

Année 2022

N° : M97 /22

## *Mémoire de fin d'études*

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité*  
*en : Ophtalmologie*

**ÉVALUATION DU DYSFONCTIONNEMENT  
DES GLANDES DE MEIBOMIUS PAR LA  
MEIBOGAPHIE CHEZ LES PATIENTS  
ATTEINTS DE LA ROSACEE.**

*Présenté par :*

**Docteur Rida EL HADIRI**

*Sous la direction du :*

**Pr Abdellah AMAZOUZI**

*Année universitaire 2022*

# REMERCIEMENTS

*Je remercie infiniment mon professeur  
AMAZOUZI Abdellah pour avoir accepté d'encadrer  
ce travail de mémoire et aussi pour l'effort déployé  
pour ma formation.*

*Je remercie également mon maître  
Madame le Professeur Lalla Ouafae Cherkaoui, Chef de service  
d'ophtalmologie A de Rabat, pour son soutien ses précieux  
conseils et ses efforts pour l'amélioration de notre formation.  
Je remercie également tous mes enseignants d'ophtalmologie*



# *Sommaire*

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>RAPPEL ANATOMIQUE ET PATHO-PHYSIOLOGIQUE</b> .....	3
<b>ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DES GLANDES DE MEIBOMIUS</b> .....	4
<b>IMAGERIE DES GLANDES DE MEIBOMIUS [25]</b> : .....	11
<b>LE DYSFONCTIONNEMENT DES GLANDES DE MEIBOMIUS</b> :.....	20
<b>LA ROSACEE OCULAIRE</b> :.....	26
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	32
<b>RESULTATS</b> .....	36
1. <b>L'âge</b> :.....	
2. <b>Le sexe</b> :.....	
3. <b>Le phototype</b> :.....	
4. <b>Le test à la fluorescéine</b> :.....	
5. <b>Le National Eye Institute/Industry (NEI) grading scale:</b> .....	
6. <b>Le tear film break-up time (T-BUT):</b> .....	
7. <b>Le test de Schirmer 1</b> : .....	
8. <b>L'OSDI (ocular surface disease index)</b> : .....	
9. <b>Le meiboscale</b> : .....	
<b>DISCUSSION</b> .....	42
<b>CONCLUSION</b> .....	55
<b>RESUMES</b> .....	57
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> :.....	61

# *Introduction*

La rosacée est une dermatose faciale chronique de nature inflammatoire. Actuellement on préfère parler des phénotypes plutôt que des sous-types de la rosacée.

La rosacée oculaire peut engager le pronostic fonctionnel du globe oculaire et altérer la qualité de vie des patients en absence d'un diagnostic précoce est d'une prise en charge adaptée.


Cette affection est souvent méconnue et sous-estimée en pratique clinique car le diagnostic reste clinique sans consensus ou recommandations claires.

La pathophysiologie de la rosacée oculaire reste incomplètement élucidée. Toutefois, plusieurs études supportent la nature inflammatoire de cette affection.

Le dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM) représente l'une des manifestations oculaires de la rosacée les plus fréquentes peut être facilement et objectivement démontré par la meibographie.

Il s'agit d'une technique non invasive qui peut avoir un rôle important de dépistage, de suivi et d'évaluation de l'efficacité thérapeutique chez les patients ayant un DGM dans le cadre de la rosacée mais aussi dans les DGM d'autres origines.

Ainsi, notre étude a été conçue dans l'objectif évaluer l'importance de cet outil diagnostique dans le cadre du diagnostic de la rosacée oculaire.



*Rappel anatomique  
et patho-physiologique*

## **ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DES GLANDES DE MEIBOMIUS [31] :**

La première description détaillée des glandes tarsales est apparue dans son livre intitulé *De Vasis Palpebrarum Novis Epistola* publié par Heinrich Meibom .

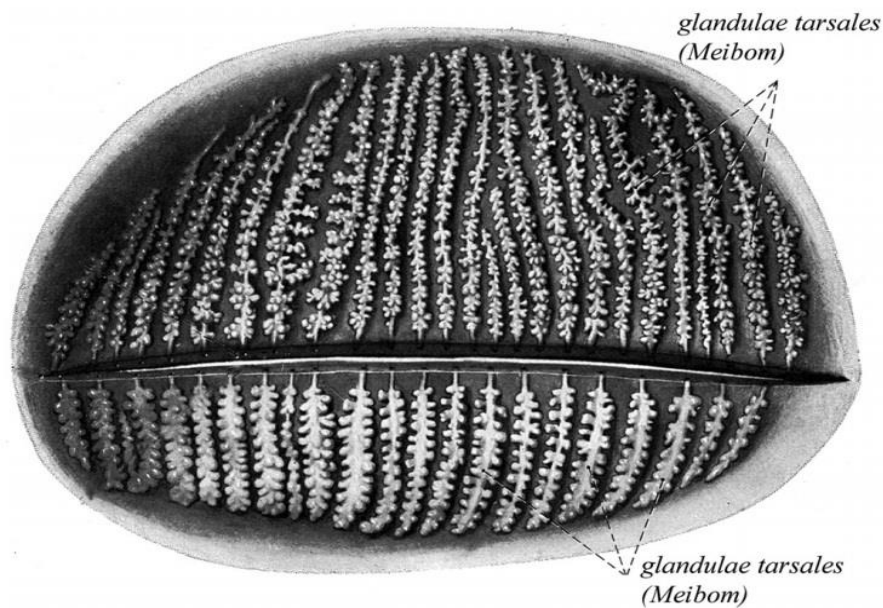


**Heinrich Meibom, the younger (1638–1700)**

Le développement embryonnaire des glandes de Meibomius s'effectue entre le troisième et le septième mois de gestation à partir de cellules embryonnaires ectodermiques.

Il s'agit de glandes sébacées modifiées, holocrines, enchassées dans le tarse palpébral. La longueur d'une glande au niveau de la partie central du tarse atteint approximativement 5.5 mm en supérieur et 2 mm en inférieur correspondant à un volume de 26  $\mu\text{L}$  vs 13  $\mu\text{L}$ . On compte en moyenne 30 glandes tarsales supérieures et 20 glandes tarsales inférieures. Les glandes inférieures sont plus courtes et plus larges que leurs homologues supérieures.





**Schéma exposant la topographie des glandes de Meibomius au sein du tarse palpébral**

Sur le plan histologique, ces s'apparentent aux glandes sébacées faisant partie de l'unité pilo-sébacée.

Les *acini* sécréteurs ont une forme relativement sphérique avec un diamètre allant de 150 à 200  $\mu\text{m}$  et sont constituées de cellules sécrétoires dites meibocytes. Autour des acini, existe un plexus dense de fibres non myélinisées contenant plusieurs neurotransmetteurs faisant essentiellement partie du système nerveux parasympathique (ganglion pterygopalatin) mais également sympathique (ganglion cervical supérieur) et sensoriel (ganglion trigeminal).

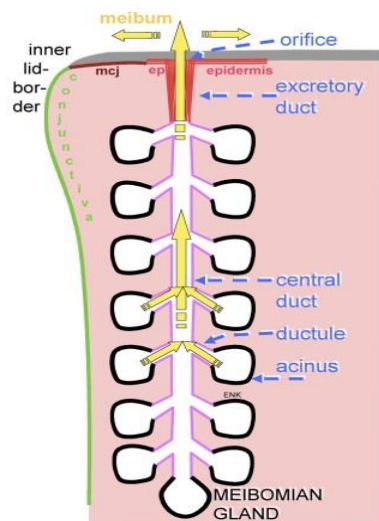
Les canalicules appelés « connecting ductules » mesurent environ 200  $\mu\text{m}$  en longueur. Leur lumière a un diamètre allant de 30 à 50  $\mu\text{m}$  tapissée par un épithélium stratifié (quatre assises) squameux.

Le canal principal dit « central duct » est tapissé également par un épithélium stratifié squameux avec une lumière plus large de 100 à 150  $\mu\text{m}$ . Sur sa lumière se branchent obliquement les canalicules provenant des acini. Autour de sa partie

terminale on note la présence de fibres musculaires striées appartenant au muscle de Riolan. Il présente une dilatation en « ampoule » avant de se continuer avec le canal excréteur ou excretory duct.

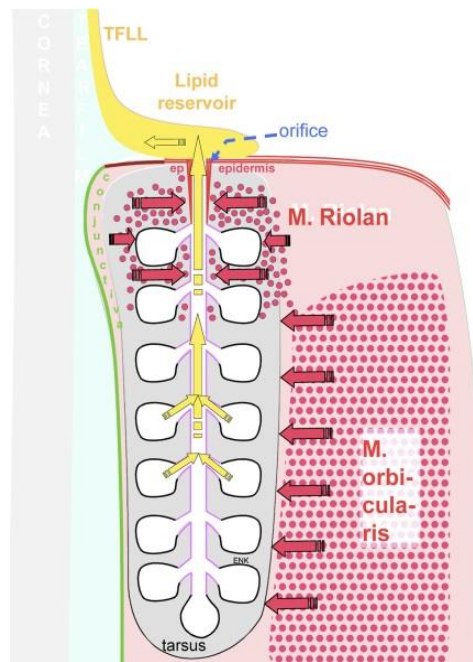
Le canal excréteur s'abouche via un orifice au niveau du bord libre au niveau de l'épiderme juste en avant de à la jonction muco-cutanée. L'épithélium kératinisé de l'épiderme du bord libre se continue dans la lumière du canal excréteur sur environ 0.5 mm à partir de l'orifice.

Après sa production et son accumulation au sein des meibocytes, le meibum est sécrété d'une manière constante dans la lumière des connecting ductules



### Morphologie d'une glande de Meibomius

Durant le clignement, le muscle orbiculaire génère une force compressive sur la plaque tarsale ce qui permet de promouvoir le flux sécrétoire. La contraction du muscle de Riolan quant à elle exerce une compression sur le canal excréteur et les acini permettant ainsi de délivrer le meibum sur la surface du bord libre. Ainsi le muscle de Riolan est considéré comme un antagoniste du muscle orbiculaire en permettant de contrôler l'outflow du meibum.



**Action des muscles de Riolan et orbiculaire sur le flux du meibum.**

Il existe des variations anatomiques de l'activité des glandes. Ainsi, les glandes situées du côté nasal du tarse auraient une activité supérieure comparée à celles situées dans la partie moyenne ou temporale.

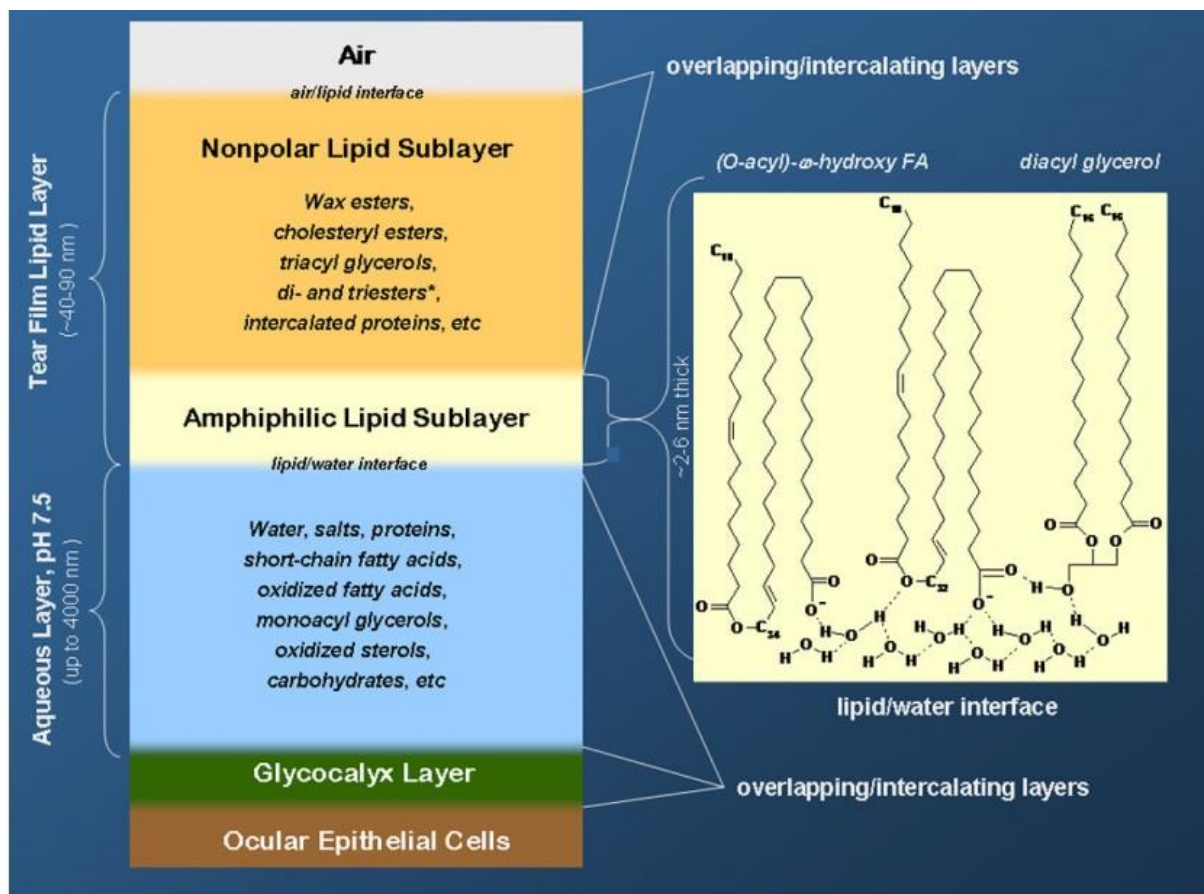
Plusieurs facteurs régulent l'activité sécrétoire des glandes de Meibomius.

Factor	Growth	Lipid Production
Adrenocorticotrophic hormone	↑	
Androgen	↑↑	↑
Basic fibroblast growth factor	↑	
Calcitonin gene-related peptide	R	R
Corticotropin-releasing hormone	↑	↑
Epidermal growth factor	↑↑	
Estrogen	↓	↓
Growth hormone	↑	
Hydrocortisone	↑	
Insulin	↑	
Insulin-like growth factor-I	↑	
Insulin-like growth factor-II	↑	
Keratinocyte growth factor	↑	
Neuropeptide Y	R	R
Peroxisome proliferator activated receptor ligands		↑
Pituitary extract (bovine)	↑	
Progesterin		~
Retinoid	↓	↓
Substance P	↑	↑
Thyroid-stimulating hormone	↑	
Thyroxine	↓	↑
Transforming growth factor- $\alpha$	↑	
Vasoactive intestinal peptide	R	R
$\alpha$ -Melanocyte stimulating hormone	↑	↑
$\beta$ -Adrenergic agonist		Permissive
$\beta$ -Endorphin	↓	↑

Growth refers to sebocyte proliferation, sebocyte differentiation, and/or glandular size. Lipid production refers to lipogenesis and/or lipid secretion. R, functional receptors have been identified, but their role has yet to be determined; ↑, increase; ↓, decrease; ~, increase, decrease, or no effect, depending, on the type of sebaceous gland.

