pemphigoid: an indirect immunofluorescence study on Dispase-split con- junctiva. Curr Eye Res 1997;16:820-4.
- [887] Lambiase A, Micera A, Mantelli F, Moretti C, Di Zazzo A, Perrella E, et al. T- helper 17 lymphocytes in ocular cicatricial pemphigoid. Mol Vis 2009;15: 1449–55.
- [888] Tesavibul N, Dorfman D, Sangwan VS, Christen W, Panayotis Z, Rojas B, et al. Costimulatory molecules in ocular cicatricial pemphigoid. Investig Oph- thalmol Vis Sci 1998;39:982-8.
- [889] Kiang E, Tesavibul N, Yee R, Kellaway J, Przepiorka D. The use of topical cyclosporin A in ocular graft-versus-host-disease. Bone Marrow Transpl 1998;22:147-51.
- [890] Hoang-Xuan T, Foster CS, Raizman MB, Greenwood B. Mast cells in con- junctiva affected by cicatricial pemphigoid. Ophthalmology 1989;96: 1110-4.
- [891] Saito T, Nishida K, Sugiyama H, Yamato M, Maeda N, Okano T, et al. Abnormal keratocytes and stromal inflammation in chronic phase of severe ocular surface diseases with stem cell deficiency. Br J Ophthalmol 2008;92:404–10.
- [892] Razzaque MS, Ahmed BS, Foster CS, Ahmed AR. Effects of IL-4 on conjunctival fibroblasts: possible role in ocular cicatricial pemphigoid. Investig Oph- thalmol Vis Sci 2003;44:3417-23.
- [893] Razzaque MS, Foster CS, Ahmed AR. Role of enhanced expression of m-CSF in conjunctiva affected by cicatricial pemphigoid. Investig Ophthalmol Vis Sci 2002;43:2977-83.
- [894] Razzaque MS, Foster CS, Ahmed AR. Role of collagen-binding heat shock protein 47 and transforming growth factor-beta1 in conjunctival scarring in ocular cicatricial pemphigoid. Investig Ophthalmol Vis Sci 2003;44:1616–21.
- [895] Razzaque MS, Foster CS, Ahmed AR. Role of connective tissue growth factor in the pathogenesis of conjunctival scarring in ocular cicatricial pemphigoid. Investig Ophthalmol Vis Sci 2003;44:1998-2003.
- [896] Chan MF, Sack R, Quigley DA, Sathe S, Vijmasi T, Li S, et al. Membrane array analysis of tear proteins in ocular cicatricial pemphigoid. Optom Vis Sci 2011;88:1005-9.
- [897] Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Ste- vens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94:419-36. quiz 436-448, 456.
- [898] Tyagi S, Bhol K, Natarajan K, Livir-Rallatos C, Foster CS, Ahmed AR. Ocular cicatricial pemphigoid antigen: partial sequence and biochemical charac- terization. Proc Natl Acad Sci U. S. A 1996;93:14714-9.
- [899] Ahmed M, Zein G, Khawaja F, Foster CS. Ocular cicatricial pemphigoid: pathogenesis, diagnosis and treatment. Prog Retin Eye Res 2004;23:579–92.
- [900] Merchant S, Weinstein M. Pemphigus vulgaris: the eyes have it. Pediatrics 2003;112:183-5.
- [901] Amagai M. Autoimmunity against desmosomal cadherins in pemphigus. J Dermatol Sci 1999;20:92–102.
- [902] Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. Crit Rev Oral Biol Med 2002;13: 397-408.
- [903] Hodak E, Kremer I, David M, Hazaz B, Rothem A, Feuerman P, et al. Conjunctival involvement in pemphigus vulgaris: a clinical, histopatholog- ical and immunofluorescence study. Br J Dermatol 1990;123:615-20.
- [904] Guzey M, Ozardali I, Basar E, Aslan G, Satici A, Karadede S. A survey of trachoma: the histopathology and the mechanism of progressive cicatri- zation of eyelid tissues. Ophthalmologica 2000;214:277-84.
- [905] al-Rajhi AA, Hidayat A, Nasr A, al-Faran M. The histopathology and the mechanism of entropion in patients with trachoma. Ophthalmology 1993;100:1293-6.
- [906] Hu VH, Holland MJ, Cree IA, Pullin J, Weiss HA, Massae P, et al. In vivo confocal microscopy and histopathology of the conjunctiva in trachomatous scarring and normal tissue: a systematic comparison. Br J Ophthalmol 2013;97:1333-7.
- [907] White ML, Chodosh J, Jang J, Dohlman C. Incidence of Stevens-Johnson Syndrome and Chemical Burns to the Eye. Cornea 2015;34:1527-33.
- [908] Roper-Hall MJ. A retrospective study of eye injuries. Ophthalmologica 1969;1-3:12-27.
- [909] Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophys- iology and therapy. Surv Ophthalmol 1997;41:275-313.
- [910] Dua HS, King AJ, Joseph A. A new classification of ocular surface burns. Br J Ophthalmol 2001;85:1379-83.
- [911] Bagley DM, Casterton PL, Dressler WE, Edelhauser HF, Kruszewski FH, McCulley JP, et al. Proposed new classification scheme for chemical injury to the human eye. Regul

Toxicol Pharmacol 2006;45:206-13.

- [912] Gupta N, Kalaivani M, Tandon R. Comparison of prognostic value of Roper Hall and Dua classification systems in acute ocular burns. Br J Ophthalmol 2011;95:194–8.
- [913] Volkov VV, Brzheskii VV, Gladkikh AF. The diagnosis and treatment of the dry eye syndrome of burn etiology. Oftalmol Zh 1990:328-30.
- [914] Beuerman RW, Schimmelpfennig B. Sensory denervation of the rabbit cornea affects epithelial properties. Exp Neurol 1980;69:196-201.
- [915] Blanco-Mezquita T, Martinez-Garcia C, Proenca R, Zieske JD, Bonini S, Lambiase A, et al. Nerve growth factor promotes corneal epithelial migration by enhancing expression of matrix metalloprotease-9. Investig Ophthalmol Vis Sci 2013;54:3880-90.
- [916] Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. Surv Ophthalmol 2014;59:263–85.
- [917] Patel M, Fraunfelder FW. Toxicity of topical ophthalmic anesthetics. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2013;9:983–8.
- [918] Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK- induced neuropathic dry eye. Ocul Surf 2014;12:32-45.
- [919] Benitez-del-Castillo JM, del Rio T, Iradier T, Hernandez JL, Castillo A, Garcia-Sanchez J. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. Cornea 2001;20:30-2.
- [920] Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ kerato- mileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. Ophthal- mology 2001;108:1230-5.
- [921] Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. Exp Eye Res 2003;76:521-42.
- [922] Nettune GR, Pflugfelder SC. Post-LASIK tear dysfunction and dysesthesia. Ocul Surf 2010;8:135-45.
- [923] De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, Hamill MB, Manuel FK, Hassan SS, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. Am J Ophthalmol 2006;141:438-45.
- [924] Raoof D, Pineda R. Dry eye after laser in-situ keratomileusis. Semin Oph- thalmol 2014;29:358-62.
- [925] Lee JB, Ryu CH, Kim J, Kim EK, Kim HB. Comparison of tear secretion and tear film instability after photorefractive keratectomy and laser in situ kerato- mileusis. J Cataract Refract Surg 2000;26:1326-31.
- [926] Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. Ophthalmology 2001;108:1082-7.
- [927] Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. Eye (Lond) 2003;17:989-95.
- [928] Harding SP, Lipton JR, Wells JC. Natural history of herpes zoster oph- thalmicus: predictors of postherpetic neuralgia and ocular involvement. Br J Ophthalmol 1987;71:353-8.
- [929] Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing. Prog Retin Eye Res 2015;49:17-45.
- [930] Chikama T, Fukuda K, Morishige N, Nishida T. Treatment of neurotrophic keratopathy with substance-P-derived peptide (FGLM) and insulin-like growth factor I. Lancet 1998;351:1783-4.
- [931] Lambiase A, Rama P, Bonini S, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. N Engl J Med 1998;338: 1174-80.
- [932] Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. Ophthalmology 2000;107: 1347-51. discussion 1351-1342.
- [933] Nichols KK, Redfern RL, Jacob JT, Nelson JD, Fonn D, Forstot SL, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the definition and classification subcommittee. Investig Ophthalmol Vis Sci 2013;54. TFOS14-19.
- [934] Tamura M, Murata N, Hayashi M, Regis J. Injury of the lacrimal component of the nervus intermedius function after radiosurgery versus microsurgery. Neurochirurgie 2004;50:338-44.
- [935] Ayberk G, Ozveren MF, Uzum N, Tosun O, Akcay EK. Cellular schwannoma of the greater superficial petrosal nerve presenting with abducens nerve palsy and xerophthalmia: case report. Neurosurgery 2008;63:E813-4. discussion E4.
- [936] Ichimura S, Yoshida K, Sutiono AB, Horiguchi T, Sasaki H, Kawase T. Greater petrosal nerve schwannomas-analysis of four cases and review of the liter- ature. Neurosurg Rev 2010;33:477-82.
- [937] Wong J, Lan W, Ong LM, Tong L. Non-hormonal systemic medications and dry eye. Ocul Surf 2011;9:212-26.
- [938] Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. J Ophthalmol 2012;2012:285851.
- Translated into French by Allergan