### Facteurs intervenant dans le contrôle des glandes de Meibomius

Le meibum est la source film lipidique lacrymal qui s'organise en une couche épaisse apolaire superficielle hydrophobe contrôlant l'évaporation de la phase aqueuse et une couche polaire interne à la fois hydrophobe et hydrophile à l'interface des couches apolaire du film lipidique et aqueuse du film lacrymal assurant une adhérence de la couche lipidique sur celle aqueuse. Le meibum contient également des protéines.



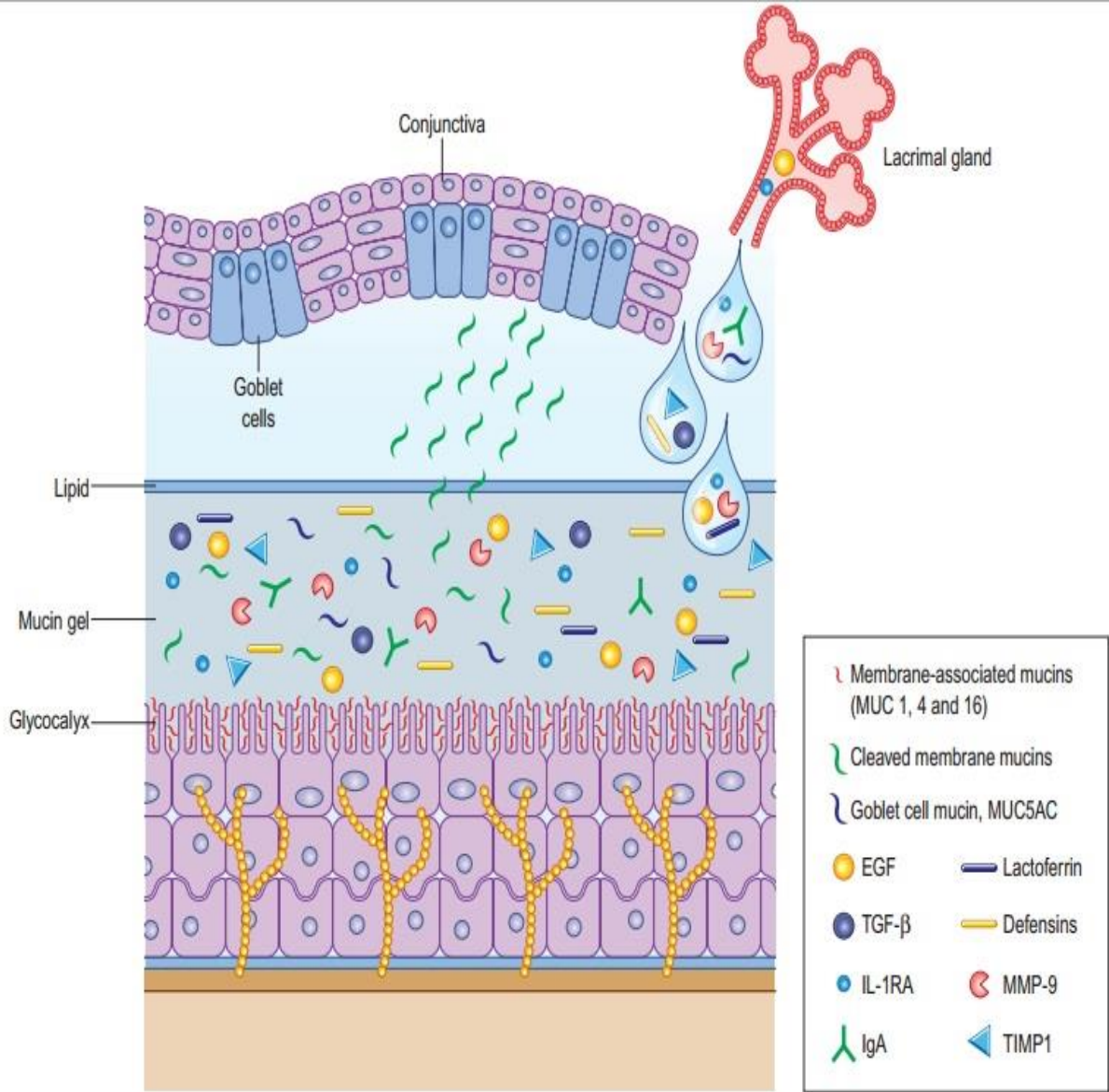
Schémas représentant la composition moléculaire du TFLL [19]

Le film lipidique lacrymal ou TFLL (Tear film lipid layer) permet de réduire la tension de surface jouant ainsi un rôle capital dans la stabilité du film lacrymal.

Le TFLL est un système complexe et dynamique soumis à des cycles compression-expansion durant et après le clignement durant lesquelles les forces cohésives entre ses différentes molécules sont modifiées afin de permettre la compression, l'étalement et la stabilité du film lacrymal.

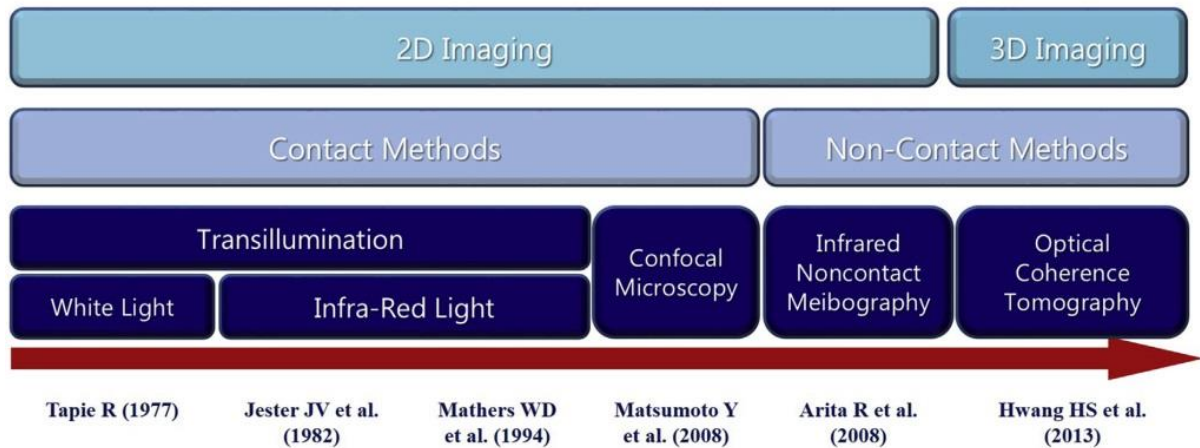
La lipocalin est une protéine qui aurait également un effet sur la tension de surface suggérant une interaction entre les lipides et certaines protéines composant le film lacrymal.

La stabilité du film lacrymal est également assurée par les mucines de nature glycoprotéique permettant l'adhésion du gel mucineux au glycocalyx de l'épithélium cornéen.



Schémas représentant les différentes couches du film lacrymal

## IMAGERIE DES GLANDES DE MEIBOMIUS [25] :



### Développement des techniques d'imagerie des glandes de Meibomius

	IR Non-contact Meibography	Confocal Microscopy	OCT Meibography <sup>d</sup>
Field-of-View	It is possible to include almost all the meibomian glands in the upper or lower eyelid in one image	400 × 400 μm <sup>a</sup>	4.3 × 4.3 mm
Advantages	Available in the clinical field Fast IR image acquisition	Extensive examination of acini (acinar density and diameter, inflammation around acini, and secretion reflectivity) <sup>b</sup> Imaging resident <i>Demodex</i> mites <sup>c</sup>	Provides depth information Enhanced visibility (detailed conformations of acini and/or ducts)
Disadvantages	No depth information Misunderstanding due to the intensity of the light source Disagreement between different IR images due to image quality differences	Does not include all the meibomian glands in the upper or lower eyelid in one image (small field of view) Requires a learning curve to obtain a quality image Requires the use of topical anesthesia	Does not include all the meibomian glands in the upper or lower eyelid in one image No commercially available device Motion artifacts caused by pulsation or breathing occur for approximately 5 s during the examination Requires a long time to render a 3D image

3D = three-dimensional, IR = infrared, OCT = optical coherence tomography.

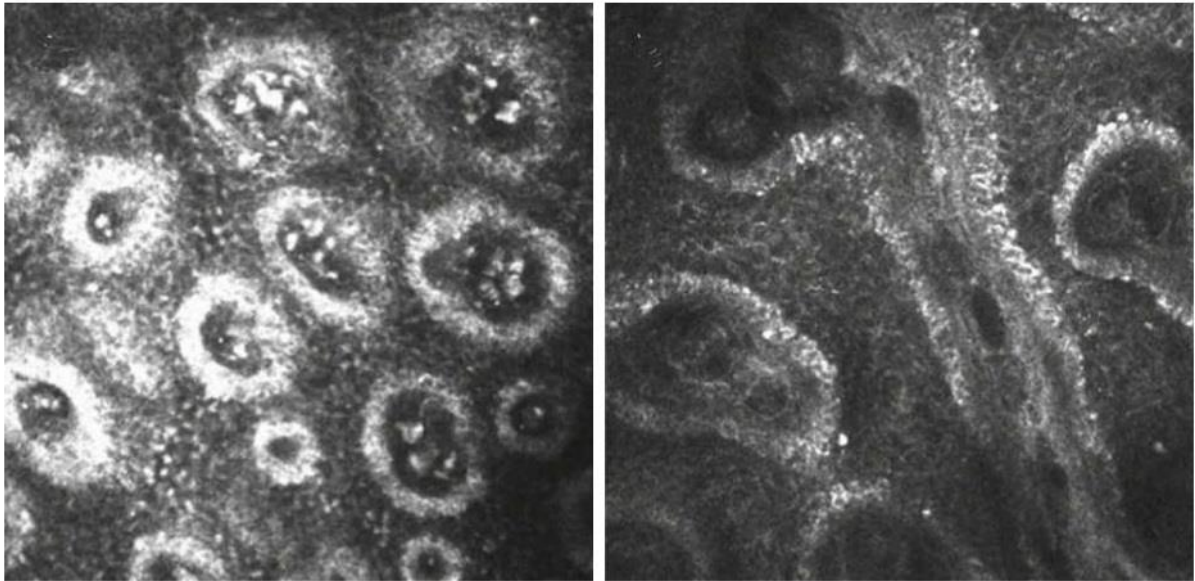
<sup>a</sup> Field-of-view for confocal microscopy was based on the studies by Ibrahim et al. (2010, 2012) and Matsumoto et al. (2008).

<sup>b</sup> Matsumoto et al. (2008); Messmer et al. (2005); Villani et al. (2011).

<sup>c</sup> Randon et al. (2015).

<sup>d</sup> Detailed values for OCT meibography are based on the study by Yoo et al. (2017).

### Comparaison des différentes techniques d'imagerie des glandes de Meibomius



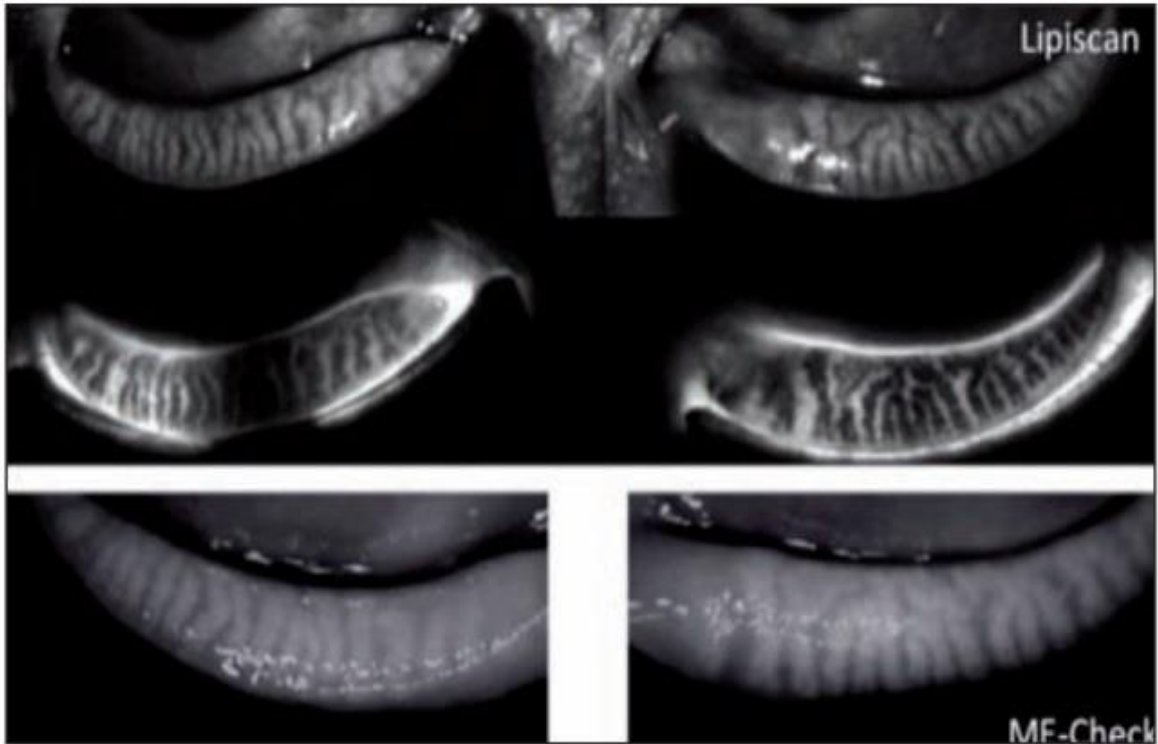
**Glandes de Meibomius dilatées en microscopie confocale in vivo**