- [939] Gu Q, Dillon CF, Burt VL. Prescription drug use continues to increase: U.S. prescription drug data for 2007-2008. In: Statistics NCfH, editor. NCHS data brief, no 42. Hyattsville, MD; 2010.
- [940] Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. Optom Vis Sci 2008;85:668-74.
- [941] Gold-von Simson G, Axelrod FB. Familial dysautonomia: update and recent advances. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2006;36:218–37.
- [942] Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:767-72.
- [943] Lu R, Huang R, Li K, Zhang X, Yang H, Quan Y, et al. The influence of benign essential blepharospasm on dry eye disease and ocular inflammation. Am J Ophthalmol 2014;157:591-7. e591-592.
- [944] Park DI, Shin HM, Lee SY, Lew H. Tear production and drainage after botu- linum toxin A injection in patients with essential blepharospasm. Acta Ophthalmol 2013;91:e108-112.
- [945] Tsubota K, Fujihara T, Kaido M, Mori A, Mimura M, Kato M. Dry eye and Meige's syndrome. Br J Ophthalmol 1997;81:439-42.
- [946] Frueh BR, Musch DC, Bersani TA. Effects of eyelid protractor excision for the treatment of benign essential blepharospasm. Am J Ophthalmol 1992;113: 681–6.
- [947] Arthurs B, Flanders M, Codere F, Gauthier S, Dresner S, Stone L. Treatment of blepharospasm with medication, surgery and type A botulinum toxin. Can J Ophthalmol 1987;22:24-8.
- [948] Gillum WN, Anderson RL. Blepharospasm surgery. An anatomical approach. Arch Ophthalmol 1981;99:1056-62.
- [949] Silveira-Moriyama L, Goncalves LR, Chien HF, Barbosa ER. Botulinum toxin a in the treatment of blepharospasm: a 10-year experience. Arq Neuro- psiquiatr 2005;63:221-4.
- [950] Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent di-abetics. Br J Ophthalmol 2000;84:19-21.
- [951] Lv S, Cheng J, Sun A, Li J, Wang W, Guan G, et al. Mesenchymal stem cells transplantation ameliorates glomerular injury in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via inhibiting oxidative stress. Diabetes Res Clin Pract 2014;104:143–54.
- [952] Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Ophthalmology 2001;108:586–92.
- [953] Eagle Jr RC, Font RL, Fine BS. The basement membrane exfoliation syndrome. Arch Ophthalmol 1979;97:510-5.
- [954] Roh YB, Ishibashi T, Ito N, Inomata H. Alteration of microfibrils in the con-junctiva of patients with exfoliation syndrome. Arch Ophthalmol 1987;105: 978-82.
- [955] Kozobolis VP, Detorakis ET, Tsopakis GM, Pallikaris IG. Evaluation of tear secretion and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. Acta Oph- thalmol Scand 1999;77:406-9.
- [956] Kozobolis VP, Christodoulakis EV, Naoumidi II, Siganos CS, Detorakis ET, Pallikaris LG. Study of conjunctival goblet cell morphology and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004;242:478-83.
- [957] Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. Ophthalmology 2009;116: 379–84.
- [958] Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. Cornea 2006;25:651-5.
- [959] Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document agerelated changes of the meibomian glands in a normal popu- lation. Ophthalmology 2008;115:911-5.
- [960] Nien CJ, Massei S, Lin G, Nabavi C, Tao J, Brown DJ, et al. Effects of age and dysfunction on human meibomian glands. Arch Ophthalmol 2011;129: 462–9.
- [961] Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, Rocha EM, Krenzer KL, Cermak JM, et al. Androgen influence on the meibomian gland. Investig Ophthalmol Vis Sci 2000;41:3732-42.
- [962] Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. Maturitas 2001;37:209–12.
- [963] Henriquez AS, Korb DR. Meibomian glands and contact lens wear. Br J Ophthalmol 1981;65:108-11.
- [964] Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. J Am Optom Assoc 1980;51:243-51.
- [965] Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. Ophthalmology 1993;100:347-51.
- [966] McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis.

A.J. Bron et al. / The Ocular Surface xxx (2017) 441-515

Ophthalmology 1982;89:1173-80.

- [967] Jung JW, Park SY, Kim JS, Kim EK, Seo KY, Kim TI. Analysis of Factors Asso- ciated With the Tear Film Lipid Layer Thickness in Normal Eyes and Patients With Dry Eye Syndrome. Investig Ophthalmol Vis Sci 2016;57:4076-83.
- [968] Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. Exp Eye Res 2004;78:347–60.
- [969] Heiligenhaus A, Koch JM, Kemper D, Kruse FE, Waubke TN. [Therapy of dry eye disorders]. Klin Monbl Augenheilkd 1994;204:162-8.
- [970] Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The international workshop on mei- bomian gland dysfunction: executive summary. Investig Ophthalmol Vis Sci 2011;52:1922-9.
- [971] Chhadva P, McClellan AL, Alabiad CR, Feuer WJ, Batawi H, Galor A. Impact of Eyelid Laxity on Symptoms and Signs of Dry Eye Disease. Cornea 2016;35: 531-5.
- [972] McCulley JP, Sciallis GF. Meibomian keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol 1977;84:788-93.
- [973] Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. I. Keratin protein expression in normal human and rabbit meibomian glands. Investig Ophthalmol Vis Sci 1989;30:927-35.
- [974] Ong BL, Hodson SA, Wigham T, Miller F, Larke JR. Evidence for keratin pro- teins in normal and abnormal human meibomian fluids. Curr Eye Res 1991;10:1113-9.
- [975] Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, et al. Human meibum lipid confor- mation and thermodynamic changes with meibomian-gland dysfunction. Investig Ophthalmol Vis Sci 2011;52:3805-17.
- [976] Straatsma BR. Cystic degeneration of the meibomian glands. AMA Arch Ophthalmol 1959;61:918-27.
- [977] Olami Y, Zajicek G, Cogan M, Gnessin H, Pe'er J. Turnover and migration of meibomian gland cells in rats' eyelids. Ophthalmic Res 2001;33:170-5.
- [978] Pult H, Riede-Pult BH, Nichols JJ. Relation between upper and lower lids' meibomian gland morphology, tear film, and dry eye. Optom Vis Sci 2012;89:E310-5.
- [979] Yin Y, Gong L. Uneven Meibomian Gland Dropout Over the Tarsal Plate and its Correlation With Meibomian Gland Dysfunction. Cornea 2015;34: 1200-5.
- [980] Finis D, Ackermann P, Pischel N, et al. Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction and Local Distribution of Meibomian Gland Atrophy by Non- contact Infrared Meibography. Curr Eye Res 2015;40:982–9.
- [981] Ban Y, Shimazaki-Den S, Tsubota K, Shimazaki J. Morphological evaluation of meibomian glands using noncontact infrared meibography. Ocul Surf 2013;11:47–53.
- [982] Eom Y, Lee JS, Kang SY, Kim HM, Song JS. Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls. Am J Ophthalmol 2013;155:1104-10. e1102.
- [983] Ji YW, Lee J, Lee H, Seo KY, Kim EK, Kim TI. Automated Measurement of Tear Film Dynamics and Lipid Layer Thickness for Assessment of Non-Sjogren Dry Eye Syndrome With Meibomian Gland Dysfunction. Cornea 2017;36: 176–82.
- [984] Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. Eve (Lond) 1991;5(Pt 4):395-411.
- [985] Matsumoto Y, Shigeno Y, Sato EA, et al. The evaluation of the treatment response in obstructive meibomian gland disease by in vivo laser confocal microscopy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247:821-9.
- [986] Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. Cornea 1991;10:277-85.
- [987] Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Tomidokoro A, Amano S. Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive mei- bomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. Jpn J Ophthalmol 2010;54:387–91.
- [988] Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. Arch Ophthalmol 1999;117:723-9.
- [989] Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. Am J Ophthalmol 1996;122:818-24.
- [990] Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. Ophthalmology 1996;103:664–9.
- [991] Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. Ocul Surf 2005;3:81-95.
- [992] Lienert JP, Tarko L, Uchino M, Christen WG, Schaumberg DA. Long-term Natural History of Dry Eye Disease from the Patient's Perspective. Ophthal- mology 2016;123:425-33.
- [993] Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. Cornea 2008;27:1142-7.
- [994] Blackie CA, Solomon JD, Greiner JV, Holmes M, Korb DR. Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. Optom Vis Sci 2008;85:675-

Translated into French by Allergan

83.

- [995] Franck C. Fatty layer of the precorneal film in the 'office eye syndrome'. Acta Ophthalmol (Copenh) 1991;69:737-43.
- [996] Franck C, Palmvang IB. Break-up time and lissamine green epithelial damage in 'office eye syndrome'. Six-month and one-year follow-up investigations. Acta Ophthalmol (Copenh) 1993;71:62-4.
- [997] Fenga C, Aragona P, Di Nola C, Spinella R. Comparison of ocular surface disease index and tear osmolarity as markers of ocular surface dysfunction in video terminal display workers. Am J Ophthalmol 2014;158:41-8. e42.
- [998] Schlote T, Kadner G, Freudenthaler N. Marked reduction and distinct pat- terns of eye blinking in patients with moderately dry eyes during video display terminal use. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004;242:306-12.
- [999] Tung CI, Perin AF, Gumus K, Pflugfelder SC. Tear meniscus dimensions in tear dysfunction and their correlation with clinical parameters. Am J Ophthalmol 2014;157:301-10. e301.
- [1000] Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. Exp Eye Res 2004;78:399-407.
- [1001] Ibrahim OM, Dogru M, Takano Y, et al. Application of visante optical coherence tomography tear meniscus height measurement in the diagnosis of dry eye disease. Ophthalmology 2010;117:1923-9.
- [1002] Arita R, Morishige N, Shirakawa R, Sato Y, Amano S. Effects of Eyelid Warming Devices on Tear Film Parameters in Normal Subjects and Patients with Meibomian Gland Dysfunction. Ocul Surf 2015;13:321-30.
- [1003] Fu YA. Ocular manifestation of polychlorinated biphenyls intoxication. Am J Ind Med 1984;5:127-32.
- [1004] McCulley JP, Shine WE. Meibomian secretions in chronic blepharitis. Adv Exp Med Biol 1998;438:319-26.
- [1005] Auw-Haedrich C, Reinhard T. Chronic blepharitis. Pathogenesis, clinical features, and therapy. Ophthalmologe 2007;104:817-26. quiz 827-818.
- [1006] Kaercher T, Brewitt H. Blepharitis. Ophthalmologe 2004;101:1135-47. quiz 1148.
- [1007] McCulley JP, Dougherty JM. Bacterial aspects of chronic blepharitis. Trans Ophthalmol Soc U. K 1986;105(Pt 3):314-8.
- [1008] Dougherty JM, McCulley JP. Analysis of the free fatty acid component of meibomian secretions in chronic blepharitis. Investig Ophthalmol Vis Sci 1986;27:52-6.
- [1009] Bron AJ, Tiffany JM. The meibomian glands and tear film lipids. Structure, function, and control. Adv Exp Med Biol 1998;438:281-95.
- [1010] Watters GA, Turnbull PR, Swift S, Petty A, Craig JP. Ocular surface micro- biome in meibomian gland dysfunction in Auckland, New Zealand. Clin Exp Ophthalmol 2016;45:105-11.
- [1011] Suzuki T, Teramukai S, Kinoshita S. Meibomian glands and ocular surface inflammation. Ocul Surf 2015;13:133-49.
- [1012] Czepita D, Kuzna-Grygiel W, Czepita M, Grobelny A. Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis. Ann Acad Med Stetin 2007;53:63-7. discussion 67.
- [1013] Lacey N, Kavanagh K, Tseng SC. Under the lash: Demodex mites in human diseases. Biochem (Lond) 2009;31:2~6.
- [1014] Ng A, Bitton E, et al. Demodex infestation of the eyelash. Contact Lens Spectr 2014;29:36-41.
- [1015] Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, et al. High prevalence of Demodex in eye- lashes with cylindrical dandruff. Investig Ophthalmol Vis Sci 2005;46: 3089–94.
- [1016] Randon M, Liang H, El Hamdaoui M, et al. In vivo confocal microscopy as a novel and reliable tool for the diagnosis of Demodex eyelid infestation. Br J Ophthalmol 2015;99:336-41.
- [1017] Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. Investig Ophthalmol Vis Sci 2011;52:2050-64.
- [1018] Cheng AM, Sheha H, Tseng SC. Recent advances on ocular Demodex infestation. Curr Opin Ophthalmol 2015;26:295-300.
- [1019] Bron AJ, Mengher LS. Congenital deficiency of meibomian glands. Br J Ophthalmol 1987;71:312-4.
- [1020] Erickson RP, Dagenais SL, Caulder MS, et al. Clinical heterogeneity in lym- phoedemadistichiasis with FOXC2 truncating mutations. J Med Genet 2001;38:761-6.
- [1021] Narayanan S, Miller WL, McDermott AM. Expression of human beta- defensins in conjunctival epithelium: relevance to dry eye disease. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:3795-801.
- [1022] Di Iorio E, Kaye SB, Ponzin D, et al. Limbal stem cell deficiency and ocular phenotype in ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome caused by p63 mutations. Ophthalmology 2012;119:74–83.