### **La meibographie :**

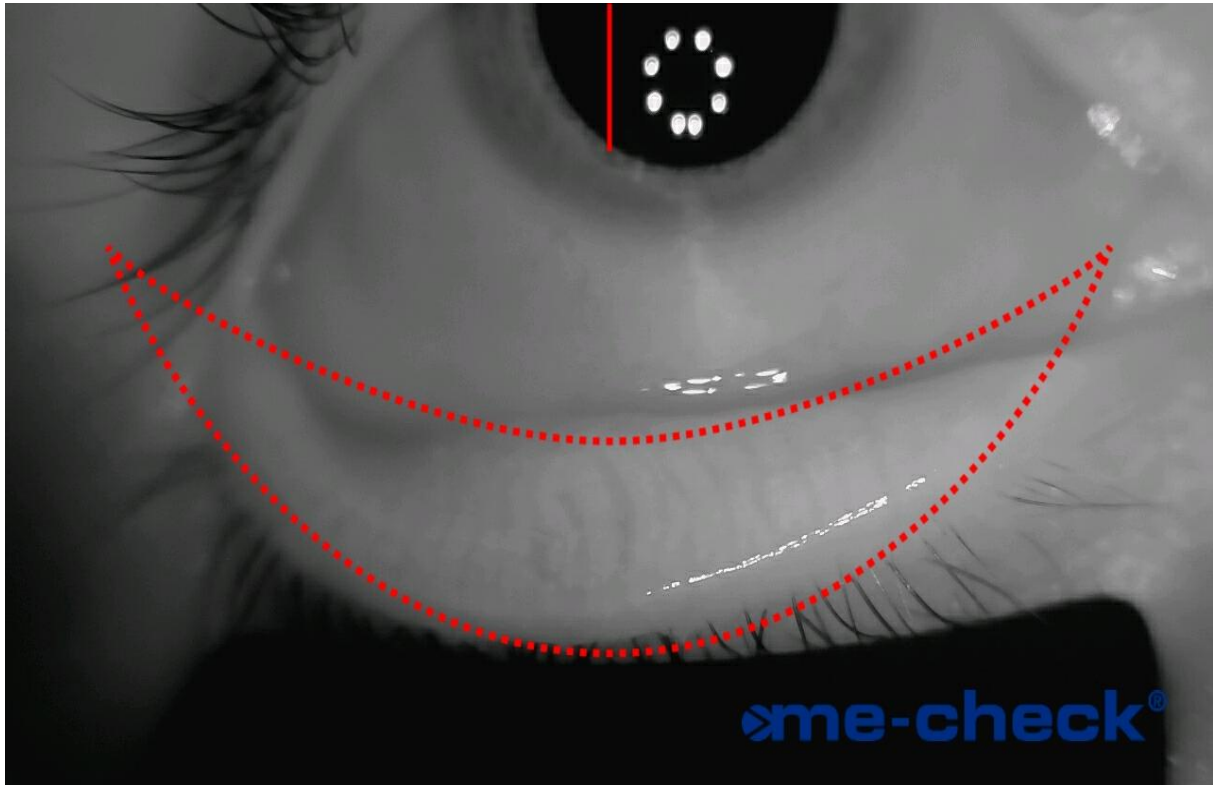
La meibographie est une technique non invasive permettant d'évaluer la morphologie des glandes de Meibomius in vivo. Tapie *et al.* avaient fourni la première technique en 1977 consistant en une transillumination en lumière blanche des paupières éversées par le biais d'une sonde au contact du bord cutané.

Actuellement on dispose de techniques sans contact permettant une visualisation de l'ensemble de la couche antérieure des MG et faisant partie de l'examen clinique de routine.





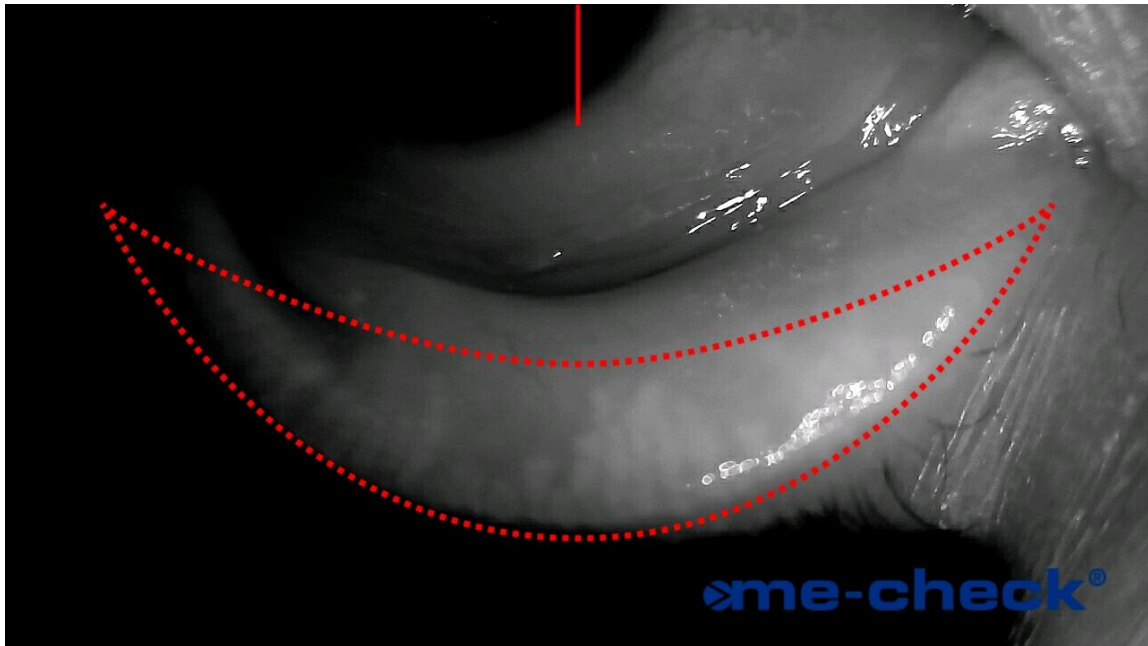
Un meibographe sophistiqué (Lipiscan) en transillumination montrant des glandes comme des structures tubulaires de couleur noir avec une meilleure définition comparé à un meibographe simple (ME-Check) utilisant la lumière infrarouge montrant des glandes comme des structures tubulaires de couleur blanche chez la meme patiente



**Image représentant la meibographie de la paupière inférieure chez un sujet normal : les glandes apparaissant sous forme de zones claires (l'auto fluorescence du meibum physiologique) sur un fond plus sombre**



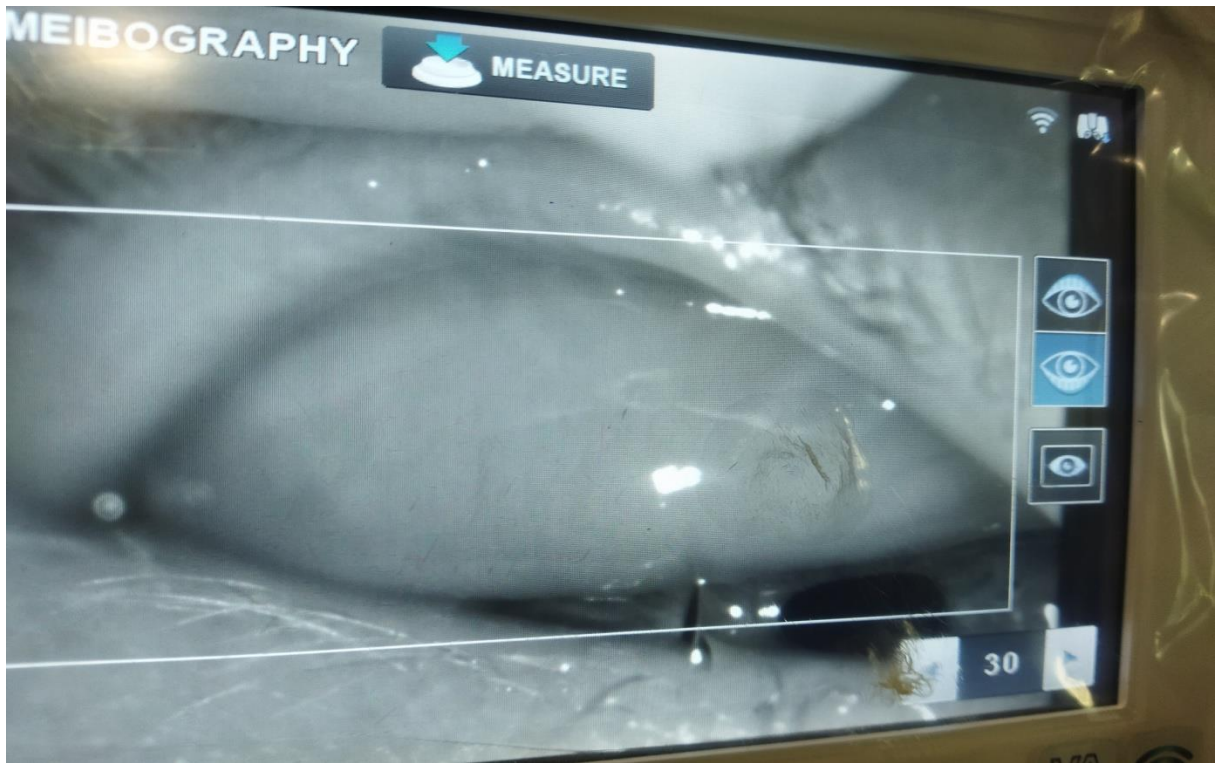
**Image représentant la meibographie de la paupière supérieure chez un sujet normal**



**Image représentant la meibographie de la paupière inférieure objectivant une atrophie partielle des glandes de Meibomius.**



**Image représentant la meibographie de la paupière supérieure objectivant une atrophie partielle des glandes de Meibomius.**



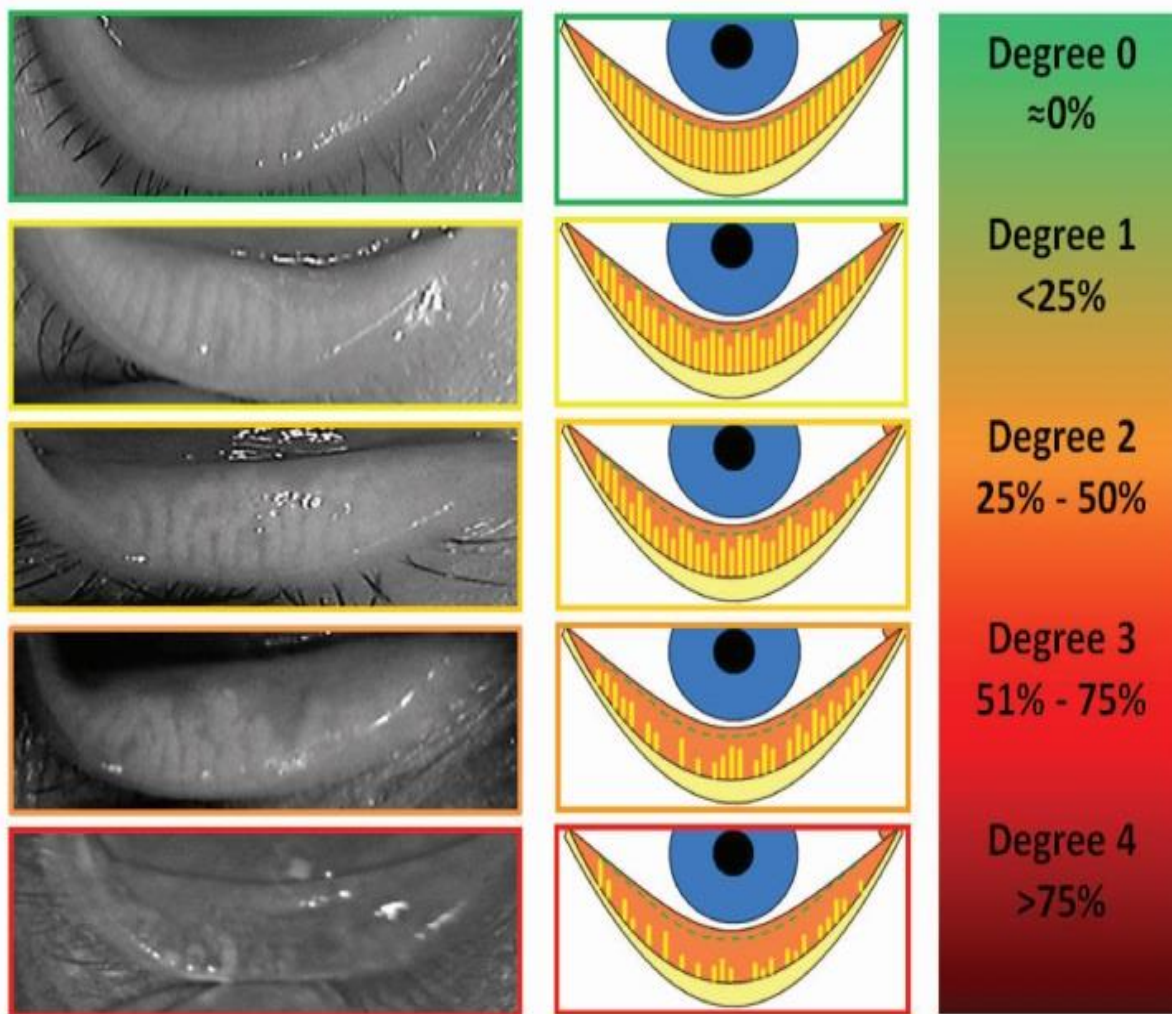
**Image représentant la meibographie de la paupière supérieure objectivant une atrophie totale des glandes de Meibomius.**

Différents paramètres peuvent être évalués incluant le nombre des glandes, la présence de glandes ayant une longueur diminuée dites « partial glands », l'épaisseur des glandes, la surface ou le pourcentage de l'atrophie glandulaire (ou gland dropout), la tortuosité des glandes, la dilatation de la lumière glandulaire et la présence des cicatrices.

Pult *et al.* ont proposé un système de notation pour la quantification de la perte glandulaire dite « meiboscale » semblant être le plus adaptée pour l'évaluation de la sévérité du DGM.

# Meiboscale

## Area of Loss

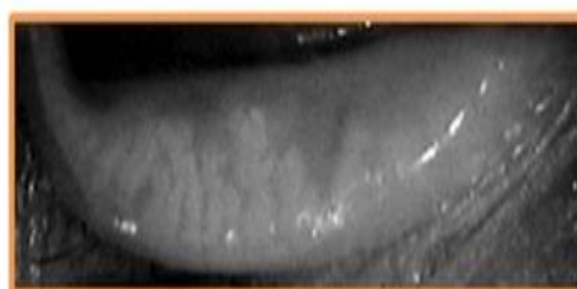
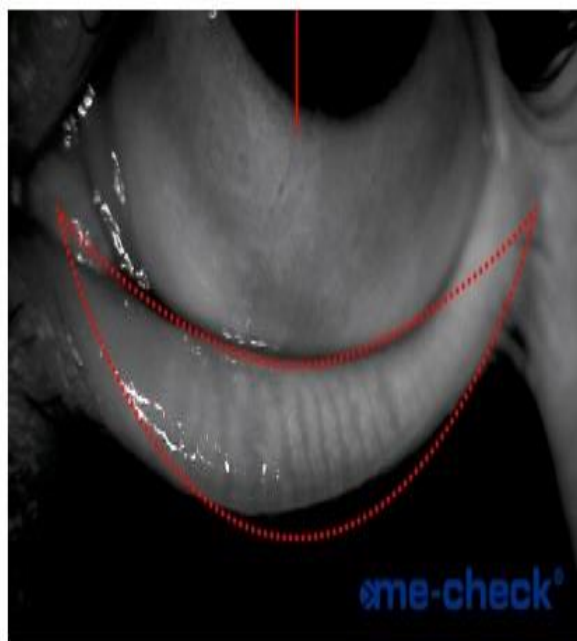


L'échelle analogique dite meiboscale [29]

Image acquise OEIL DROIT

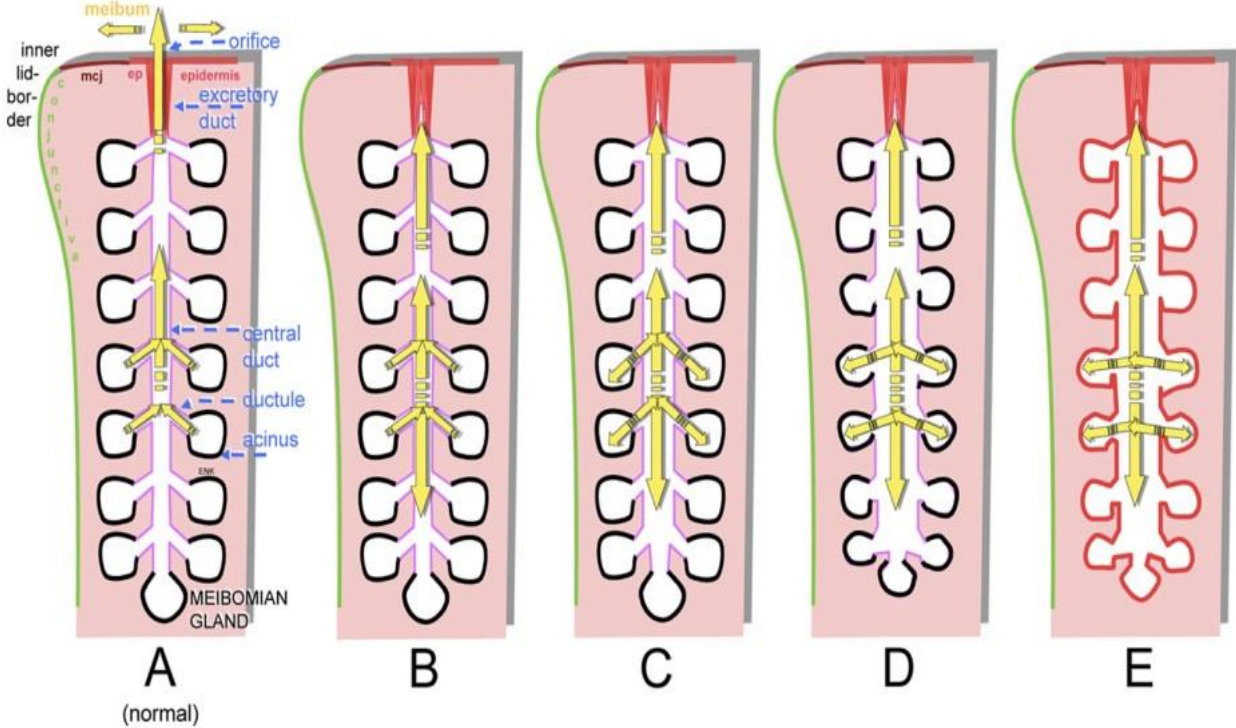


Image acquise OEIL GAUCHE



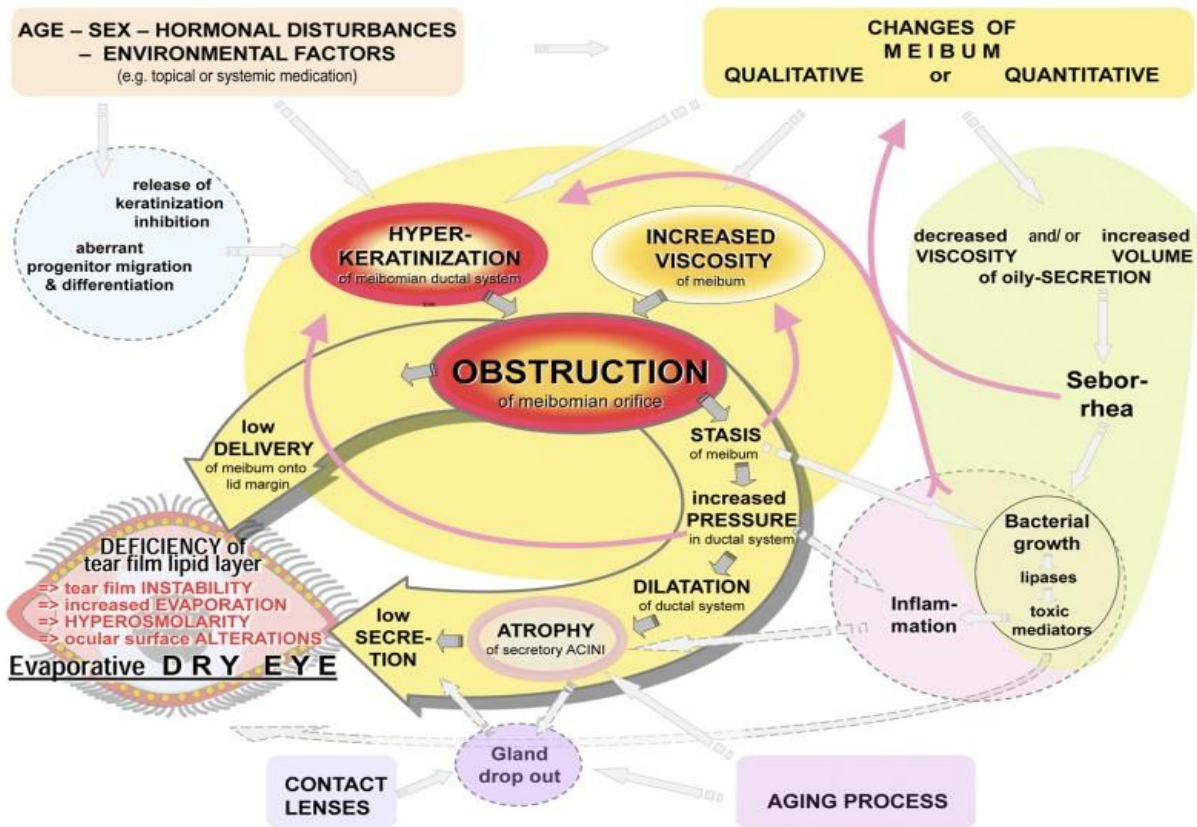
Exemple de l'un de nos patients présentant une atrophie glandulaire degré 2 au niveau de l'œil droit et degré 3 au niveau de l'œil gauche selon le meiboscale.

**LE DYSFONCTIONNEMENT DES GLANDES DE MEIBOMIUS[36] :**



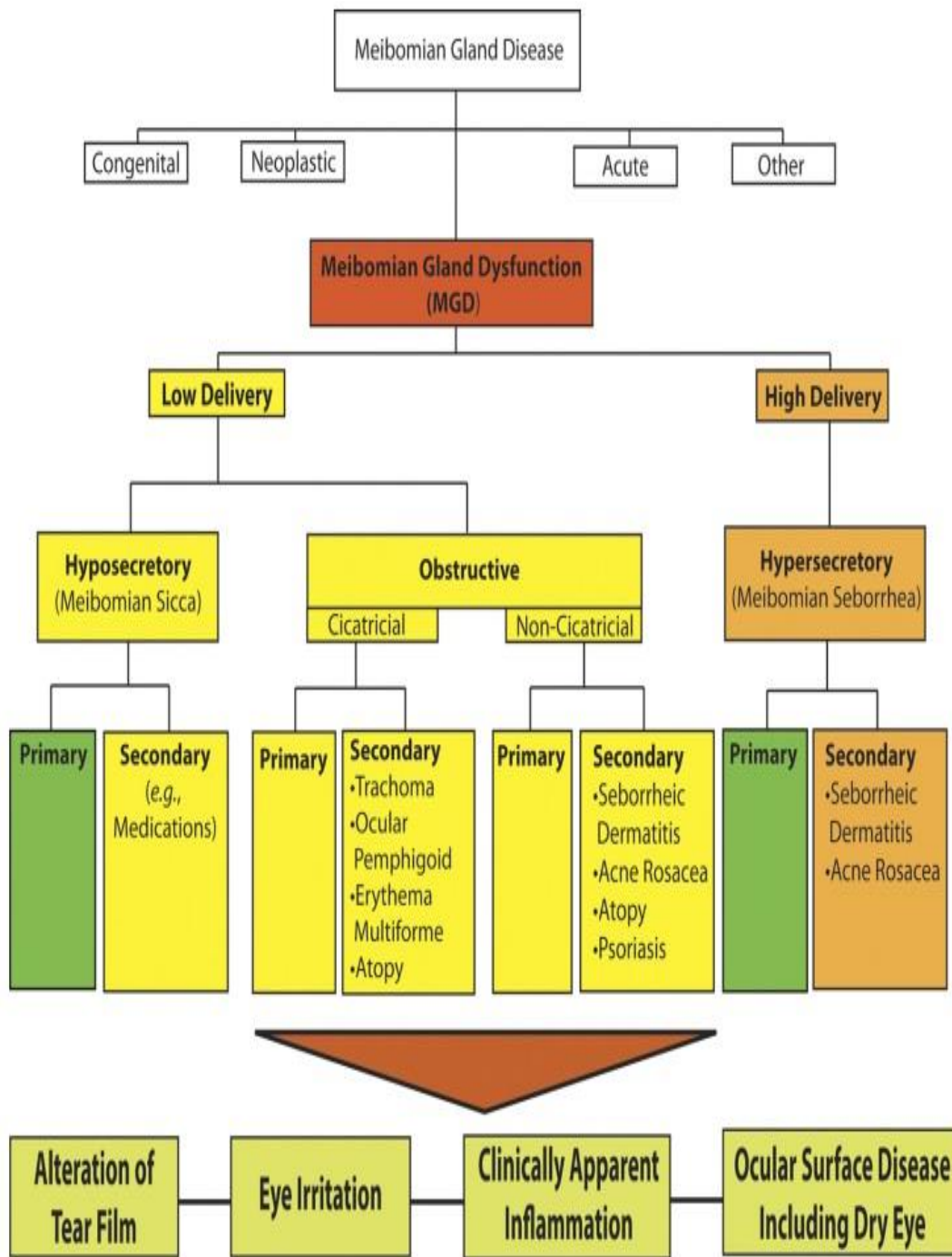
**Illustration de l'évolution des altérations structurelles d'une glande de Meibomius**





**Pathophysiologies des dysfonctionnements des glandes de Meibomius (DGM)**

**La classification des DGM :**



**Classification des dysfonctionnements des glandes de Meibomius (DGM)**

#### DGM et blépharites postérieures primitives

- Âge et ménopause
- Rosacée
- Dermite séborrhéique
- Anomalies meibomiennes congénitales (dysplasies ectodermiques, ichtyoses)
- DGM iatrogènes :
  - isotrétinoïne et rétinoïdes
  - anti-androgéniques, contraceptifs
  - chimiothérapies

#### DGM et blépharites postérieures secondaires

- Conjonctivites allergiques chroniques (conjonctivites perannuelles, kératoconjonctivites vernoales et atopiques)
- Conjonctivites fibrosantes sévères (pemphigoïde des muqueuses, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell)
- Syndrome de Gougerot-Sjögren, réaction du greffon contre l'hôte
- Traitement au long cours par collyres
- Port de lentilles de contact
- Traumatisme chirurgical

#### Blépharites antérieures primitives

- Dermite séborrhéique
- Psoriasis
- Blépharites infectieuses :
  - staphylococcique
  - *Demodex*
  - fongique
  - pédiculose

#### Blépharites antérieures secondaires à une atteinte cutanée

- Eczéma palpébral
- Lupus érythémateux chronique discoïde
- *Molluscum contagiosum*
- Infection *herpes simplex virus* (HSV) et *varicella-zoster virus* (VZV)

### **Etiologies et classification des blépharites**

## Le Diagnostic des DGM :

Testing Category	Specific Test(s)	Tests for a General Clinic	Tests for a Specialized Unit
Symptoms	Questionnaires	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED etc.	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED etc.
<i>Signs</i>			
Meibomian function	Lid morphology	Slit-lamp microscopy	Slit lamp microscopy Confocal microscopy
	Meibomian gland mass	—	Meibography
	Gland expressibility	Slit-lamp microscopy	Slit lamp microscopy
	Expressed oil: quality		
	Expressed oil: volume		
	Lid margin reservoir	—	Meibometry
	Tear Film Lipid Layer		
	Thickness	Interferometry	Interferometry
	Spread time	Slit-lamp	Slit-lamp
	Spread rate	—	Video interferometry
Evaporation	Evaporimetry	—	Evaporimetry
Tears			
Osmolarity	Osmolarity	TearLab device, other	TearLab device, other
Stability	Tear film	TFBUT; OPI	TFBUT; OPI
	TFL	Spread time	Interferometry; spread rate; pattern
Indices of volume and secretion	Tear secretion	Schirmer 1	Fluorophotometry/FCR
	Tear volume	Not available	Volume by fluorophotometry
	Tear volume	Meniscus height	Meniscus radius of curvature; meniscometry
	Tear clearance	TFI	TFI
Ocular surface inflammation	Ocular surface staining biomarkers	Oxford scheme; NEI/Industry scheme	Flow cytometry; bead arrays; microarrays; mass spectrometry: cytokines and other

### **Tests cliniques spécifiques et non spécifiques des DGM et des pathologies liées aux DGM**

Classification and Grading System		Grade	
<b>Eyelid Margin</b>			
Thickness (measured posterior margin to the posterior lash line)		0-5	<input type="checkbox"/>
Rounding of posterior margin		0/1	<input type="checkbox"/>
Irregularity; notching of margin		0/1	<input type="checkbox"/>
Vascularity of lid margin: telangiectasia		0/1	<input type="checkbox"/>
Lash loss		0/1	<input type="checkbox"/>
Trichiasis or distichiasis (state)		0/1	<input type="checkbox"/>
Malapposition		0/1	<input type="checkbox"/>
Anterior blepharitis		0/1	<input type="checkbox"/>
Mucocutaneous junction			
Anteroplacement		0-3	<input type="checkbox"/>
Retroplacement		0-3	<input type="checkbox"/>
Ridging		0/1	<input type="checkbox"/>
Mucosal Absorption		0/1	<input type="checkbox"/>
<b>Orifices</b>			
	Upper Lid	Lower Lid	
Number present (central 1 cm)	_____	_____	
Number patent (central 1 cm)	_____	_____	
Pouting or plugging			0/1 <input type="checkbox"/>
Narrowing			0/1 <input type="checkbox"/>
Loss of cuffing definition			0/1 <input type="checkbox"/>
Opaque/scarred			0/1 <input type="checkbox"/>
Vascular invasion			0/1 <input type="checkbox"/>
Retroplacement			0-3 <input type="checkbox"/>
Other: (state) .....			
<b>Main Duct</b>			
Exposure (1 = <1 mm exposed; 2 = ≥1-2 mm; 3 = ≥2 mm)			0-3 <input type="checkbox"/>
Cystoid dilatation			0-3 <input type="checkbox"/>
<b>Acini</b>			
Visibility (1 = clusters; 2 = yellow stripes; 3 = not visible)			0-3 <input type="checkbox"/>
Concretions (1 = deep; 2 = subepithelial; 3 = extruding)			0-3 <input type="checkbox"/>
Chalazia			0-3 <input type="checkbox"/>
<b>Expressed Secretions</b>			
Foam			0/1 <input type="checkbox"/>
Volume: (score the diameter of the largest pool expressed)			mm <input type="checkbox"/>
Quality: (0 = clear; 1 = cloudy; 2 = granular; 3 toothpaste)			0-3 <input type="checkbox"/>
Expressibility: (1 = light; 2 = moderate; 3 = heavy pressure)			0-3 <input type="checkbox"/>