- [1023] Lin AN, Murphy F, Brodie SE, Carter DM. Review of ophthalmic findings in 204 patients with epidermolysis bullosa. Am J Ophthalmol 1994;118: 384–90.
- [1024] Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al. The classification of inherited epi- dermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. J Am Acad Dermatol 2008;58:931-50.
- [1025] McDonnell PJ, Schofield OM, Spalton DJ, Eady RA. Eye involvement in junctional epidermolysis bullosa. Arch Ophthalmol 1989;107:1635-7.
- [1026] McDonnell PJ, Schofield OM, Spalton DJ, Mayou BJ, Eady RA. The eye in dystrophic epidermolysis bullosa: clinical and immunopathological find- ings. Eye (Lond) 1989;3(Pt 1):79-83.
- [1027] McDonnell PJ, Spalton DJ. The ocular signs and complications of epi- dermolysis bullosa. J R Soc Med 1988;81:576–8.
- [1028] Zierhut M, Thiel HJ, Weidle EG, Steuhl KP, Sonnichsen K, Schaumburg- Lever G. Ocular involvement in epidermolysis bullosa acquisita. Arch Ophthalmol 1989;107:398-401.
- [1029] Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, et al. The eye in epidermolysis bullosa. Br J Ophthalmol 1999;83:323-6.
- [1030] Jones SM, Smith KA, Jain M, Mellerio JE, Martinez A, Nischal KK. The Fre- quency of Signs of Meibomian Gland Dysfunction in Children with Epi- dermolysis Bullosa. Ophthalmology 2016;123:991-9.
- [1031] Kiritsi D, Has C, Bruckner-Tuderman L. Laminin 332 in junctional epi- dermolysis bullosa. Cell Adh Migr 2013;7:135-41.
- [1032] Adamis AP, Schein OD, Kenyon KR. Anterior corneal disease of epi- dermolysis bullosa simplex. Arch Ophthalmol 1993;111:499-502.
- [1033] Gans LA. Eye lesions of epidermolysis bullosa. Clinical features, manage- ment, and prognosis. Arch Dermatol 1988;124:762-4.
- [1034] Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Eye involvement in inherited epi- dermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Am J Ophthalmol 2004;138:254–62.
- [1035] Fong K, Takeichi T, Liu L, et al. Ichthyosis follicularis, atrichia, and photo-phobia syndrome associated with a new mutation in MBTPS2. Clin Exp Dermatol 2015;40:529-32.
- [1036] Eramo LR, Esterly NB, Zieserl EJ, Stock EL, Herrmann J. Ichthyosis follicularis with alopecia and photophobia. Arch Dermatol 1985;121:1167-74.
- [1037] Keyvani K, Paulus W, Traupe H, et al. Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia (IFAP) syndrome: clinical and neuropathological observations in a 33-year-old man. Am J Med Genet 1998;78:371-7.
- [1038] Cursiefen C, Schlotzer-Schrehardt U, Holbach LM, Pfeiffer RA, Naumann GO. Ocular findings in ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia syn- drome. Arch Ophthalmol 1999;117:681-4.
- [1039] Macleod J. Three cases of "ichthyosis follicularis" associated with baldness. Br J Dermatol 1909;21:165-89.
- [1040] Oeffner F, Martinez F, Schaffer J, et al. Intronic mutations affecting splicing of MBTPS2 cause ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia (IFAP) syndrome. Exp Dermatol 2011;20:447-9.
- [1041] Oeffner F, Fischer G, Happle R, et al. IFAP syndrome is caused by deficiency in MBTP52, an intramembrane zinc metalloprotease essential for choles- terol homeostasis and ER stress response. Am J Hum Genet 2009;84: 459-67.
- [1042] Aten E, Brasz LC, Bornholdt D, et al. Keratosis Follicularis Spinulosa Deca- Ivans is caused by mutations in MBTPS2. Hum Mutat 2010;31:1125-33.
- [1043] Kymionis GD, Klados NE, Kontadakis GA, Mikropoulos DG. Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis with topical tacrolimus 0.03% oint- ment. Cornea 2013;32:1499–501.
- [1044] Kymionis GD, Plaka A, Kontadakis GA, Astyrakakis N. Treatment of corneal dellen with a large diameter soft contact lens. Cont Lens Anterior Eye 2011;34:290-2.
- [1045] Rees TD, Jelks GW. Blepharoplasty and the dry eye syndrome: guidelines for surgery? Plast Reconstr Surg 1981;68:249–52.
- [1046] Shah CT, Blount AL, Nguyen EV, Hassan AS. Cranial nerve seven palsy and its influence on meibomian gland function. Ophthal Plast Reconstr Surg 2012;28:166-8.
- [1047] Takahashi Y, Kakizaki H. Meibomian Gland Dysfunction in Cranial Nerve VII Palsy. Ophthal Plast Reconstr Surg 2015;31:179-81.
- [1048] Wan T, Jin X, Lin L, Xu Y, Zhao Y. Incomplete Blinking May Attribute to the Development of Meibomian Gland Dysfunction. Curr Eye Res 2016;41: 179-85.
- [1049] Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. Acta Ophthalmol (Copenh) 1983;61:108-16.
- [1050] Kim YS, Kwak AY, Lee SY, Yoon JS, Jang SY. Meibomian gland dysfunction in Graves' orbitopathy. Can J Ophthalmol 2015;50:278-82.
- Translated into French by Allergan

- [1051] Jang SY, Lee SY, Yoon JS. Meibomian gland dysfunction in longstanding prosthetic eye wearers. Br J Ophthalmol 2013;97:398-402.
- [1052] Chang M, Lee H, Park MS, Baek S. The clinical characteristics and new classification of sticky eyelid syndrome in East Asian patients. Acta Oph- thalmol 2014;92:e667-670.
- [1053] Reddy VC, Patel SV, Hodge DO, Leavitt JA. Corneal sensitivity, blink rate, and corneal nerve density in progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. Cornea 2013;32:631-5.
- [1054] Magalhaes M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkin- son's diseasea retrospective comparison. Acta Neurol Scand 1995;91: 98-102.
- [1055] Okun MS, McDonald WM, DeLong MR. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity. Arch Neurol 2002;59:807-11.
- [1056] Mathers WD, Billborough M. Meibomian gland function and giant papillary conjunctivitis. Am J Ophthalmol 1992;114:188-92.
- [1057] Bonini S, Bonini S, Schiavone M, Centofanti M, Allansmith MR, Bucci MG. Conjunctival hyperresponsiveness to ocular histamine challenge in patients with vernal conjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 1992;89:103-7.
- [1058] Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. Effects of conjunctival hyperosmolar challenge in allergic subjects and normal controls. Int Arch Allergy Immunol 1994;104:92-6.
- [1059] Leonardi A, Lanier B. Urban eye allergy syndrome: a new clinical entity? Curr Med Res Opin 2008;24:2295–302.
- [1060] Mourao EM, Rosario NA, Silva L, Shimakura SE. Ocular symptoms in nonspecific conjunctival hyperreactivity. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:29–34.
- [1061] Rummenie VT, Matsumoto Y, Dogru M, et al. Tear cytokine and ocular surface alterations following brief passive cigarette smoke exposure. Cytokine 2008;43:200–8.
- [1062] Uchino Y, Kawakita T, Ishii T, Ishii N, Tsubota K. A new mouse model of dry eye disease: oxidative stress affects functional decline in the lacrimal gland. Cornea 2012;31(Suppl 1):S63-7.
- [1063] Zheng Q, Ren Y, Reinach PS, et al. Reactive oxygen species activated NLRP3 inflammasomes initiate inflammation in hyperosmolarity stressed human corneal epithelial cells and environment-induced dry eye patients. Exp Eye Res 2015;134:133-40.
- [1064] Aragona P, Romeo GF, Puzzolo D, Micali A, Ferreri G. Impression cytology of the conjunctival epithelium in patients with vernal conjunctivitis. Eye (Lond) 1996;10(Pt 1):82-5.
- [1065] Bielory L. Ocular allergy and dry eye syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:421-4.
- [1066] Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueousdeficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. Cornea 2012;31:472-8.
- [1067] Enriquez-de-Salamanca A, Bonini S, Calonge M. Molecular and cellular biomarkers in dry eye disease and ocular allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:523–33.
- [1068] Dogru M, Gunay M, Celik G, Aktas A. Evaluation of the tear film instability in children with allergic diseases. Cutan Ocul Toxicol 2016;35:49-52.
- [1069] Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Dry eye with only decreased tear break-up time is sometimes associated with allergic conjunctivitis. Ophthalmology 1995;102:302–9.
- [1070] Bonini S, Mantelli F, Moretti C, Lambiase A, Bonini S, Micera A. Itchy-dry eye associated with polycystic ovary syndrome. Am J Ophthalmol 2007;143: 763-71.
- [1071] Fuchs E, Green H. Regulation of terminal differentiation of cultured human keratinocytes by vitamin A. Cell 1981;25:617–25.
- [1072] Checkley W, West Jr KP, Wise RA, et al. Maternal vitamin A supplementa- tion and lung function in offspring. N Engl J Med 2010;362:1784-94.
- [1073] Semba RD, de Pee S, Panagides D, Poly O, Bloem MW. Risk factors for xerophthalmia among mothers and their children and for mother-child pairs with xerophthalmia in Cambodia. Arch Ophthalmol 2004;122: 517-23.
- [1074] Demissie T, Ali A, Mekonen Y, Haider J, Umeta M. Magnitude and distribution of vitamin A deficiency in Ethiopia. Food Nutr Bull 2010;31:234-41.
- [1075] Sommer A. Xerophthalmia and vitamin A status. Prog Retin Eye Res 1998;17:9-31.
- [1076] Hess AF, Kirby DB. The Incidence of Xerophthalmia and Night-Blindness in the United States-A Gauge of Vitamin A Deficiency. Am J Public Health Nations Health 1933;23:935-8.
- [1077] Sommer A, Green WR. Goblet cell response to vitamin A treatment for corneal xerophthalmia. Am J Ophthalmol 1982;94:213–5.
- [1078] Paton D, Mc LD. Bitot spots. Am J Ophthalmol 1960;50:568-74.
- [1079] Rodger FC, Saiduzzafar H, Grover AD, Fazal A. A reappraisal of the ocular lesion

known as bitot's spot. Br J Nutr 1963;17:475-85.

- [1080] Ferrari G, Vigano M. Images in clinical medicine. Bitot's spot in vitamin A deficiency. N Engl J Med 2013;368. e29.
- [1081] Sommer A, Emran N, Tamba T. Vitamin A-responsive punctate keratopathy in xerophthalmia. Am J Ophthalmol 1979;87:330-3.
- [1082] Sommer A, Emran N. Tear production in vitamin A-responsive xeroph- thalmia. Am J Ophthalmol 1982;93:84-7.
- [1083] Hatchell DL, Sommer A. Detection of ocular surface abnormalities in experimental vitamin A deficiency. Arch Ophthalmol 1984;102:1389–93.
- [1084] Puangsricharern V, Tseng SC. Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. Ophthalmology 1995;102:1476-85.
- [1085] Rao V, Friend J, Thoft RA, Underwood BA, Reddy PR. Conjunctival goblet cells and mitotic rate in children with retinol deficiency and measles. Arch Ophthalmol 1987;105:378-80.
- [1086] Kiorpes TC, Kim YC, Wolf G. Stimulation of the synthesis of specific gly- coproteins in corneal epithelium by vitamin A. Exp Eye Res 1979;28:23-35.
- [1087] Hassell JR, Newsome DA. Vitamin A-induced alterations in corneal and conjunctival epithelial elycoprotein biosynthesis. Ann N. Y Acad Sci 1981;359:358–65.
- [1088] Tei M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Vitamin A deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. Investig Ophthalmol Vis Sci 2000;41:82-8.
- [1089] Hori Y, Spurr-Michaud SJ, Russo CL, Argueso P, Gipson IK. Effect of retinoic acid on gene expression in human conjunctival epithelium: secretory phospholipase A2 mediates retinoic acid induction of MUC16. Investig Ophthalmol Vis Sci 2005;46:4050-61.
- [1090] Kim SW, Seo KY, Rhim T, Kim EK. Effect of retinoic acid on epithelial dif- ferentiation and mucin expression in primary human corneal limbal epithelial cells. Curr Eye Res 2012;37:33-42.
- [1091] Yamamoto Y, Yokoi N, Higashihara H, et al. Clinical characteristics of short tear film breakup time (BUT) -type dry eye. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 2012;116:1137-43.
- [1092] Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. Am J Ophthalmol 2013;156:759-66.
- [1093] Kawashima M, Uchino M, Yokoi N, et al. Associations between subjective happiness and dry eye disease: a new perspective from the Osaka study. PloS One 2015;10. e0123299.
- [1094] Kawashima M, Uchino M, Yokoi N, et al. The Association between Dry Eye Disease and Physical Activity as well as Sedentary Behavior: Results from the Osaka Study. J Ophthalmol 2014;2014:943786.
- [1095] Uchino Y, Uchino M, Yokoi N, et al. Alteration of tear mucin 5AC in office workers using visual display terminals: The Osaka Study. JAMA Ophthalmol 2014;132:985-92.
- [1096] Shimazaki-Den S, Iseda H, Dogru M, Shimazaki J. Effects of diquafosol so- dium eye drops on tear film stability in short BUT type of dry eye. Cornea 2013;32:1120–5.
- [1097] Koh S, Inoue Y, Sugmimoto T, Maeda N, Nishida K. Effect of rebamipide ophthalmic suspension on optical quality in the short break-up time type of dry eye. Cornea 2013;32:1219-23.
- [1098] Koh S. Clinical utility of 3% diquafosol ophthalmic solution in the treatment of dry eyes. Clin Ophthalmol 2015;9:865-72.
- [1099] Munger KL, Levin LI, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Anti-Epstein-Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel. Mult Scler 2011;17:1185–93.
- [1100] Simon KC, O'Reilly EJ, Munger KL, Finerty S, Morgan AJ, Ascherio A. Epstein- Barr virus neutralizing antibody levels and risk of multiple sclerosis. Mult Scler 2012;18:1185-7.
- [1101] Ascherio A, Munger KL. EBV and Autoimmunity. Curr Top Microbiol Immunol 2015:390:365-85.
- [1102] Pflugfelder SC, Beuerman R, Stern DA. Dry eye and ocular surface disorders. CRC Press; 2004.
- [1103] Kam WR, Liu Y, Ding J, Sullivan DA. Do Cyclosporine A, an IL-1 Receptor Antagonist, Uridine Triphosphate, Rebamipide, and/or Bimatoprost Regu- late Human Meibomian Gland Epithelial Cells? Investig Ophthalmol Vis Sci 2016;57:4287-94.
- [1104] Sacks EH, Wieczorek R, Jakobiec FA, Knowles 2nd DM. Lymphocytic sub- populations in the normal human conjunctiva. A monoclonal antibody study. Ophthalmology 1986;93:1276-83.
- [1105] Sacks E, Rutgers J, Jakobiec FA, Bonetti F, Knowles DM. A comparison of conjunctival and nonocular dendritic cells utilizing new monoclonal anti- bodies. Ophthalmology 1986;93:1089–97.

[1106] Brissette-Storkus CS, Reynolds SM, Lepisto AJ, Hendricks RL. Identification of a novel Translated into French by Allergan

macrophage population in the normal mouse corneal stroma. Investig Ophthalmol Vis Sci 2002;43:2264-71.

- [1107] Hamrah P, Chen L, Zhang Q, Dana MR. Novel expression of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-3 and VEGF-C on corneal dendritic cells. Am J Pathol 2003;163:57-68.
- [1108] Hamrah P, Huq SO, Liu Y, Zhang Q, Dana MR. Corneal immunity is mediated by heterogeneous population of antigen-presenting cells. J Leukoc Biol 2003;74:172–8.
- [1109] Hamrah P, Liu Y, Zhang Q, Dana MR. Alterations in corneal stromal dendritic cell phenotype and distribution in inflammation. Arch Ophthalmol 2003;121:1132-40.
- [1110] Hamrah P, Liu Y, Zhang Q, Dana MR. The corneal stroma is endowed with a significant number of resident dendritic cells. Investig Ophthalmol Vis Sci 2003;44:581–9.
- [1111] Hattori T, Chauhan SK, Lee H, et al. Characterization of Langerin-expressing dendritic cell subsets in the normal cornea. Investig Ophthalmol Vis Sci 2011;52:4598-604.
- [1112] Shull MM, Ormsby I, Kier AB, et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease. Nature 1992;359:693–9.
- [1113] Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/ wingedhelix protein, scurfin, results in the fatal lymphoproliferative dis- order of the scurfy mouse. Nat Genet 2001;27:68-73.
- [1114] Sharma R, Zheng L, Guo X, Fu SM, Ju ST, Jarjour WN. Novel animal models for Sjogren's syndrome: expression and transfer of salivary gland dysfunction from regulatory T cell-deficient mice. J Autoimmun 2006;27: 289-96.
- [1115] Rahimy E, Pitcher III JD, Pangelinan SB, et al. Spontaneous autoimmune dacryoadenitis in aged CD25KO mice. Am J Pathol 2010;177:744-53. Epub 2010 Jun 2021.
- [1116] Jabs DA, Prendergast RA. Ocular inflammation in MRL/Mp-lpr/lpr mice. Investig Ophthalmol Vis Sci 1991;32:1944-7.
- [1117] Li S, Nikulina K, DeVoss J, et al. Small proline-rich protein 1B (SPRR1B) is a biomarker for squamous metaplasia in dry eye disease. Investig Oph- thalmol Vis Sci 2008;49:34-41.
- [1118] Vosters JL, Landek-Salgado MA, Yin H, et al. Interleukin-12 induces salivary gland dysfunction in transgenic mice, providing a new model of Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 2009;60:3633-41.
- [1119] Cha S, Nagashima H, Brown VB, Peck AB, Humphreys-Beher MG. Two NOD Iddassociated intervals contribute synergistically to the development of autoimmune exocrinopathy (Sjogren's syndrome) on a healthy murine background. Arthritis Rheum 2002;46:1390-8.
- [1120] Robinson CP, Yamachika S, Bounous DI, et al. A novel NOD-derived murine model of primary Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 1998;41:150–6.
- [1121] You IC, Bian F, Volpe EA, de Paiva CS, Pflugfelder SC. Age-related conjunc-tival disease in the C57BL/6.NOD-Aec1Aec2 Mouse Model of Sjogren Syn- drome develops independent of lacrimal dysfunction. Investig Ophthalmol Vis Sci 2015 Mar 10;2015. pii: IOVS-14-15668.
- [1122] Bulosan M, Pauley KM, Yo K, et al. Inflammatory caspases are critical for enhanced cell death in the target tissue of Sjogren's syndrome before disease onset. Immunol Cell Biol 2008;87:81-90.
- [1123] Gandhi NB, Su Z, Zhang X, et al. Dendritic cell-derived thrombospondin-1 is critical for the generation of the ocular surface Th17 response to desiccating stress. J Leukoc Biol 2013;94:1293-301.
- [1124] Tsubota K, Fujita H, Tadano K, et al. Improvement of lacrimal function by topical application of CyA in murine models of Sjogren's syndrome. Investig Ophthalmol Vis Sci 2001;42:101-10.
- [1125] Lieberman SM, Kreiger PA, Koretzky GA. Reversible lacrimal gland-pro-tective regulatory T cell dysfunction underlies male-specific autoimmune dacryoadenitis in the nonobese diabetic mouse model of Sjogren syndrome. Immunology 2015;145:232-41.
- [1126] da Costa SR, Wu K, Veigh MM, et al. Male NOD mouse external lacrimal glands exhibit profound changes in the exocytotic pathway early in post- natal development. Exp Eye Res 2006;82:33-45.
- [1127] D'Alise AM, Auyeung V, Feuerer M, et al. The defect in T-cell regulation in NOD mice is an effect on the T-cell effectors. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:19857–62.
- [1128] Skarstein K, Wahren M, Zaura E, Hattori M, Jonsson R. Characterization of T cell receptor repertoire and anti-Ro/SSA autoantibodies in relation to sia- ladenitis of NOD mice. Autoimmunity 1995;22:9–16.
- [1129] Xu H, Zhao Y, Li J, et al. Loss of NHE8 expression impairs ocular surface function in mice. Am J Physiol Cell Physiol 2015;308:C79-87.
- [1130] de Paiva CS, Volpe EA, Gandhi NB, et al. Disruption of TGF-beta Signaling Improves Ocular Surface Epithelial Disease in Experimental Autoimmune Keratoconjunctivitis Sicca. PLoS One 2011;6. e29017. Epub 22011 Dec 29014.