### Evaluation biomicroscopique et scores cliniques des dysfonctionnements des glandes de Meibomius (DGM)

Anterior blepharitis	Ocular surface damage
Crusting (61%)	SPK (100%)
Scales	Rose bengal staining (100%)
Lash loss (58%)	
Lid margin irregularity (46%)	
Posterior blepharitis	Ocular inflammation
Oil stagnation (100%)	Bulbar injection (100%)
Orifice abnormalities (23-53%)	Tarsal papillary change (100%)
Meibomian foam (62%)	
Reduced tear secretion	General signs
Schirmer test <10 mm (35%)	Concretions
	An excess of tear debris
Tear film instability	Clinical associations
Reduced BUT (100%)	Seborrhea sicca; seborrheic dermatitis with or without atopy; acne rosacea

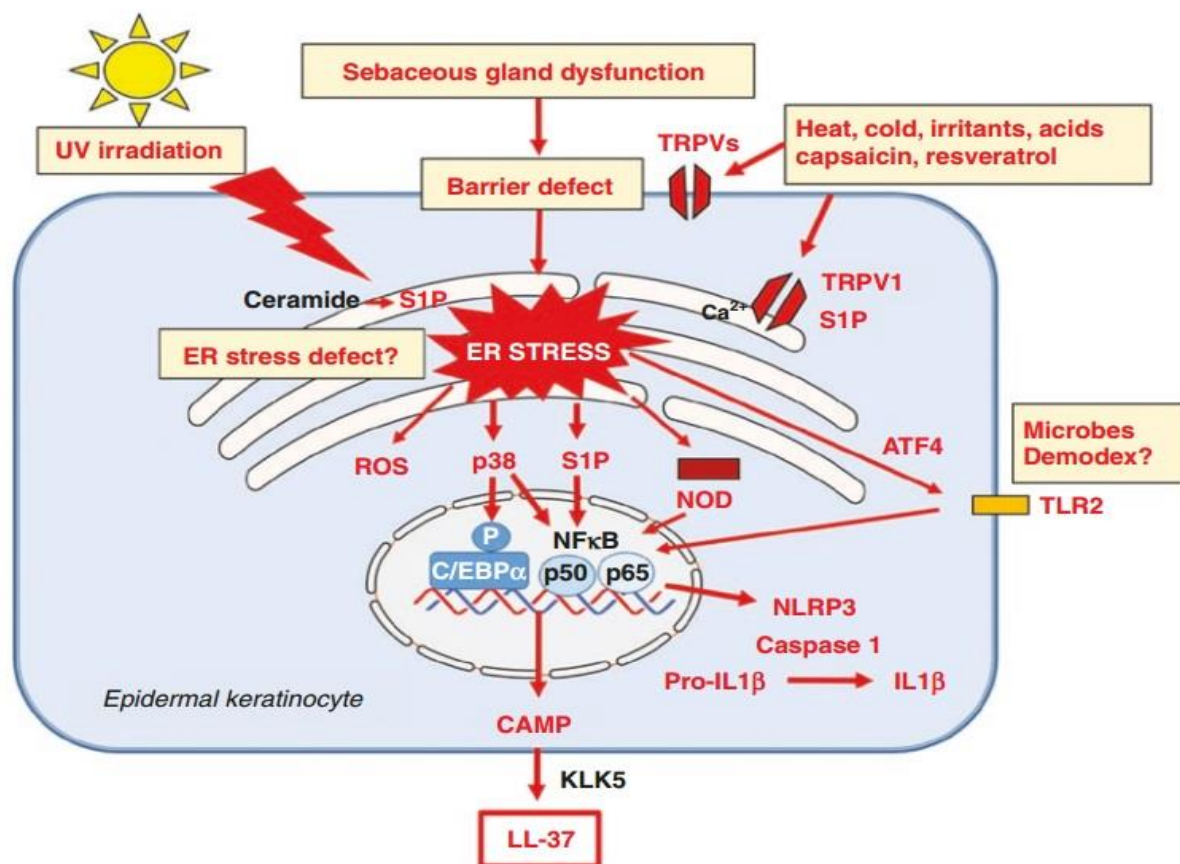
### Aspects cliniques de la kératoconjonctivite meibomienne

## LA ROSACEE OCULAIRE :

La rosacée est une dermatose faciale chronique de nature inflammatoire caractérisée par des poussées d'exacerbation et de rémission classiquement plus fréquente chez les femmes jeunes mais plus sévère chez les hommes.

la rosacée a été longtemps considérée comme une maladie vasculaire. Toutefois, au cours des dernières années deux nouveaux axes de compréhension sont apparus: l'aspect neurovasculaire et l'inflammation, avec une anomalie de l'immunité innée.

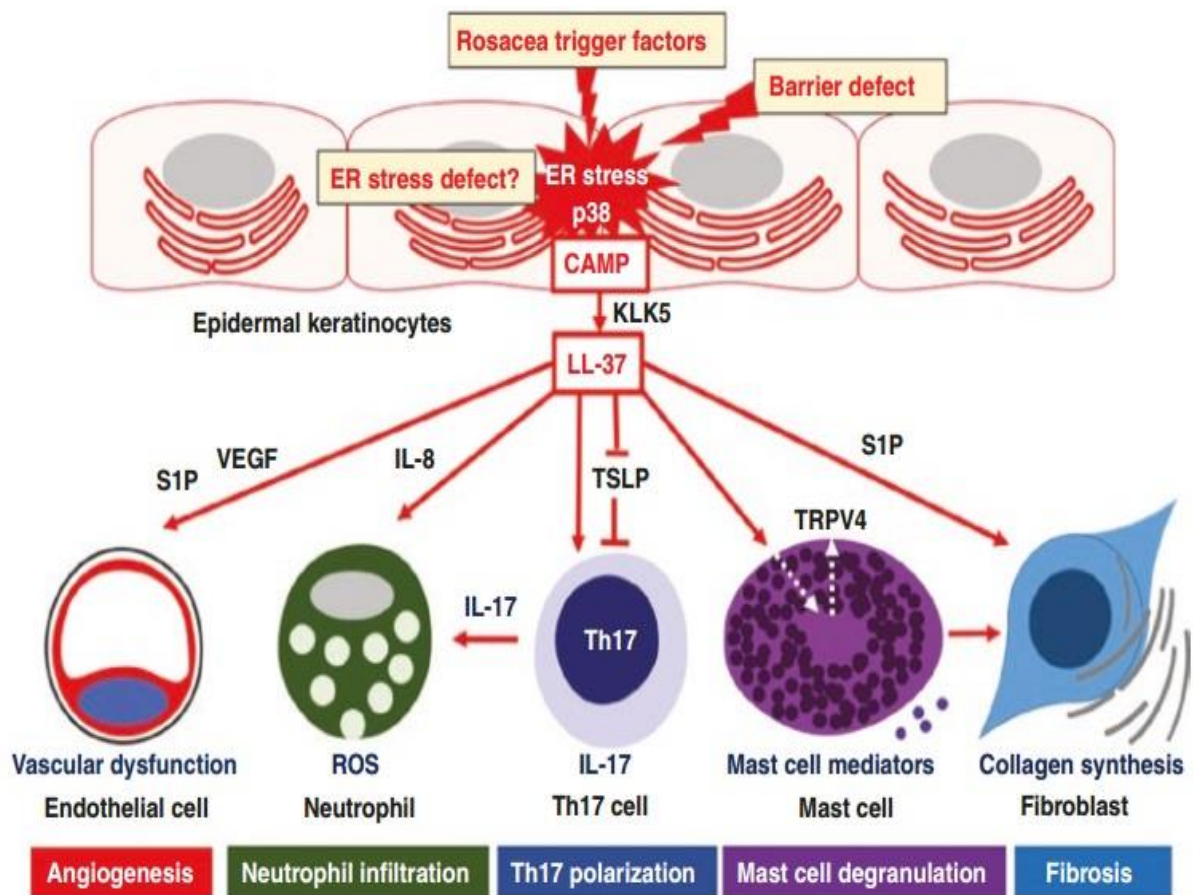
Il existe une interaction entre un terrain génétique prédisposé (peau claire et yeux clairs) et des facteurs environnementaux. Ainsi, en réponse à des agents de l'environnement l'immunité innée est activée de façon anormale et complexe sur le plan pathophysiologique impliquant *essentiellement un stress du réticulum endoplasmique* ce qui va conduire à une angiogenèse, *une infiltration des neutrophiles (source de reactive oxygen species), une polarisation de Th17, une dégranulation mastocytaire et une fibrose.*



Endoplasmic reticulum (ER) stress model of rosacea pathogenesis. All clinical trigger factors in rosacea induce ER stress, which via release of sphingosine-1-phosphate (S1P) and activation of the MAP kinase p38 activates nuclear factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), that promotes the expression of cathelicidin (CAMP). CAMP is proteolytically cleaved by kallikrein 5 (KLK5) to its bioactive fragment LL-37. Alterations of sebum lipids may disturb epidermal barrier function inducing ER stress. UV irradiation releases S1P from ceramides promoting further ER stress. Activation of transient receptor potential vanilloid (TRPV) chan-

nels by heat, skin irritants, capsaicin, and resveratrol as well activates ER stress signaling. ER stress upregulates Toll-like receptor 2 (TLR2), nucleotide-binding oligomerization domain protein (NOD), the NLRP3 inflammasome, and the formation of reactive oxygen species (ROS). ER stress-mediated release of S1P sensitizes TRPVs, thus enhancing the activity of various TRPV agonists. NLRP3 inflammasome-mediated activation of caspase-1 promotes the generation of proinflammatory interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Published with kind permission of © Bodo Melnik 2019. All Rights Reserved

### Le stress du réticulum endoplasmique comme modèle physiopathologique de la rosacée [37]



Synopsis of ER stress-mediated rosacea pathogenesis. Increased ER stress-driven production of LL-37 activates various cell populations involved in rosacea pathogenesis. LL-37 stimulates the polarization of Th17 cells, which promote neutrophil invasion. LL-37 antagonizes thymic stromal lymphopoietin (TSLP), which suppresses Th17 differentiation. LL-37 activates mast cells via upregulation of transient receptor potential vanilloid channel 4 (TRPV4).

LL-37 via upregulation of interleukin 8 (IL-8) promotes the infiltration of neutrophils, which are major sources for the generation of reactive oxygen species (ROS). LL-37 directly stimulates fibrosis, which is also induced by activated mast cells. LL-37 via upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) promotes angiogenesis. Published with kind permission of © Bodo Melnik 2019. All Rights Reserved

### Synopsis résumant la pathophysiologie de la rosacée [37]



<b>Facteurs favorisants</b>	<b>Facteurs déclenchants</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réponse anormale peau face soleil</li> <li>- Génétique</li> <li>- Dérèglement du système immunitaire de la peau</li> <li>- Hyper-réactivité des vaisseaux de la peau</li> <li>- Microorganismes : <i>Demodex folliculorum</i>, <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>- Phototype clair I et II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aliments : épices (piment ++)<sup>+</sup> ; boissons chaudes (café, thé) ; alcool</li> <li>- Stress, émotions, poussée de fièvre</li> <li>- Climat : changements brusques de T° (chaud, froid), vent, exposition aux UV</li> <li>- Bains chauds, saunas</li> <li>- Médicaments vasodilatateurs, photosensibilisants, dermocorticoïdes</li> <li>- Hygiène du visage : eau calcaire, frottement</li> <li>- Cosmétiques à base d'alcool, parfum</li> <li>- Exercice physique intense</li> </ul>

**Tableau des différents stimuli retrouvés dans la rosacée**

### Classical expressions

- Precursor stage: episodic reversible erythema (rosacea diathesis). Erythema pudoris (mediated by sympathetic system) or peri-/postmenopausal hot flashes are differential diagnoses
- Stage I: persistent moderate erythema with scattered telangiectasias (erythematotelangiectatic rosacea)
- Stage II: persistent erythema, numerous telangiectasias, papules, and pustules (papulopustular rosacea)
- Stage III: persistent deep erythema, dense telangiectasias forming sprays of vessels especially on the nose, papules, pustules, and nodules with variable plaque-like edema

### Special forms

- Phymas in rosacea (rhinophyma, gnathophyma, metophyma, blepharophyma)
- Ocular or ophthalmic rosacea
- Lupoid or granulomatous rosacea
- Rosacea conglobata
- Rosacea fulminans
- Halogen rosacea
- Steroid rosacea
- Gram-negative rosacea
- Persistent edema of rosacea
- Childhood rosacea

### Principales manifestations cliniques de la rosacée

Ocular structure	Presentation
Eyelashes (cilia)	Concretions at the base of the cilia. Conical dandruff. Loss of lashes.
Eyelids	Demodex folliculorum visible on lash pluck. Scaling and crusting of the lid margins (scurf). Erythema and swelling of lids in chronic disease. Telangiectasias may be visible on lid margins.
Conjunctiva	Conjunctival injection. Hyperemic bacterial/viral conjunctivitis. May be contagious. “Lacey” vessels on tarsal or bulbar conjunctiva.
Meibomian glands	Often dysfunctional. Orifices may be capped or plugged. Secretions may become thickened and “wormlike”. when expressed from the glands. Glandular dropout may occur. Chalazion presents as painless cystic swelling that distorts eyelid. If suppurates becomes painful (hordeolum internum).
Glands of Zeis	Hordeolum externum (stye) presents as swelling with pustulation pointing at a cilia on the lid margin.
Cornea	Mild punctate erosive epithelial keratitis. Neovascularisation rare. Ulceration or rupture very rare.
Sclera	Scleritis and episcleritis are rare. Pain is usually prominent.
Uvea	Uveitis rare. Painful and sight threatening.
Iris	As for uvea.

### Principales manifestations oculaires de la rosacée

# *Matériels et méthodes*

Il s'agit d'une étude prospective descriptive menée au sein du service d'ophtalmologie A à l'hôpital des spécialités de Rabat. S'étalant sur une période de 04 ans entre 2017 et 2021, portant sur 56 patients (112 yeux) ayant une rosacée.

Le diagnostic de rosacée a été posé en collaboration avec un dermatologue selon une nouvelle classification proposée en 2017 par le groupe ROSCO (ROSacea COnsensus).