- [1131] Yamachika S, Nanni JM, Nguyen KH, et al. Excessive synthesis of matrix metalloproteinases in exocrine tissues of NOD mouse models for Sjogren's syndrome. J Rheumatol 1998;25:2371-80.
- [1132] Husain-Krautter S, Kramer JM, Li W, Guo B, Rothstein TL. The osteopontin transgenic mouse is a new model for Sjogren's syndrome. Clin Immunol 2015;157:30-42.
- [1133] Song XJ, Li DQ, Farley W, et al. Neurturin-deficient mice develop dry eye and keratoconjunctivitis Sicca. Investig Ophthalmol Vis Sci 2003;44: 4223–9.
- [1134] Kotzin BL, Palmer E. Genetic contributions to lupus-like disease in NZB/ NZW mice. Am I Med 1988;85:29-31.
- [1135] Gilbard JP, Hanninen LA, Rothman RC, Kenyon KR. Lacrimal gland, cornea, and tear film in the NZB/NZW F1 hybrid mouse. Curr Eye Res 1987;6: 1237-48.
- [1136] Iwasa A, Arakaki R, Honma N, et al. Aromatase controls Sjogren syndrome- like lesions through monocyte chemotactic protein-1 in target organ and adipose tissue-associated macrophages. Am J Pathol 2015;185:151-61.
- [1137] McClellan AJ, Volpe EA, Zhang X, et al. Ocular Surface Disease and Dacryoadenitis in Aging C57BL/6 Mice. Am J Pathol 2014;184:631-43.
- [1138] Kojima T, Wakamatsu TH, Dogru M, et al. Age-related dysfunction of the lacrimal gland and oxidative stress: evidence from the Cu,Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice. Am J Pathol 2012;180:1879-96.
- [1139] Ibrahim OM, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Oxidative stress induced age dependent meibomian gland dysfunction in Cu, Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice. PLoS One 2014;9. e99328.
- [1140] Shim GJ, Warner M, Kim HJ, et al. Aromatase-deficient mice spontaneously develop a lymphoproliferative autoimmune disease resembling Sjogren's syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:12628-33.
- [1141] Tsau C, Ito M, Gromova A, Hoffman MP, Meech R, Makarenkova HP. Barx2 and Fgf10 regulate ocular glands branching morphogenesis by controlling extracellular matrix remodeling. Development 2011;138:3307–17.
- [1142] Horsley V, O'Carroll D, Tooze R, et al. Blimp1 defines a progenitor popula-tion that governs cellular input to the sebaceous gland. Cell 2006;126: 597-609.
- [1143] House JS, Zhu S, Ranjan R, Linder K, Smart RC. C/EBPalpha and C/EBPbeta are required for Sebocyte differentiation and stratified squamous differ- entiation in adult mouse skin. PLoS One 2010;5. e9837.
- [1144] Mauris J, Dieckow J, Schob S, et al. Loss of CD147 results in impaired epithelial cell differentiation and malformation of the meibomian gland. Cell Death Dis 2015;6. e1726.
- [1145] Cui CY, Smith JA, Schlessinger D, Chan CC. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia disruption yields a mouse model for ocular surface disease and resultant blindness. Am J Pathol 2005;167:89-95.
- [1146] Kuramoto T, Yokoe M, Hashimoto R, Hiai H, Serikawa T. A rat model of hypohidrotic ectodermal dysplasia carries a missense mutation in the Edaradd gene. BMC Genet 2011;12:91.
- [1147] Naito A, Yoshida H, Nishioka E, et al. TRAF6-deficient mice display hypo-hidrotic ectodermal dysplasia. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:8766-71.
- [1148] Kenchegowda D, Swamynathan S, Gupta D, Wan H, Whitsett J, Swamynathan SK. Conditional disruption of mouse Klf5 results in defective eyelids with malformed meibomian glands, abnormal cornea and loss of conjunctival goblet cells. Dev Biol 2011;356:5-18.
- [1149] Meng Q, Mongan M, Carreira V, et al. Eyelid closure in embryogenesis is required for ocular adnexa development. Investig Ophthalmol Vis Sci 2014;55:7652-61.
- [1150] Thiboutot D, Sivarajah A, Gilliland K, Cong Z, Clawson G. The melanocortin 5 receptor is expressed in human sebaceous glands and rat preputial cells. J Investig Dermatol 2000;115:614–9.
- [1151] Huang J, Dattilo LK, Rajagopal R, et al. FGF-regulated BMP signaling is required for eyelid closure and to specify conjunctival epithelial cell fate. Development 2009;136:1741-50.
- [1152] Miyazaki M, Man WC, Ntambi JM. Targeted disruption of stearoyl-CoA desaturase1 gene in mice causes atrophy of sebaceous and meibomian glands and depletion of wax esters in the eyelid. J Nutr 2001;131:2260-8.
- [1153] Dahlhoff M, Camera E, Schafer M, et al. Sebaceous lipids are essential for water repulsion, protection against UVB-induced apoptosis and ocular integrity in mice. Development 2016;143:1823–31.
- [1154] Hayashi Y, Liu CY, Jester JJ, et al. Excess biglycan causes eyelid malformation by perturbing muscle development and TGF-alpha signaling. Dev Biol 2005;277:222-34.
- [1155] Zouboulis CC, Boschnakow A. Chronological ageing and photoageing of the human sebaceous gland. Clin Exp Dermatol 2001;26:600-7.
- [1156] Chang SH, Jobling S, Brennan K, Headon DJ. Enhanced Edar signalling has pleiotropic effects on craniofacial and cutaneous glands. PLoS One 2009;4. e7591.
- Translated into French by Allergan

- [1157] Cui CY, Durmowicz M, Ottolenghi C, et al. Inducible mEDA-A1 transgene mediates sebaceous gland hyperplasia and differential formation of two types of mouse hair follicles. Hum Mol Genet 2003;12:2931-40.
- [1158] Jong MC, Gijbels MJ, Dahlmans VE, et al. Hyperlipidemia and cutaneous abnormalities in transgenic mice overexpressing human apolipoprotein C1. J Clin Investig 1998;101:145-52.
- [1159] Plikus M, Wang WP, Liu J, Wang X, Jiang TX, Chuong CM. Morpho-regula- tion of ectodermal organs: integument pathology and phenotypic varia- tions in K14-Noggin engineered mice through modulation of bone morphogenic protein pathway. Am J Pathol 2004;164:1099-114.
- [1160] Dong F, Liu CY, Yuan Y, et al. Perturbed meibomian gland and tarsal plate morphogenesis by excess TGFalpha in eyelid stroma. Dev Biol 2015;406: 147-57.
- [1161] Cascallana JL, Bravo A, Donet E, et al. Ectoderm-targeted overexpression of the glucocorticoid receptor induces hypohidrotic ectodermal dysplasia. Endocrinology 2005;146:2629-38.
- [1162] Kiguchi K, Bol D, Carbajal S, et al. Constitutive expression of erbB2 in epidermis of transgenic mice results in epidermal hyperproliferation and spontaneous skin tumor development. Oncogene 2000;19:4243–54.
- [1163] Lin MH, Hsu FF, Miner JH. Requirement of fatty acid transport protein 4 for development, maturation, and function of sebaceous glands in a mouse model of ichthyosis prematurity syndrome. J Biol Chem 2013;288: 3964-76.
- [1164] Jester JV, Rajagopalan S, Rodrigues M. Meibomian gland changes in the rhino (hrrhhrrh) mouse. Investig Ophthalmol Vis Sci 1988;29:1190-4.
- [1165] Park YG, Hayasaka S, Takagishi Y, Inouye M, Okumoto M, Oda S. Histological characteristics of the pelage skin of rough fur mice (C3H/HeJ- ruf/ruf). Exp Anim 2001;50:179-82.
- [1166] Hassemer EL, Endres B, Toonen JA, Ronchetti A, Dubielzig R, Sidjanin DJ. ADAM17 transactivates EGFR signaling during embryonic eyelid closure. Investig Ophthalmol Vis Sci 2013;54:132-40.
- [1167] Majumder K, Shawlot W, Schuster G, Harrison W, Elder FF, Overbeek PA. YAC rescue of downless locus mutations in mice. Mamm Genome 1998;9: 863–8.
- [1168] McMahon A, Lu H, Butovich IA. A role for ELOVL4 in the mouse meibomian gland and sebocyte cell biology. Investig Ophthalmol Vis Sci 2014;55: 2832-40.
- [1169] Toonen J, Liang L, Sidjanin DJ. Waved with open eyelids 2 (woe2) is a novel spontaneous mouse mutation in the protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 13 like (Ppp1r13l) gene. BMC Genet 2012;13:76.
- [1170] Lu Q, Xin Y, Ye F, Foulks G, Li Q. 14-3-3sigma controls corneal epithelium homeostasis and wound healing. Investig Ophthalmol Vis Sci 2011;52: 2389-96.
- [1171] Chan CC, Gery I, Kohn LD, Nussenblatt RB, Mozes E, Singer DS. Periocular inflammation in mice with experimental systemic lupus erythematosus. A new experimental blepharitis and its modulation. J Immunol 1995;154: 4830-5.
- [1172] Parfitt GJ, Xie Y, Geyfman M, Brown DJ, Jester JV. Absence of ductal hyperkeratinization in mouse age-related meibomian gland dysfunction (ARMGD). Aging (Albany NY) 2013;5:825-34.
- [1173] Tanaka H, Harauma A, Takimoto M, Moriguchi T. Association between very long chain fatty acids in the meibomian gland and dry eye resulting from n- 3 fatty acid deficiency. Prostagl Leukot Essent Fat Acids 2015;97:1-6.
- [1174] Zhang X, Schaumburg CS, Coursey TG, et al. CD8(+) cells regulate the T helper-17 response in an experimental murine model of Sjogren syndrome. Mucosal Immunol 2014;7:417-27.
- [1175] Kawasaki S, Kawamoto S, Yokoi N, et al. Up-regulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjogren's syndrome. Exp Eye Res 2003;77:17-26.
- [1176] Jones DT, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC. Alterations of ocular surface gene expression in Sjogren's syndrome. Adv Exp Med Biol 1998;438:533–6.
- [1177] Jones DT, Monroy D, Ji Z, Atherton SS, Pflugfelder SC. Sjogren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. Investig Ophthalmol Vis Sci 1994;35:3493-504.
- [1178] Zhang C, Xi L, Zhao S, et al. Interleukin-Ibeta and tumour necrosis factor- alpha levels in conjunctiva of diabetic patients with symptomatic moderate dry eye: case-control study. BMJ Open 2016;6. e010979.
- [1179] Narayanan S, Miller WL, McDermott AM. Conjunctival cytokine expression in symptomatic moderate dry eye subjects. Investig Ophthalmol Vis Sci 2006;47:2445-50.
- [1180] Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. Curr Eve Res 1999;19:201-11.
- [1181] Epstein SP, Gadaria-Rathod N, Wei Y, Maguire MG, Asbell PA. HLA-DR expression as a biomarker of inflammation for multicenter clinical trials of ocular surface disease. Exp

Eye Res 2013;111:95-104.

- [1182] Baudouin C, Brignole F, Pisella PJ, De Jean MS, Goguel A. Flow cytometric analysis of the inflammatory marker HLA DR in dry eye syndrome: results from 12 months of randomized treatment with topical cyclosporin A. Adv Exp Med Biol 2002;506:761–9.
- [1183] Brignole F, Pisella PJ, De Saint JM, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. Investig Ophthalmol Vis Sci 2001;42:90–5.
- [1184] Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint JM, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. Investig Ophthalmol Vis Sci 2000;41:1356–63.
- [1185] Sheppard Jr JD, Singh R, McClellan AJ, et al. Long-term Supplementation With n-6 and n-3 PUFAs Improves Moderate-to-Severe Keratoconjuncti- vitis Sicca: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. Cornea 2013;32: 1297-304.
- [1186] Tsubota K, Fukagawa K, Fujihara T, et al. Regulation of human leukocyte antigen expression in human conjunctival epithelium. Investig Ophthalmol Vis Sci 1999;40:28-34.
- [1187] Tsubota K, Fujihara T, Saito K, Takeuchi T. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. Ophthalmologica 1999;213: 16–9.
- [1188] Rolando M, Barabino S, Mingari C, Moretti S, Giuffrida S, Calabria G. Dis- tribution of Conjunctival HLA-DR Expression and the Pathogenesis of Damage in Early Dry Eyes. Cornea 2005;24:951-4.
- [1189] Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. Arch Ophthalmol 2000;118:1489–96.
- [1190] Baudouin C, Liang H, Bremond-Gignac D, et al. CCR 4 and CCR 5 expression in conjunctival specimens as differential markers of T(H)1/T(H)2 in ocular surface disorders. J Allergy Clin Immunol 2005;116:614–9.
- [1191] Versura P, Profazio V, Schiavi C, Campos EC. Hyperosmolar stress upregu- lates HLA-DR expression in human conjunctival epithelium in dry eye pa- tients and in vitro models. Investig Ophthalmol Vis Sci 2011;52:5488-96.
- [1192] Yoon KC, Park CS, You IC, et al. Expression of CXCL9, -10, -11, and CXCR3 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye syndrome. Investig Ophthalmol Vis Sci 2010;51:643-50.
- [1193] Gurdal C, Genc I, Sarac O, Gonul I, Takmaz T, Can I. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithe- lial apoptosis, and MMP-9 expression. Curr Eye Res 2010;35:771-7.
- [1194] Aragona P, Aguennouz M, Rania L, et al. Matrix metalloproteinase 9 and transglutaminase 2 expression at the ocular surface in patients with different forms of dry eye disease. Ophthalmology 2015;122:62–71.
- [1195] Wakamatsu TH, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Evaluation of lipid oxidative stress status in Sjogren syndrome patients. Investig Ophthalmol Vis Sci 2013;54:201-10.
- [1196] Choi W, Lian C, Ying L, et al. Expression of Lipid Peroxidation Markers in the Tear Film and Ocular Surface of Patients with Non-Sjogren Syndrome: Potential Biomarkers for Dry Eye Disease. Curr Eye Res 2016;41:1143–9.
- [1197] Cejkova J, Ardan T, Jirsova K, et al. The role of conjunctival epithelial cell xanthine oxidoreductase/xanthine oxidase in oxidative reactions on the ocular surface of dry eye patients with Sjogren's syndrome. Histol Histo- pathol 2007;22:997-1003.
- [1198] Cejkova J, Ardan T, Simonova Z, et al. Decreased expression of antioxidant enzymes in the conjunctival epithelium of dry eye (Sjogren's syndrome) and its possible contribution to the development of ocular surface oxidative injuries. Histol Histopathol 2008;23:1477–83.
- [1199] Coursey TG, Henriksson JT, Barbosa FL, de Paiva CS, Pflugfelder SC. Inter-ferongamma-induced unfolded protein response in conjunctival goblet cells as a cause of mucin deficiency in sjogren syndrome. Am J Pathol 2016. S0002–9440:30005-30000.
- [1200] Narayanan S, Miller WL, McDermott AM. Expression of human beta- defensins in conjunctival epithelium: relevance to dry eye disease. Investig Ophthalmol Vis Sci 2003;44:3795–801.
- [1201] Krenzer KL, Cermak JM, Tolls DB, Papas AS, Dana MR, Sullivan DA. Comparative signs and symptoms of dry eye in primary and secondary Sjögren's syndrome and meibomian gland disease. Investig Ophthalmol Vis Sci 2000;40. S2864 (Abstract).
- [1202] http://www.genecards.org/.
- [1203] Tejera P, O'Mahony DS, Owen CA, Wei Y, Wang Z, Gupta K, et al. Functional characterization of polymorphisms in the peptidase inhibitor 3 (elafin) gene and validation of their contribution to risk of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Cell Mol Biol 2014;51(2):262-72.
- [1204] Warren HS, Tompkins RG, Moldawer LL, Seok J, Xu W, Mindrinos MN, et al. Mice are not men. Proc Natl Acad Sci U S A 2015;112. E345.

- [1205] Sato EH, Ariga H, Sullivan DA. Impact of androgen therapy in Sjögren's syndrome: hormonal influence on lymphocyte populations and Ia expres- sion in lacrimal glands of MRL/Mp-lpr/lpr mice. Investig Ophthalmol Vis Sci 1992;33(8):2537-45.
- [1206] Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. Investig Ophthalmol Vis Sci 2011;52:2006-49.
- [1207] Sullivan DA, Hammitt KM, Schaumberg DA, Sullivan BD, Begley CG, Gjorstrup P, et al. Report of the TFOS/ARVO Symposium on global treat- ments for dry eye disease: An unmet need. Ocul Surf 2012;10:108-16.
- [1208] Lambert RW, Smith RE. Pathogenesis of blepharoconjunctivitis compli- cating 13-cisretinoic acid (isotretinoin) therapy in a laboratory model. Investig Ophthalmol Vis Sci 1988;29:1559–64.
- [1209] http://ir.elevenbio.com/releasedetail.cfm?releaseid=913561.
- [1210] http://www.pemphigus.org/living-with-pemphigus-pemphigoid/ understandingpemphigus-pemphigoid/.
- [1211] Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O, Floegel I, Solhdju V, Bodner E, et al. Evaluation of the clinical course of dry eye syndrome. Arch Oph- thalmol 2003;121:1364-8.
- [1212] Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. Investig Ophthalmol Vis Sci 2011;52:1994–2005.
- [1213] Choi W, Lee JB, Cui L, Li Y, Li Z, Choi JS, et al. Therapeutic efficacy of topically applied antioxidant medicinal plant extracts in a mouse model of experi- mental dry eye. Oxid Med Cell Longev 2016;2016:4727415.
- [1214] She Y, Li J, Xiao B, Lu H, Liu H, Simmons PA, et al. Evaluation of a novel artificial tear in the prevention and treatment of dry eye in an animal model. J Ocul Pharmacol Ther 2015 Nov;31(9):525–30.
- [1215] Wang YC, Li S, Chen X, Ma B, He H, Liu T, et al. Meibomian gland absence related dry eye in ectodysplasin a mutant mice. Am J Pathol 2016 Jan;186(1):32–42.
- [1216] Ding J, Sullivan DA. Aging and dry eye disease. Exp Gerontol 2012;47: 483-90.
- [1217] Lim SY, Raftery M, Cai H, Hsu K, Yan WX, Hseih HL, et al. S-nitrosylated S100A8: novel anti-inflammatory properties. J Immunol 2008;181: 5627–36.
- [1218] Okanobo A, Chauhan SK, Dastjerdi MH, Kodati S, Dana R. Efficacy of topical blockade of interleukin-1 in experimental dry eye disease. Am J Oph- thalmol 2012 Jul;154(1):63-71.
- [1219] Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective as- sessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. Cornea 1998;17:38-56.
- [1220] Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. Nat Rev Immunol 2006 Apr;6(4): 318–28.

# Glossaire du rapport Physiopathologie du DEWS II de la TFOS :

|                | Туре       | Marqueur              |
|----------------|------------|-----------------------|
| npe des<br>T : | cellulaire |                       |
|                | CD3+       | Marqueur présent      |
|                |            | sur toutes les        |
|                |            | cellules T            |
|                |            |                       |
|                | CD45Ro+    | Cellules T mémoire    |
|                | CD4+       | Cellules T helper-    |
|                |            | inducteur             |
|                | CD8+       | Cellules T            |
|                |            | cytotoxiques-         |
|                |            | suppresseurs          |
|                | CD20+      | Cellules B            |
|                | CD25       | Récepteur de l'IL-2   |
|                | CD57+      | Cellules NK - natural |
|                |            | killer                |
|                | CD68+      | Macrophages,          |
|                |            | monocytes             |
|                | CD+147     | EMMPRIN               |
|                |            |                       |

Phénot

cellules

530

| ΤCRγδ | Récepteur yδ des       |
|-------|------------------------|
|       | cellules T             |
| HML-1 | Antigène 1 des         |
| (Ber- | lymphocytes des        |
| ACT8) | muqueuses              |
|       | humaines               |
|       |                        |
|       |                        |
| NK    | Cellule Natural killer |
|       | (tueuse naturelle)     |
| NPE   | Neutrophiles           |
|       | (élastase)             |
|       |                        |
| AA-1  | Mastocytes             |
|       |                        |
|       |                        |
| EG-1  | Éosinophiles           |
|       | (protéine cationique)  |
|       |                        |

Le glossaire a été crée par addition de nouveaux termes au glossaire du DEWS 2007 de la TFOS

ACR50, ACR70: indices des fonctions physiques et articulaires développés par l'American College of Rheumatology permettant d'évaluer les performances et les restrictions fonctionnelles liées aux maladies rhumatismales

Ach : acétylcholine

- Act-1 : facteur de régulation négative du BAFF et des CD40+
- ADDE : (Aqueous Deficient Dry Eye) Yeux secs aquo-déficients : sécheresse oculaire induite par une diminution de la sécrétion aqueuse des glandes lacrymales
- SIDA : syndrome d'immunodéficience due au virus VIH qui est associé à des taux faibles de lymphocytes immunocompétents, et à des infections intercurrentes AIRE : régulateur auto-immun
- *KCA* : kératoconjonctivite atopique, une maladie allergique associée à une maladie atopique responsable d'une inflammation de la surface oculaire

CPA : cellule présentatrice d'antigène

- ARDE : (Age-Related Dry Eye) Yeux secs liés à l'âge
- APRIL : (Proliferation inducing ligand) ligand induisant la prolifération
- ATD : (Aqueous Tear Deficiency) déficit en couche aqueuse
- ATS : (Artificial Tear Substitute) larmes artificielles
- BAFF : (B-cell activating factor) facteur d'activation des cellules B
- *Larmes basales* : larmes sécrétées par les yeux ouverts sous des conditions de stimulation minimale de la surface oculaire
- BUT: (Fluorescein Break-Up Test) Temps de rupture du film lacrymal à la fluorescéine
- CALT: (Conjunctiva-associated lymphoid tissue) Tissu lymphoïde associé à la conjonctive
- CGRP : (Calcitonin gene related peptide) Peptide lié au gène calcitonine
- *Essai clinique avec test de provocation :* un essai clinique qui étudie l'effet d'un traitement ou d'une intervention sous des conditions environnementales ou d'activité générant un stress ou provoquant une pathologie physique ou mentale particulière
- *CC* : préfixe de chimiokine
- CIC : (Conjunctival Impression Cytology) Cytologie sur empreinte conjonctivale
- CLEK : (Collaborative Longitudinal Study of Keratoconus) Étude collaborative longitudinale du kératocône
- *CAE* : (Controlled Adverse Environment) Environmement contrôlé défavorable : environnement conçu et créé pour fournir un stress environnemental destiné à aggraver une affection clinique à l'étude
- CCLR : Centre for Contact Lens Research, University de Waterloo, Ontario
- CPT : (Conjunctival Provocation Test) Test de provocation conjonctivale
- CRT: (Carbohydrate recognition domains) Domaines de reconnaissance des glucides
- *CVS* : computer vision syndrome : signes et symptômes liés à l'utilisation prolongée des terminaux à écran, qui induisent la réduction du clignement, l'augmentation de l'instabilité du film lacrymal, ainsi que des symptômes de gêne visuelle et de fluctuation de la vision
- code CPT: terminologie procédurale actuelle correspondant à l'affectation d'un code numérique unique aux actes réalisés pour traiter les pathologies énumérées dans la liste codifiée des maladies ICD-9