Les signes ont été classés en trois catégories:

<b>Signes permettant à eux seuls de faire le diagnostic</b>	<b>Critères majeurs mais ne permettant pas le diagnostic isolément (la présence de deux signes majeurs permet de faire le diagnostic)</b>	<b>Signes mineurs</b>
Rhinophyma	Bouffées vasomotrices (érythème centrofacial transitoire)	Sensations de brûlures, picotements, de peau sèche
Erythème centrofacial persistant avec des épisodes d'intensification selon les facteurs déclanchants	Papulopustules inflammatoires (lésions non rétentionnelles, mais la présence de comédons n'exclut pas le diagnostic)	Œdème
	Télangiectasies (saufs celles des ailes du nez)	
	Manifestations oculaires (télangiectasies du bord libre des paupière, blépharite, kératite, conjonctivite)	

Tous les patients inclus ont bénéficié d'un interrogatoire minutieux et d'un examen ophtalmologique complet et comparatif.

Les données analysées sont :

- L'âge
- Le *sexe*
- La *classification de Fitzpatrick pour les types de peau* : phototype I à VI
- Le test à la fluorescéine
- Le National Eye Institute/Industry (NEI) grading scale:
- Le tear film break-up time (T-BUT)
- Le test de Schirmer 1
- L'OSDI (ocular surface disease index )
- L'évaluation des glandes de Meibomius après éversion des deux paupières inférieure et supérieure permettant l'acquisition d'images par une caméra utilisant la lumière infrarouge intégrée aux dispositifs médicaux Huvitz HRK-7000 Auto Refractometer et le Meibographe *ME CHECK (Topcon)*.
- Un score de 0 à 4 a été attribué à chaque paupière par le même ophtalmologiste selon le meiboscale :
  - ✓ Degré 0 : absence de perte glandulaire
  - ✓ Degré 1 : surface de perte glandulaire moins de 25%
  - ✓ Degré 2 : surface de perte glandulaire entre 25% et 50%
  - ✓ Degré 3 : surface de perte glandulaire entre 50% et 75%
  - ✓ Degré 4 : surface de perte glandulaire plus de 75%

On a comparé le meiboscale des deux paupières au niveau du même œil. Une différence de plus de 15% a été considérée comme significative.

On a obtenu un consentement écrit par tous les patients inclus dans votre étude.

❖ **Les critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans cette étude, tous les patients ayant une suspicion de rosacée avec au moins un critère majeure de rosacée.

❖ **Les critères d'exclusion :**

Ont été exclus de cette étude, tous les patients ayant un antécédent d'allergie oculaire, de glaucome, de port de lentilles de contact, d'utilisation chronique de collyres, de tabagisme actif ou passif, de chirurgie oculaire, d'acné, de diabète ou de maladie systémique chronique.

❖ **Les limites de l'étude :**

Le diagnostic de rosacée oculaire reste un diagnostic clinique pouvant être sujet d'erreurs diagnostiques. L'estimation subjective de la surface de perte glandulaire peut causer certaines estimations faussées. Le niveau socio-économique d'une majorité des patients a constitué une limite concernant la réalisation d'une meibographie *ME CHECK (Topcon)* qui n'est pas disponible au sein de notre formation.

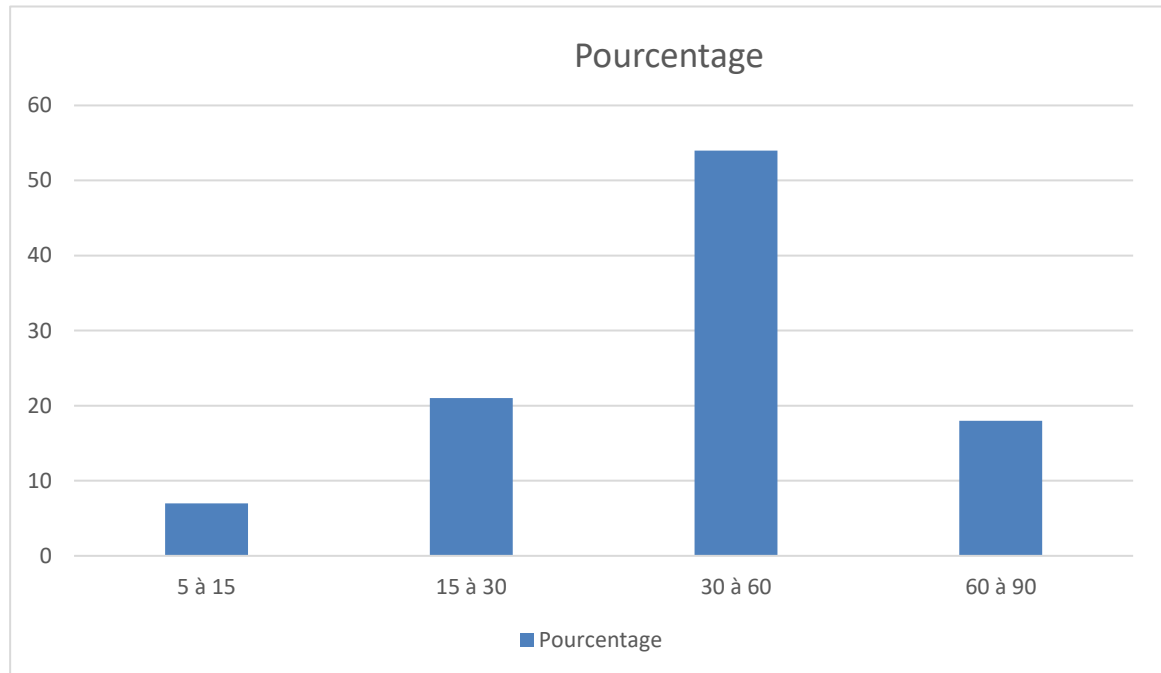
# *Résultats*



## 1. L'âge :

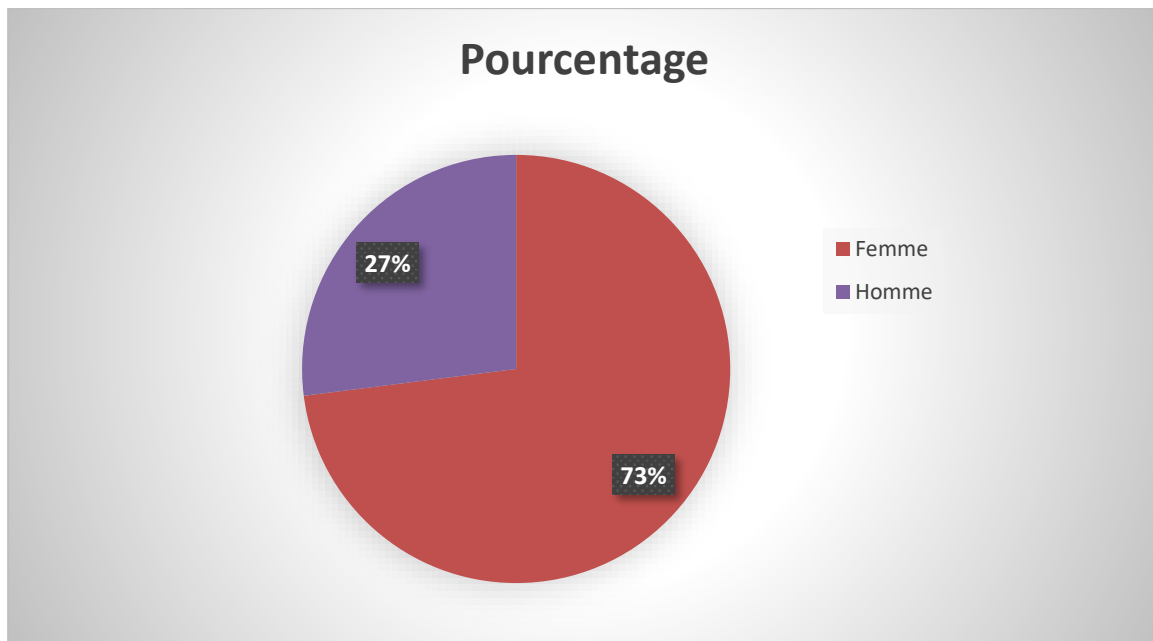
L'âge moyen de nos patients était de 46.02 ans avec des extrêmes d'âge allant de 06 à 81 ans. Tous nos patients étaient marocains autochtones. La grande majorité provient de la région de Rabat.

### Répartition selon l'âge



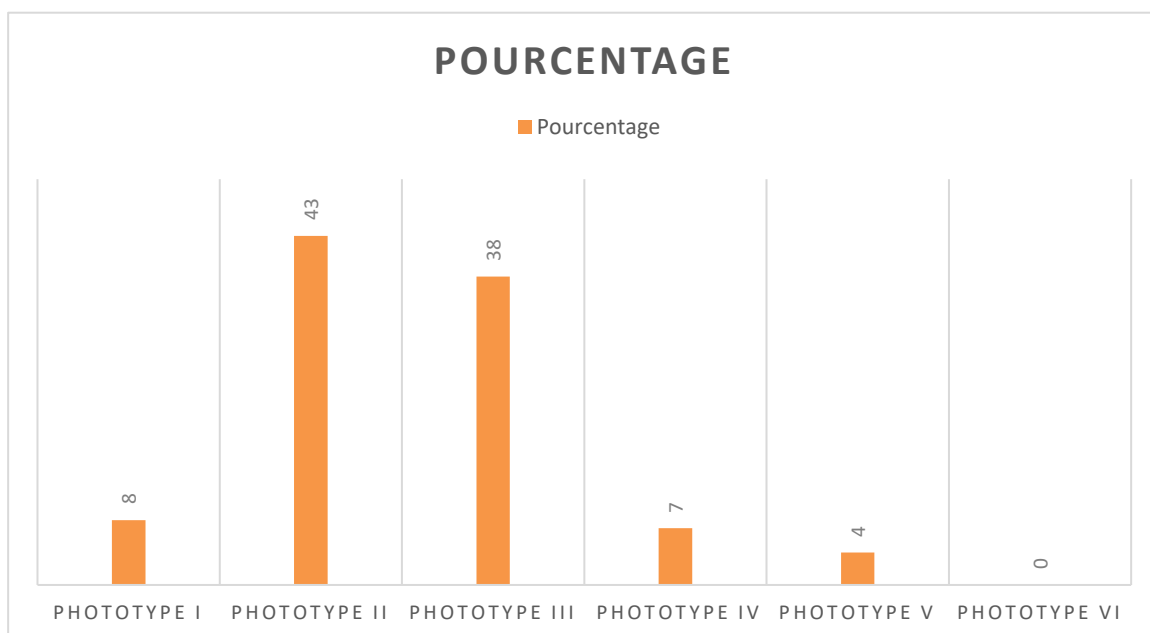
## 2. Le sexe :

Dans cette étude on a recensé une nette prédominance féminine avec (41/56) 73% de femmes contre 27% d'hommes (15/56) avec un sexe ratio à 2.7 (F/H).



### 3. Le phototype :

On a objectivé dans notre étude une prédominance des phototypes II et III avec un pourcentage respectif de 43 et 38%. Le pourcentage des phototypes I, IV et V est faible. Aucun patient ne présentait un phototype de type VI.

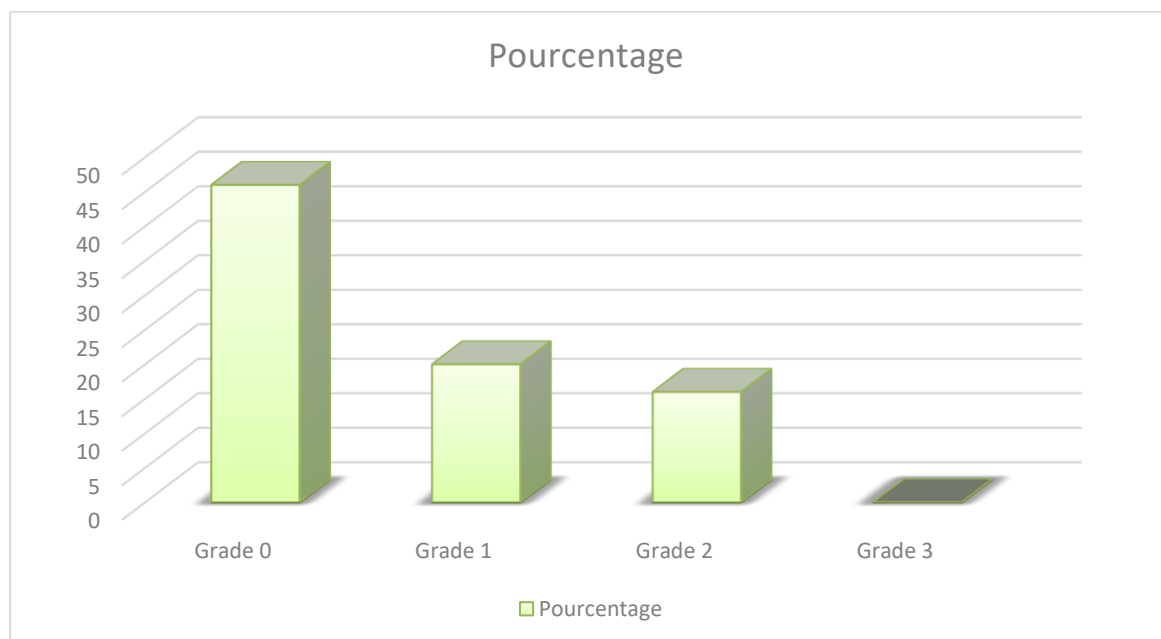


#### 4. Le test à la fluorescéine :

22 patients de notre série (soit 39 %) avaient une kératite ponctuée superficielle (KPS).

#### 5. “Corneal staining” selon le National Eye Institute/Industry (NEI) grading scale:

Parmi les patients ayant une KPS, 20% avait un grade 1 et 16 % avait un grade 3 selon le National Eye Institute/Industry (NEI) grading scale. **Aucun patient ne présentait un grade 3 de KPS.**



#### 6. Le tear film break-up time (T-BUT):

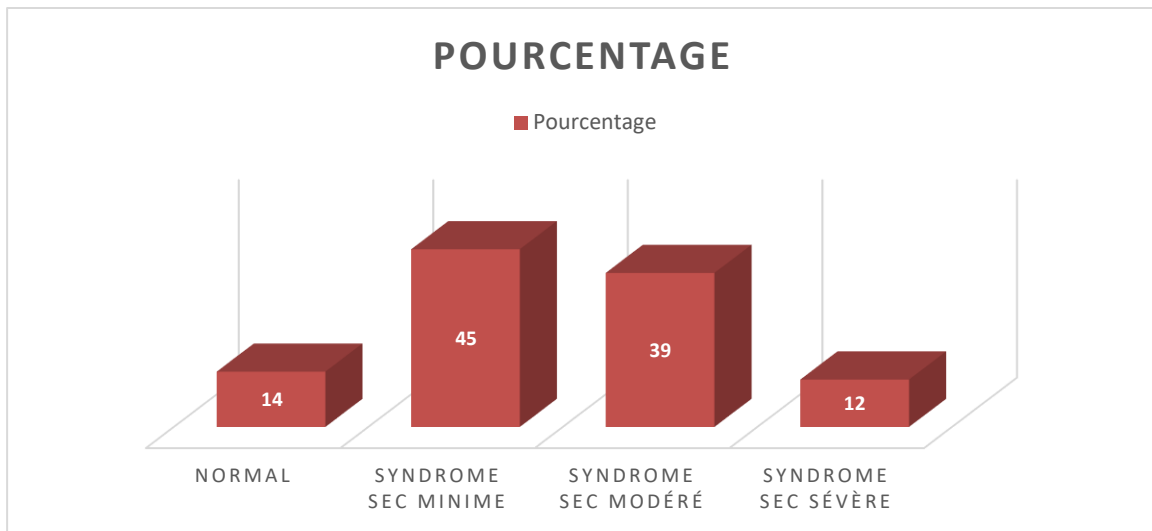
95% des patients (n= 53%) avaient une réduction du T-BUT avec une moyenne chiffrée à 06.12 secondes et des extrêmes allant de 0 à 15 secondes.

#### 7. Le test de Schirmer 1 :

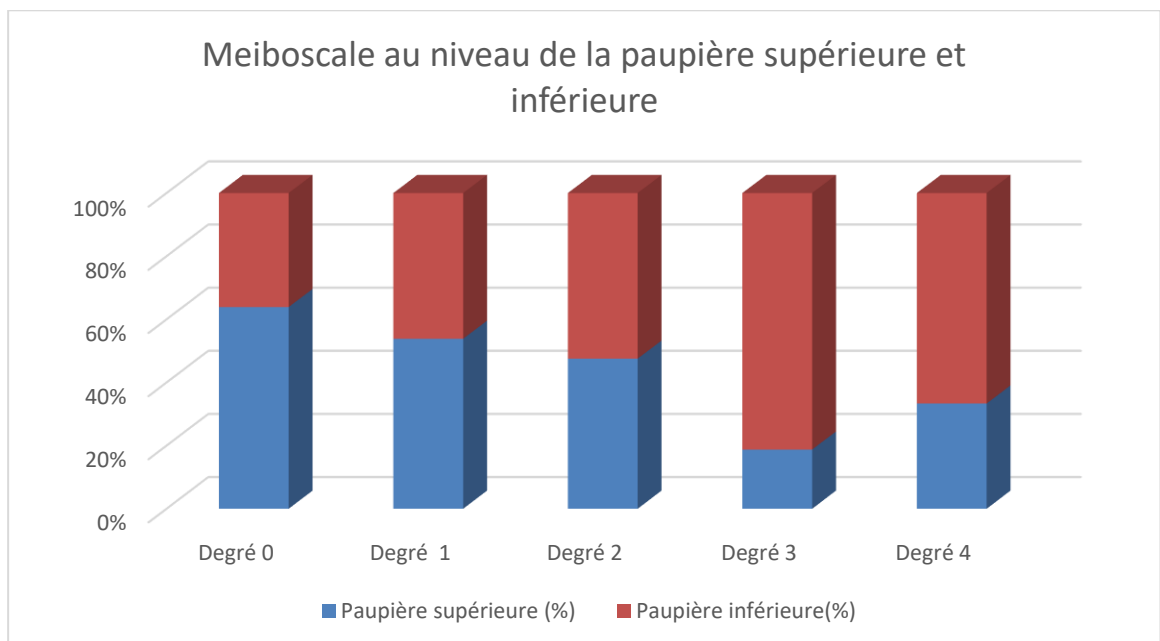
Ce test était réduit chez 04 patients tous ayant un âge supérieur à 70 ans.

## 8. L'OSDI (ocular surface disease index) :

L'évaluation du score OSDI chez les patients de notre série a permis d'objectiver un syndrome sec minime chez 45% de nos patients, un syndrome sec modérée chez 39% des cas et un syndrome sec sévère chez 12% des patients.



## 9. Le meiboscale :



<b>Meiboscale</b>	<b>Paupière supérieure n(%)</b>	<b>Paupière inférieure n(%)</b>
<b>Degré 0</b>	26(23)	14(13)
<b>Degré 1</b>	46(42)	40(36)
<b>Degré 2</b>	32(29)	36(32)
<b>Degré 3</b>	4(3)	14(13)
<b>Degré 4</b>	4(3)	8(6)

On a considéré comme significative une différence de 15% entre : la moyenne des surfaces d'atrophie des glandes au niveau des deux paupières supérieures et la moyenne des surfaces d'atrophie des glandes au niveau des deux paupières inférieures de chaque patient.

Plus de la moitié des patients avaient une différence significative entre les paupières inférieures et supérieures dont 90% avaient une atteinte plus sévère au niveau des paupières inférieures.

Tous les patients ayant un meiboscale supérieure ou égale à 2 avait au moins une altération associée de un ou plus des paramètres suivants : **le test à la fluorescéine, le T-BUT, l'OSDI.**



## *Discussion*

La rosacée est une dermatose faciale chronique de nature inflammatoire. Actuellement on préfère parler des phénotypes plutôt que des sous-types de la rosacée selon une nouvelle classification proposée en 2017 par le groupe ROSCO (ROSacea COnsensus) qui reconnaît l'atteinte oculaire comme critère majeur [1].

La rosacée oculaire peut engager le pronostic fonctionnel du globe oculaire et altérer la qualité de vie des patients en absence d'un diagnostic précoce est d'une prise en charge adaptée.

Les signes fonctionnels les plus fréquents sont des sensations de corps étrangers, de gêne ou de brûlures oculaires, sècheresse oculaire. Le plus souvent, l'œil est à peine rouge et les malades ignorent qu'il existe un lien entre leurs signes oculaire et l'affection faciale.

Cette affection est souvent méconnue et sous-estimée en pratique clinique car le diagnostic reste clinique et ce pour plusieurs raisons.

Premièrement les symptômes rapportés par les patients atteints de rosacée sont polymorphes et non spécifiques pouvant prêter confusion avec d'autres pathologies oculaires surtout devant les tableaux cliniques atypiques et incomplets.

Deuxièmement, il n'existe pas une proportionnalité entre la sévérité de l'atteinte oculaire et l'atteinte cutanée.

En effet, la rosacée oculaire peut précéder les formes cutanées chez 20% des cas et ces derniers peuvent parfois ne jamais apparaître particulièrement chez la population pédiatrique [2-3].

Chez 90% des patients atteints de rosacée oculaire, les signes cutanés associés sont subtiles. Aussi on ne dispose actuellement d'aucun signe histologique spécifique ou de marqueurs sérologiques permettant une certitude diagnostique [4].

Sans oublier les formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques qui rendent cette forme oculaire encore moins diagnostiquée [5-6-7].

La pathophysiologie de la rosacée oculaire reste incomplètement élucidée. Toutefois, plusieurs études supportent la nature inflammatoire de cette affection est une pathologie inflammatoire comme le corroborent les concentrations anormalement élevées de l'interleukine-1 et des metalloprotéinases 8 et 9 dans les larmes des patients ayant une rosacée oculaire[8-9]. .

Ainsi, la doxycycline permet de réduire ces marqueurs inflammatoires aussi bien dans les formes cutanées que dans les formes oculaires comme le démontrent Barton et al [10-11-12-13]

Cette inflammation représente un trigger qui va altérer la surface oculaire via un cercle vicieux complexe

Le dysfonctionnements des glandes de Meibomius représente l'une des manifestations oculaires de la rosacée les plus fréquentes [14-15-16-17-18].

Le dysfonctionnement des glandes de Meibomius est défini par The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction comme « une anomalie chronique, diffuse des glandes de Meibomius, caractérisée communément par une obstruction des canaux terminaux et/ou des changements en termes de qualité et de quantité des sécrétions glandulaires. Cet état peut altérer le film lacrymal, provoquer une irritation de la surface oculaire, réaliser une inflammation clinique et une pathologie de la surface oculaire » [19].

Sur le plan pathophysiologique, l'obstruction des méats des glandes de Meibomius et de la partie distale de leurs canaux excréteurs engendre une kératinisation de l'épithélium (par la synthèse de protéines de cornification) et/ou une hyperviscosité du meibum (augmentation de sa température de fusion) entraîne une réduction ou une inhibition complète de la délivrance du meibum.



Subséquentement, le meibum sécrété stagne au sein de la glande entraînant une dilatation du central duct et des connecting ductules et secondairement une pression s'exerce sur les acini causant leur atrophie progressive.

Ultérieurement on note une kératinisation progressive de l'ensemble de l'épithélium glandulaire.

L'inflammation causée entre autres par les produits de dégradation du meibum aggrave le processus d'atrophie glandulaire.

Les bactéries via leurs lipases entraînent une altération qualitative du meibum en causant une dégradation des lipides et peuvent également induire hypersensibilité de type III et IV selon la classification de Gell et Coombs.

Les peroxydes d'acides gras et les acides gras libres retrouvés en quantité anormalement élevée sont toxiques et irritant pour la surface oculaire et peuvent également induire une kératinisation glandulaire.

Ainsi, plusieurs cercles vicieux complexes s'instaurent ce qui a comme conséquence une instabilité de la couche lipidique des larmes et une sécheresse oculaire par hyperévaporation.

Les DGM peuvent être classés en DGM par hypoexcrétion ou hypolibération et les DGM par hyperexcrétion ou hyperlibération.

*Le* DGM cicatriciel se caractérise par la « ductal exposure » et le « retro-placement » des orifices des GM et de la JCM.

*Le* DGM cicatriciel et non cicatriciel peuvent coexister au sein du même bord libre.

Au cours de la rosacée, le DGM est de type obstructif, plus rarement hyperproductif (séborrhée meibomienne).

Les chalazions récidivants doivent faire rechercher la rosacée, en particulier chez l'enfant. La blépharite est fréquente, postérieure ou mixte (associée à une blépharite séborrhéique), marquée par des télangiectasies du bord libre et de la peau palpébrale.

Outre la sécheresse évaporative chronique, des crises d'inflammation conjonctivale et/ou palpébrale sont classiques.

Avec l'évolution du paradigme selon lequel le dysfonctionnement des méibocytes sous-tend le DGM, il devient évident que d'autres facteurs précédemment associés au DGM peuvent également affecter les méibocytes, notamment les hormones, les médicaments systémiques et topiques, la nutrition et le microbiome oculaire.

Les glandes de Meibomius peuvent également être altérées par des facteurs externes tels que le port de lentilles de contact et être diminuées voire absentes dans un certain nombre de troubles congénitaux.

Les lésions de la surface oculaire résultent d'une grande variété de facteurs interdépendants, tels qu'une évaporation accrue des larmes, une hyperosmolarité, des médiateurs pro-inflammatoires dans les larmes et une diminution de la lubrification entre les paupières et le globe [20].

Ceux-ci peuvent entraîner des symptômes irritatifs de la surface oculaire et des paupières. Bon nombre de ces signes et symptômes oculaires se chevauchent avec la sécheresse oculaire, et on pense que le DGM est un contributeur clé à la sécheresse oculaire par évaporation [21].

Dans les études sur l'homme, les patients atteints de DGM obstructif (défini comme une atrophie des glandes de Meibomius avec une faible expressibilité du meibum) présentaient des taux d'évaporation des larmes accrus par rapport aux témoins, mesurés par un capteur de microbalance à haute sensibilité.

Le taux d'évaporation des larmes augmenté proportionnellement à la sévérité du DGM. Ces études fournissent des preuves que les taux d'évaporation des larmes sont en corrélation avec la qualité et la quantité de meibum sur la surface oculaire [22].

Pris ensemble, une qualité et une quantité anormales de meibum peuvent entraîner une diminution de la couche lipidique du film lacrymal, une hyperosmolarité lacrymale, une irritation mécanique due à une friction accrue et l'apparition de cascades inflammatoires, qui peuvent toutes entraîner des lésions de la surface oculaire.

Chez l'homme, les patients atteints de DGM (définis comme une obstruction des orifices des glandes Meibomius, l'atrophie des glandes Meibomius ou les deux) vus dans une pratique de référence universitaire au Japon présentaient un staining plus important avec la fluorescéine et le rose Bengale par rapport aux patients sans MGD [23].

De la même manière, dans une population d'anciens combattants à prédominance masculine du sud de la Floride, ceux dont la qualité du meibum était anormale avaient des scores de coloration cornéenne à la fluorescéine plus élevés (2,3 SD 2,3) que ceux dont la qualité du meibum était normale (1,5 SD 2,1,  $p < 0,05$ ) [24].

On suppose que l'augmentation de l'évaporation des larmes causant des dommages de surface hyperosmolaires provoque une augmentation réflexe compensatoire de la sécrétion aqueuse de larmes dans l'œil sec par évaporation. Fait intéressant, une étude chez l'homme a démontré une augmentation de la production de larmes (mesurée avec le test de Schirmer) chez les patients atteints de DGM. On pense que cela est dû à un larmolement réflexe compensatoire dans le cadre d'anomalies et d'inconfort de la surface oculaire.

Chez l'homme, comme pour d'autres aspects de la sécheresse oculaire, les signes de MGD ne sont souvent pas corrélés aux symptômes d'inconfort et, en fait, la plupart des patients atteints de MGD sont asymptomatiques [26-27]. Dans une étude portant sur 619 personnes sélectionnées au hasard dans une étude basée sur la population en nord de la Chine, 21,9 % avaient un MGD asymptomatique et 8,6 % un MGD symptomatique [28].

Cette étude a montré que le DGM asymptomatique était deux fois plus fréquent que le DGM symptomatique et que la symptomatologie n'était pas corrélée à la gravité des altérations de la surface oculaire (TBUT).

Dans une autre étude portant sur 263 hommes de la clinique ophtalmologique de Miami Veterans Affairs, aucune corrélation entre les signes/symptômes de sécheresse oculaire et les paramètres des glandes de Meibomius n'a été établie [29].

Cependant, certains patients atteints de DGM rapportent des symptômes de sécheresse oculaire et des douleurs oculaires (par exemple, sensation de corps étranger, photophobie et injection conjonctivale).

Dans une étude clinique portant sur 299 personnes souffrant de sécheresse oculaire aqueuse et évaporative, les symptômes de la sécheresse oculaire ( ex. douleur, photophobie, vision floue, problèmes de lecture/conduite/regarder la télévision mesurés par l'OSDI) étaient plus élevés chez les patients atteints de sécheresse oculaire aqueuse et/ou par évaporation par rapport aux témoins normaux (témoins normaux : OSDI moyen de 5,5 ; sécheresse oculaire aqueuse : OSDI de 26,7 ; sécheresse oculaire par évaporation : OSDI 39.8 ; sécheresse oculaire mixte : OSDI 20.2) [30].