CXC : préfixe de chimiokine

- Déclaration d'Helsinki : lignes directrices promulguées par un accord international qui définissent la conduite éthique des essais cliniques et la protection appropriée des patients humains
- DEQ : (The Dry Eye Questionnaire) Questionnaire sur le syndrome sec.
- DES : (Desiccating environmental stress) Stress environmemental par dessiccation, modèle animal de syndrome sec oculaire
- DEWS : (International Dry Eye Workshop) Groupe de travail international sur le syndrome sec oculaire : la conférence du groupe international qui compile les données probantes basées sur les informations décrivant l'état clinique du syndrome sec oculaire, notamment, la clinique, la recherche de base et la recherche clinique, l'épidémiologie et la prise en charge de la pathologie Dsc3 : desmogléine 3
- *DTS* : (Dysfunctional tear syndrome) Syndrome de dysfonction lacrymale : terme recommandé par le panel international de Delphi pour décrire les anomalies du film lacrymal et leurs conséquences sur la surface oculaire
- EALT : (Eye-Associated Lymphoid Tissues) Tissus lymphoïdes associés à l'œil
- EA-R : (Epstein Barr early antigen) Antigène précoce du virus d'Epstein Barr
- EBNA-1 : marqueur de la phase latente, passive, du virus EBV
- EBV : virus d'Epstein Barr
- EDA : (Ectodermal dysplasia) Dysplasie ectodermique
- *EDE* : (Evaporative Dry Eye) Yeux secs par évaporation ; aussi sécheresse oculaire expérimentale
- ECP : (Eosinophil Cationic Protein) Protéine cationique des éosinophiles
- *EMMPRIN* : (Extracellular matrix metalloproteinase inducer) Inducteur de métalloprotéinase matricielle extracellulaire
- TEM : transition épithélio-mésenchymateuse
- *Essai clinique environnemental :* essai clinique qui observe l'effet d'un traitement ou d'une intervention sous les conditions environnementales ambiantes
- EQ-5D : questionnaire standardisé à utiliser pour mesurer les résultats sur l'état de santé
- Équipoise (en recherche clinique) : état d'incertitude quant à savoir si des alternatives thérapeutiques offriront des résultats plus favorables, notamment une équivalence des bénéfices et des inconvénients. Selon le principe d'équipoise, un patient ne doit participer à un essai randomisé contrôlé que s'il existe une incertitude substantielle (une prévision d'équivalence) sur l'intervention qui lui sera la plus bénéfique
- *EDE* : **(Evaporative Dry Eye) Yeux secs par évaporation :**sécheresse oculaire induite par l'augmentation de l'évaporation du liquide lacrymal de la surface oculaire
- ELS : (Ectopic lymphoid structures) Structures lymphoïdes ectopiques
- EMMPRIN : (Extracellular matrix metalloproteinase inducer) Inducteur de métalloprotéinase matricielle extracellulaire. Une molécule appariée à la membrane aussi appelée CD+147
- TEM : transition épithélio-mésenchymateuse
- ERK : (Extracellular signal regulated kinases) Kinases régulées par des signaux extracellulaires
- FBUT : (Fluorescein Break-Up Test) Temps de rupture du film lacrymal à la fluorescéine
- FCT : (Fluorescein Clearance Test) Test de clairance à la fluorescéine. Une mesure du renouvellement des larmes , voir TCR
- FVA : (Functional Visual Acuity) Acuité visuelle fonctionnelle : mesure de l'acuité visuelle pendant une durée ou dans un environnement étroitement contrôlé(e), le sujet étant mis dans l'incapacité de compenser une épreuve visuelle par clignement ou ajustement
- GalNAc : N-acétyl galactosamine.
- *BPC* : **Bonnes pratiques cliniques :** aspects de la conduite d'un essai clinique qui sont acceptés comme des méthodes appropriées pour mener un essai clinique
- *GVHD*: (Graft versus Host Disease) Maladie du greffon contre l'hôte : inflammation induite par les cellules immunocompétentes du greffon qui reconnaissent comme étrangères les cellules de l'hôte et les détruisent
- VHC : virus de l'hépatite C
- VIH :virus de l'immunodéficience humaine, l'agent viral infectieux responsable de la production de lymphocytes immunodéficients
- HADS : (Hospital Anxiety and depression Scale) Échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression à l'hôpital
- GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques
- HLA : (Human Leukocyte Antigen) Antigène leucocytaire humain
- HMG-CoA : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA
- *THS* : traitement hormonal substitutif : remplacement par voie systémique des hormones sexuelles féminines pour traiter l'absence d'œstrogènes et/ou d'autres hormones après la ménopause
- ZO: zona ophtalmique
- ICAM-1 : (Intercellular adhesion molecule) Molécule d'adhésion intracellulaire qui empêche l'adhérence des cellules entre elles. Il s'agit souvent d'un marqueur de l'inflammation
- *ICD-9*: (International Classification of Disease) Classification internationale des maladies qui attribue un code numérique unique à chaque maladie
- IDEEL: (Impact of Dry Eye on Everyday Life) un questionnaire formulé pour déterminer le niveau d'interférence dans les activités de la vie quotidienne du

syndrome sec oculaire

*Syndrome IFAP* : syndrome d'ichtyose folliculaire-alopécie-photophobie *IFN* : interféron

Ig : immunoglobuline, p. ex. IgA, IgD, IgG, IgM

IGF : (Insulin-like growth factor) Facteur de croissance analogue à l'insuline

- IL- : interleukine
- Incidence : la fréquence d'apparition d'une maladie par unité totale de population par période de temps (p. ex. x/100 000/an)
- IRB : (Institutional Review Board) Comité de protection des personnes (CPP) : comité institutionnel, de composition définie, responsable de l'observation de la mise en place et du déroulement éthiques d'un essai clinique conformément aux règles de conduite éthiques acceptées
- *ITT* : (Intention to treat population) population en intention de traiter :tous les patients randomisés dans un essai clinique, basés sur le traitement d'origine qui leur a été attribué, indépendamment du traitement qu'ils ont effectivement reçu ou de leur observance au protocole de l'étude
- International Conference on Harmonization : Conférence internationale sur l'harmonisation, qui définit les lignes directrices pour la conduite éthique des essais cliniques chez l'homme
- Pièce-J: protéine de liaison entre deux molécules d'IgA d'une IgA dimérique, sécrétoire (IgAs)
- JNK : c-Jun N-terminal kinases
- KCS: (Keratoconjunctivitis sicca) Kératoconjonctivite sèche : affection des yeux secs et de l'inflammation de la surface oculaire décrite par le docteur Henrik Sjögren. Désormais terme communément utilisé de façon interchangeable avec syndrome sec oculaire ou yeux secs aquo-déficients (ADDE)
- KFSD : kératose folliculaire spinulosique décalvante
- KlK : kallikréine
- La (SSB) : antigène spécifique exprimé par des cellules, ciblé par les anticorps développés par la réponse immune dans le syndrome de Sjögren
- $\mathit{LEPs}$  : (Late envelope proteins) Protéines d'enveloppe tardives liées à la kératinisation
- LFA-1: (Leukocyte functional antigen 1) Antigène-1 associé à la fonction du lymphocyte
- UFL : unité fonctionnelle lacrymale : unité fonctionnelle intégrée comprenant le système lacrymal, la surface oculaire et ses glandes accessoires et leurs interconnexions neuronales, qui est responsable du maintien du film lacrymal et de la préservation de la transparence de la cornée et de la santé de la surface oculaire
- LASIK : (Laser assisted in-situ keratectomy) kératectomie in situ assistée par laser : découpe au laser de tissu cornéen pratiquée sous le volet antérieur de la cornée pour corriger un trouble de la réfraction
- LINE : (LASIK Induced Neuro Epitheliopathy) Neuro-épithéliopathie post-LASIK :terme utilisé pour décrire l'ensemble de symptômes d'irritation oculaire et d'anomalies de la surface oculaire suite au LASIK
- LOCF: (Last Observation Carried Forward) Dernière observation rapportée : technique statistique pour corriger des données manquantes à un point de recueil des données, consistant à rapporter la dernière observation clinique réalisée avant les données manquantes
- *Likert score* : méthode pour évaluer un symptôme subjectif ou un signe objectif d'une maladie à l'aide d'une échelle catégorique
- LIPCOF: (Lid Parallel Conjunctival Folds) Plis conjonctivaux parallèles au bord palpébral - une forme de conjonctivochalasis. Associé à une sécheresse oculaire
- LWE : (Lid wiper epitheliopathy) Épithéliopathie de la conjonctive palpébrale
- M3 : récepteur muscarinique, type 3
- MAP kinase : (Mitogen-Activated Protein kinase) Protéines kinases activées par les mitogènes
- MALT: (Mucosa-associated lymphoid tissue) Tissu lymphoïde associé aux muqueuses
- MBI : (Maximum Blink Interval) Intervalle de clignement maximum
- MBTBS1/2 : (Membrane binding transcription factor proteases, site-1 and 2) Protéases de facteur de transcription lié à la membrane, site-1 et site-2
- JCM : jonction cutanéo-muqueuse
- *Meibum* : produit exprimé par les glandes de Meibomius par une pression appliquée au niveau des glandes à travers les paupières. Il se présente sous la forme d'une huile limpide dans les paupières saines qui devient de plus en plus visqueuse et opaque dans un DGM
- DGM : dysfonctionnement des glandes de Meibomius
- *MFI*: (Multi-dimensional fatigue inventory) Inventaire multidimensionnel de la fatigue : questionnaire répertoriant les nombreux aspects des symptômes contribuant ou associés à la fatigue
- CMH : complexe majeur d'histocompatibilité, antigènes exprimés sur les cellules déterminant la reconnaissance immunitaire dans une réaction d'allogreffe
- MMP: (Matrix metalloproteinase) Métalloprotéinases matricielles: enzymes protéolytiques formées dans les tissus et les cellules inflammatoires
- *MMP*: abréviation aussi utilisée pour Mucous Membrane Pemphigoid (Pemphigoïde des membranes muqueuses)
- Mod ITT : (Modified Intent to treat population) Population en intention de traiter modifiée : tous les sujets randomisés d'un essai clinique qui ont reçu au Translated into French by Allergan

moins une dose du médicament ou une intervention attribuée

- mOsm : milliosmoles
- Mucines : glycoprotéines exprimées à la surface oculaire ou sécrétées dans le film lacrymal MUC : mucines, telles que les mucines recouvrant les membranes, MUC1, MUC4 et MUC-16
- MUC5AC : mucine formant un gel, sécrétée par les cellules caliciformes de la conjonctiveMBTP : (Membrane binding transcription factor proteases, site-1 and 2) Protéases de facteur de transcription lié à la membrane, site-1 et site-2
- MyD88 : gène 88 de réponse primaire de différenciation myéloïde
- NEI-VFQ: (NEI Visual Function Questionnaire): questionnaire développé par le National Eye Institute (NEI) pour évaluer les fonctions visuelles dans les activités quotidiennes.
- NET: (Neutrophil Extracellular Traps) Pièges extracellulaires des neutrophiles (PEN)
- NETosis : NETose, formation de NET
- NFkB : (Nuclear factor KB) Facteur nucléaire KB
- NGF : (Nerve growth factor) Facteur de croissance des nerfs
- NIBUT : (Non-Invasive Break-Up Time or Test) Temps de rupture du film lacrymal non invasif
- KN : kératite neurotrophique
- Nocebo : un traitement ou une intervention qui n'a pas d'effet négatif direct sur une affection traitée
- Souris NOD : (Non obese diabetic) souris diabétique non obèse
- *NPY* : neuropeptide Y
- NSDE: (Non-Sjögren Syndrome-associated Dry Eye) Yeux secs non liés au syndrome de Sjögren. ADDE apparaissant en l'absence d'un syndrome de Sjögren
- NSATD : (Non-Sjögren Aqueous Tear Deficiency) Déficit en couche aqueuse non lié au syndrome de Sjögren
- OAHFA : (O-acyl-u-hydroxy-fatty acid) Acide gras O-acyl-ω-hydroxyl
- PCO : pemphigoïde cicatricielle oculaire
- *IPO*: (Ocular Protection Index) Indice de protection oculaire, temps de rupture divisé par l'intervalle entre deux clignements
- OR : odds ratio (rapport de cotes)
- OSDI: (Ocular Surface Disease Index) Indice des maladies de la surface oculaire : questionnaire permettant d'évaluer le niveau de gêne et d'interférence avec les activités de la vie quotidienne provoqué par les maladies de la surface oculaire. (Développé par Allergan, Inc pour l'évaluation du syndrome sec oculaire)
- OSS: (Ocular Surface System) Système de surface oculaire: épithéliums contigus de la surface oculaire, embryologiquement dérivés de la même surface épithéliale et qui ont une continuité, par le biais des épithéliums canalaires, avec l'épithélium acineux des glandes lacrymales principales et accessoires, des glandes de Meibomius et du système naso-lacrymal
- OTC : (Over-the-counter) Médicaments sans ordonnance
- PCR : (Polymerase chain reaction) Réaction en chaîne par polymérase
- PED : (Persistent epithelial defect) Anomalie persistante de l'épithélium
- PG4 : Protéoglycane 4 Lubricine
- Test au fil au rouge phénol : mesure du volume des larmes, ou du changement de volume des larmes au cours du temps, par observation de la quantité d'humidité d'un fil de coton imprégné d'un colorant, le rouge phénol, placé sur la paupière inférieure
- PHS: (Physicians' Health Study): étude épidémiologique prospective, à long terme, de grande ampleur, portant sur une cohorte d'hommes médecins aux États-Unis
- Placebo : un traitement ou une intervention qui n'a pas d'effet positif direct sur une affection traitée
- *PP* : (**Per protocol population) Population conforme au protocole :** tous les sujets affectés par randomisation à un traitement ou à une intervention, qui ont effectué le traitement conformément au protocole
- Valeur prédictive : probabilité qu'un test révèle de façon fiable la présence d'une anomalie donnée dans une population
- *Prévalence* : fréquence d'apparition d'un état ou d'une maladie dans un échantillon de population transversale (p. ex. x % d'une population évaluée)
- *KPR* : kératoplastie photo-réfractive : excision au laser du tissu antérieur de la cornée pour corriger une anomalie réfractive
- SSp : syndrome de Sjögren primaire
- PTGER : (Prostaglandin E receptor) Récepteur des prostaglandines E
- QdV: qualité de vie : indices du confort et des activités d'un patient qui peuvent être influencés par une maladie ou une blessure
- SRA : système rénine-angiotensine
- ERC: essai clinique randomisé: essai clinique évaluant deux traitements ou interventions ou plus, les patients étant affectés de façon aléatoire à l'une des options thérapeutiques
- Régression à la moyenne : résultat statistique, avec des observations séquentielles, les scores du patient tendent vers la moyenne de l'échantillon original
- KR : kératotomie radiaire : intervention consistant à pratiquer en rayons plusieurs incisions en périphérie de la cornée pour corriger la réfraction dans les myopies
- Ro (SSA) : antigène spécifique exprimé par des cellules, ciblé par les anticorps

532

développés par la réponse immune dans le syndrome de Sjögren DRO : dérivés réactifs de l'oxygène

- SBUDE : (Short breakup time dry eye) Yeux secs dus à un temps de rupture court SBUT: (Symptomatic Tear Film Break-Up Time) Temps de rupture du film lacrymal symptomatique.
- Test de Shirmer : test de mesure de la variation du volume des larmes (production) par observation de l'humidification d'une bandelette de papier graduée placée sur le bord de la paupière inférieure pendant une période de temps déterminée.
- Test de Shirmer sans anesthésie : le test est réalisé sans instillation préalable d'un anesthésique local sur la surface oculaire
- Test de Shirmer avec anesthésie : le test est réalisé après instillation d'un anesthésique local sur la surface oculaire
- SCP : scopolamine
- Sécrétagogue : agent qui stimule la sécrétion glandulaire
- Sensibilité : probabilité qu'un test clinique détecte la présence d'une anomalie donnée dans une population
- SF-36 : (The 36 item Medical Outcome Study Short-Form) : questionnaire de 36 questions évaluant le niveau d'interférence d'une maladie sur les activités de la vie quotidienne
- SGEC : (Salivary gland epithelial cells) Cellules épithéliales des glandes salivaires pARNi : petit ARN interférent
- SJS/NET : syndrome de Stevens-Jonhson/nécrolyse épidermique toxique
- LED : lupus érythémateux disséminé
- KCLS : kératoconjonctivite limbique supérieure
- SOD : superoxyde dismutase
- SP : substance -P
- Spécificité : probabilité qu'un examen clinique identifie uniquement une anomalie donnée dans une population
- SPRR : (Small proline-rich proteins) Petites protéines riches en proline associées à la kératinisation
- SREBPs : (Sterol regulatory element binding proteins 1 and 2) Protéines 1 et 2 de liaison à l'élément de régulation des stérols
- SS : syndrome de Sjögren
- SSATD : (Sjögren Syndrome Aqueous Tear Deficiency) Déficit en couche aqueuse lié au syndrome de Sjögren
- SSDE : (Sjögren Syndrome Aqueous Tear Deficiency) Déficit en couche aqueuse lié au syndrome de Sjögren
- S-TBUD: (Staring Tear Breakup Dynamics) Dynamique de rupture du film lacrymal avec fixité du regard
- Marqueur substitutif : marqueur ou paramètre de mesure correspondant, ou corrélé à, un autre paramètre d'une maladie ou d'une altération tissulaire. Les marqueurs substitutifs peuvent être directs ou corrélatifs. Les marqueurs substitutifs directs sont dérivés des mêmes propriétés physiques ou chimiques que le marqueur principal. Les marqueurs substitutifs corrélatifs sont corrélés au marqueur principal, mais peuvent également être produits par d'autres mécanismes
- Cellules T4 : lymphocytes T cytotoxiques/suppresseurs
- Cellules T8 : lymphocytes T helper (auxiliaires)
- TBUT : (Tear or tear film breakup time) Temps de rupture du film lacrymal ou des larmes. Également BUT, FBUT et TFBUT. Le temps de rupture initiale du film lacrymal suite à un clignement
- TCR : (Tear Clearance Rate) Taux de clairance lacrymale : vitesse à laquelle le film lacrymal pré-oculaire ou un marqueur de larme instillé est éliminé du film lacrymal par dilution ou drainage du volume lacrymal
- TFLL: (Tear Film Lipid Layer) Couche lipidique du film lacrymal: couche la plus antérieure du film lacrymal, composée des lipides meibomiens qui limitent l'évaporation et stabilisent le film lacrymal
- TFI: test de la dynamique lacrymale dont la valeur est obtenue en divisant la valeur du test de Schirmer avec anesthésie par le taux de clairance lacrymale
- TFT : (Tear Ferning Test) Test de détection de la sécheresse oculaire basé sur l'aspect des larmes en feuille de fougère
- TGF : (Transforming growth factor) Facteur de croissance transformant
- TIMP: (Tissue inhibitor of metalloproteinases) Inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases
- SLT : structures lymphoïdes tertiaires ou ectopiques
- TNF : (Tumor necrosis factor) Facteur de nécrose tumorale
- TLR : (Toll-Like Receptor) Récepteur de type Toll
- TSAS : (Tear Stability Analyses System) Système d'analyses de la stabilité du film lacrymal
- TSB : thrombospondine
- TTR : Taux de renouvellement des larmes. Débit lacrymal par minute sous forme d'un pourcentage du volume lacrymal. [Bron]
- TEV : terminaux à écran de visualisation
- VFQ-25: (NEI-devised Visual Functioning Questionnaire) Questionnaire sur les fonctions visuelles développé par le National Eye Institute (NEI).
- EVA: échelle visuelle analogique: méthode d'évaluation d'un symptôme subjectif ou d'un signe objectif de maladie à l'aide d'une échelle linéaire graduée
- Translated into French by Allergan

- VEGF: (Vascular endothelial growth factor) Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
- KCV: kératoconjonctivite vernale, une maladie allergique qui se manifeste par une inflammation épisodique et chronique de la surface oculaire et par une réaction papillaire de la conjonctive
- VIP : (Vasoactive intestinal peptide) Peptide vasoactif intestinal
- VT-HRQ : Vision-Targeted Health-Related Quality of Life : questionnaire destiné à évaluer la qualité des activités liées à la vision ou dépendantes de celle-ci
- VNTR : (Variable number of tandem repeats) Nombre variable de séquences répétées en tandem
- WWHS: (Women' Health Study): étude épidémiologique prospective, à long terme, de grande ampleur, portant sur une cohorte de femmes aux États-Unis XC : préfixe de chimiokine
- Xérophtalmie : atteinte oculaire bilatérale due à une avitaminose A, caractérisée par une cécité nocturne, une xérose de la surface oculaire et une kératomalacie