L'inflammation entraîne probablement des symptômes chez certaines personnes atteintes de DGM. Plusieurs effets en aval du DGM contribuent à l'inflammation, notamment l'hyperosmolarité et la friction mécanique entre les paupières et le globe [31].

L'hyperosmolarité, par exemple, active les protéines kinases activées par les mitogènes et la voie de signalisation du facteur nucléaire kappa B, entraînant la génération de cytokines inflammatoires et le recrutement de cellules.<sup>2,69</sup> Une étude examinant les cytokines inflammatoires IL-17 et IL-22 a révélé qu'elles étaient augmentées chez les patients souffrant de sécheresse oculaire et positivement corrélées avec le questionnaire sur la sécheresse oculaire et les scores de kératopathie [32].

En plus des symptômes oculaires d'inconfort/de douleur, l'acuité visuelle et l'hyperémie bulbaire peuvent être des manifestations du DGM [33], et peuvent survenir en l'absence ou en présence d'anomalies lacrymales [34]. Comme la couche lipidique du film lacrymal fournit une surface optique lisse pour la cornée [35], il n'est pas surprenant que les altérations de cette couche puissent avoir des implications sur la qualité visuelle.

Comparée à des témoins sains, La sécheresse oculaire (DED) est associée à un degré plus élevé d'atrophie des glandes de meibomius [38-39]. Il existe des corrélations l'atrophie des glandes de meibomius et l'épaisseur de la couche lipidique [40-41], le temps de rupture du film lacrymal non invasif (NIBUT), le temps de rupture du film lacrymal (TBUT), l'expressibilité du meibum [42-43] et l'osmolarité du film lacrymal [44].

Pult et al. ont montré que les glandes de meibomius de la paupière inférieure sont significativement plus larges que celles de la paupière supérieure, alors que les glandes de meibomius de la paupière supérieure présentent une plus grande courbure. Il y a un plus grand degré d'atrophie des glandes de meibomius dans la paupière inférieure, un résultat corroboré par d'autres études. La question de savoir s'il existe une zone des paupières plus sujette à l'atrophie reste non résolue [45-46].

En comparant la DGM obstructive à la sécheresse oculaire par déficience aqueuse, la première a un meiboscore et un résultat au test de Schirmer plus élevés. Il a été émis l'hypothèse que ce dernier résulte de mécanismes compensatoires pour stabiliser et maintenir l'homéostasie du film lacrymal [47-48].

Arita et al. ont démontré que le score des symptômes oculaires, le score d'anomalie du bord libre de la paupière, le meiboscore et le TBUT sont adaptés pour différencier le DGM des formes physiologiques [49].

Ils ont rapporté une sensibilité de 84,9 % et une spécificité de 96,7 % pour le diagnostic du DGM sur la base de la combinaison de deux éléments parmi les trois suivants : symptômes signalés, anomalies du bord libre palpébrale et meiboscore. La valeur seuil du meiboscore (par Arita et al.) a été fixée à trois ou plus.

Une étude récente utilisant l'OCULUS Keratograph 5M a rapporté une sensibilité de 96,7 % et une spécificité de 85 % dans le diagnostic du DGM basé sur la meibographie, avec un meibograde moyen pour les quatre paupières de 0,5 ou plus [50].

Une étude qui a utilisé l'OCT pour capturer des images meibographiques infrarouges a rapporté que les patients atteints de rosacée oculaire avait un degré plus élevé d'atrophie des glandes de meibomius par rapport aux témoins sains [51]. Ces résultats ont ensuite été corroborés par la méibographie sans contact [52].

La microscopie confocale in vivo des patients atteints de rosacée oculaire a révélé des différences significatives dans la réflectivité du meibum, infiltration de cellules inflammatoires et degré de fibrose par rapport aux témoins sains [53].

Il est à noter que le score au test de Schirmer a tendance à diminuer avec le vieillissement tout en restant inchangé en cas de DGM.

À mesure que la disponibilité des techniques méibographiques augmente et que le caractère invasif de la procédure diminue, la possibilité d'étudier la population pédiatrique est apparue. Une étude comparant des sujets sains âgés de 1 mois à 12 ans à une population adulte âgée de 24 à 39 ans ont trouvé une densité accrue de MG supérieurs dans la population pédiatrique et une augmentation du meiboscore, de la largeur des paupières et du nombre glandes inférieurs dans la population adulte [54].

Les auteurs ont rapporté un développement complet des glandes de meibomius dans les paupières supérieures et inférieures chez les sujets âgés de 1 mois ou plus. Une autre étude comparant des enfants âgés de 3 à 11 ans à des adolescents âgés de 12 à 18 ans n'ont trouvé aucune différence significative dans le meiboscore [55].

Il y avait, cependant, une augmentation du nombre des glandes de meibomius, de la largeur du canal central et du pourcentage de la surface des acini dans les paupières supérieures de la population adolescente. Une étude examinant des glandes de meibomius de jeunes de 15 ans a rapporté un meiboscore moyen de 2,4 chez les filles et de 3,3 chez les garçons, avec un score moyen de 2,8 [56].

La cause de cette différence est inconnue mais pourrait être causée par des différences hormonales. Cependant, une étude comparative impliquant des adolescents âgés de 12 à 18 ans n'a pas confirmé les différences de sexe et a rapporté un meiboscore moyen de 0,41. Dans les deux études, le meiboscore n'était pas corrélé aux anomalies du bord libre palpébrale, ce qui est généralement observé dans le DGM chez les personnes âgées, suggérant une autre cause sous-jacente.

Une étude récemment publiée a révélé une distorsion et une atrophie des glandes de meibomius significativement plus élevées chez les enfants présentant des follicules conjonctivaux physiologiques [57]. Ces études ont toutes été menées sur des enfants et des adolescents en Chine et au Japon, populations dans lesquelles les adultes ont une incidence plus élevée de la sécheresse oculaire [58].

Une étude portant sur 99 sujets américains, principalement blancs, âgés de 4 à 17 ans, a rapporté un meiboscore moyen de 0,58 et un score de tortuosité moyen de 0,45. Il n'y avait pas de différences significatives d'âge, de sexe ou de race concernant l'atrophie des glandes de meibomius. Cependant, les garçons avaient une tortuosité significativement plus élevée. Lorsque l'on compare les études japonaises (meiboscore = 2,8), chinoises (meiboscore = 0,41) et américaines (meiboscore = 0,58), une différence frappante dans l'atrophie des glandes de meibomius devient évidente [59].

La cause de cette différence reste inconnue mais pourrait être due à un certain nombre de facteurs. Les études chinoises et japonaises ont rapporté avoir utilisé les systèmes de meibographie sans contact Topcon et le meiboscore tel que défini par Arita et al.. L'étude américaine a cependant utilisé le système LipiView II pour la meibographie et une échelle à 5 points comme précédemment rapporté [60].

L'utilisation de différents systèmes de classement pourrait avoir affecté les résultats et il a été noté que différents systèmes meibographiques pourraient ne pas être interchangeables. Un autre facteur possible est la génétique. La population asiatique a une prévalence plus élevée de sécheresse oculaire, et des différences entre les pays asiatiques ont été notées [61-62].

Reste à déterminer si ces variations génétiques sont corrélées à l'atrophie des glandes de meibomius. Une autre étude récente a rapporté un degré accru d'atrophie des glandes de meibomius dans une cohorte pédiatrique atteinte de thyroïdite de Hashimoto sans orbitopathie dysthyroïdienne par rapport à celle de témoins sains appariés selon l'âge [63].

Robin M et al ont démontré qu'il n'y avait pas de différence significative concernant l'âge ou le sex-ratio entre les deux groupes. Le meiboscale dans le groupe DGM était significativement plus élevé que celui du groupe non-DGM (P  $\frac{1}{4}$  0,003). Les patients non-DGM étaient plus symptomatiques que ceux du groupe DGM (P  $\frac{1}{4}$  0,043). Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes DGM et non-



DGM concernant un test de Schirmer ( $P \leq 0,195$ ), BUT ( $P \leq 0,719$ ), NIKBUTf ( $P \leq 0,96$ ) ou NIKBUTavg ( $P \leq 0,70$ ). Dans l'ensemble de la population, il y avait une corrélation négative entre meiboscale et NIKBUT ( $r \leq 0,21$ ,  $P \leq 0,02$ ), mais aucune autre corrélation n'a été trouvée [64].

Ceci rejoint les résultats de notre étude.

L'inflammation et l'œdème environnant peuvent obscurcir la structure des glandes de Meibomius. Ce problème pourrait expliquer en partie les variations de la surface estimée d'atrophie avant et après le traitement. La capacité de discerner l'inflammation et l'œdème, par exemple, en introduisant des techniques très sensibles et à haute résolution, représenterait une amélioration substantielle.

Avec l'avènement des approches sans contact, la meibographie peut faire partie intégrante de la pratique ophtalmologique générale, en particulier si des dispositifs plus abordables sont développés.

Même si la dernière décennie a permis de grandes avancées dans la connaissance du DGM, des recherches supplémentaires sont justifiées dans plusieurs domaines. Des études longitudinales dans différents groupes d'âge sont nécessaires pour éclairer les facteurs de risque et les prédispositions au DGM.

Des études plus larges basées sur la population devraient être entreprises pour révéler les différences géographiques et professionnelles dans la prévalence de l'atrophie des glandes de meibomius, car ces informations peuvent fournir des indices sur les facteurs prédisposants.

La prévalence de la rougeur oculaire et des altérations du bord libre des paupières était significativement plus élevée chez les patients atteints de rosacée que chez les témoins. Nous avons constaté que la rosacée s'accompagne d'une perte importante de tissu de la glande de Meibomius, définie comme une réduction de la surface de la glande de Meibomius et une diminution de la densité des glandes de Meibomius.

Une corrélation positive entre le score d'anomalie des bords libres et l'étendue de la perte des glandes de Meibomius dans le groupe de la rosacée a été observée ( $r_s = +0,30$ ,  $p = 0,005$ ), suggérant que la rosacée oculaire s'accompagne d'une atrophie des glandes de Meibomius.

Selon Palamar M et al. les glandes de Meibomius sont anatomiquement différentes entre les paupières supérieures et inférieures et peuvent différer sur le plan fonctionnel étant donné que les paupières supérieures bougent plus nettement que les paupières inférieures pendant le clignement. Par conséquent, le meibum est plus facilement et continuellement sécrété dans les paupières supérieures que dans les paupières inférieures.

Cela peut empêcher l'obstruction et l'hyperkératinisation des paupières supérieures. En outre, dans les paupières supérieures, la direction de la livraison de meibum suit la direction de la gravité. Cependant, dans les paupières inférieures, la livraison de meibum se produit dans la direction opposée.

Par conséquent, le meibum des glandes de Meibomius inférieures est plus susceptible de stagner dans le sens de la gravité. canaux et orifices, entraînant une dilatation des canaux, une atrophie acineuse et, finalement, une perte des glandes de Meibomius.

On sait également que le vieillissement entraîne une diminution significative des acini des glandes de Meibomius même chez les individus en bonne santé.

Sur la lumière de ces données, l'âge moyen de notre échantillon permet d'exclure l'effet éventuel de l'âge et expliquerait les scores plus élevés du meiboscale au niveau de la paupière inférieure .



# *Conclusion*

La rosacée oculaire provoque une sécheresse oculaire et un DGM, ce qui peut être facilement et objectivement démontré par la meibographie.

Il s'agit d'une technique non invasive qui peut avoir un rôle important de dépistage, de suivi et d'évaluation de l'efficacité thérapeutique chez les patients ayant un DGM dans le cadre de la rosacée mais aussi dans les DGM d'autres origines.

Elle peut également avoir un rôle éducatif et de sensibilisation des patients atteints de DGM.

La meibographie constitue une révolution dans le diagnostic de la rosacée oculaire et pourrait être intégrée systématiquement lorsqu'elle est disponible dans l'évaluation des patients à risque tout particulièrement dans les cas litigieux.

Ainsi, notre étude a permis de souligner l'importance de cet outil diagnostique. Toutefois, la meibographie seule reste insuffisante pour diagnostiquer le DGM dans le cadre de la rosacée car elle ne révèle pas la fonction et composition des glandes de meibomius restants. Ainsi, la meibographie doit être couplée avec paramètres cliniques supplémentaires et les scores de symptômes oculaires et extra-oculaires.

Le diagnostic précoce de la rosacée oculaire permettrait ainsi d'instaurer un traitement précoce et d'éviter la morbidité oculaire et l'altération de la qualité de vie que peut causer cette affection.

Il nous semble primordiale de sensibiliser les praticiens dermatologues et ophtalmologistes par rapport à la fréquence des formes oculaires de la rosacée pour une meilleure collaboration interdisciplinaire et une prévention des formes particulièrement sévères.

Des études examinant l'effet de diverses modalités de traitement sur la morphologie de la glande de meibomius et l'atrophie seraient particulièrement intéressantes, compte tenu de la forte prévalence du DGM et de ses conséquences sur la qualité de vie, la productivité et le coût pour la société.



# *Résumés*

## *Résumé :*

La rosacée est une dermatose faciale chronique de nature inflammatoire. Actuellement on préfère parler des phénotypes plutôt que des sous-types de la rosacée.

La rosacée oculaire peut engager le pronostic fonctionnel du globe oculaire et altérer la qualité de vie des patients en absence d'un diagnostic précoce est d'une prise en charge adaptée.

Cette affection est souvent méconnue et sous-estimée en pratique clinique car le diagnostic reste clinique sans consensus ou recommandations claires.

La pathophysiologie de la rosacée oculaire reste incomplètement élucidée. Toutefois, plusieurs études supportent la nature inflammatoire de cette affection.

Le dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM) représente l'une des manifestations oculaires de la rosacée les plus fréquentes peut être facilement et objectivement démontré par la meibographie.

Ainsi, notre étude a permis de souligner l'importance de cet outil diagnostique tout en objectivant que la meibographie seule reste insuffisante pour diagnostiquer le DGM dans le cadre de la rosacée car elle ne révèle pas la fonction et composition des glandes de meibomius restants. De ce fait, la meibographie a été couplée avec paramètres cliniques supplémentaires et les scores de symptômes oculaires et extra-oculaires pour une meilleure évaluation de cette pathologie.

Le diagnostic précoce de la rosacée oculaire nous a ainsi permis d'instaurer un traitement précoce et d'éviter la morbidité oculaire et l'altération de la qualité de vie que peut causer cette affection.

Il nous semble primordiale de sensibiliser les praticiens dermatologues et ophtalmologistes par rapport à la fréquence des formes oculaires de la rosacée pour une meilleure collaboration interdisciplinaire et une prévention des formes particulièrement sévères.

## *Abstract*

Rosacea is a chronic facial dermatosis of an inflammatory nature. Currently we prefer to speak of phenotypes rather than subtypes of rosacea.

Ocular rosacea can affect the functional prognosis of the eyeball and alter the quality of life of patients in the absence of early diagnosis and appropriate treatment.

This condition is often misunderstood and underestimated in clinical practice because the diagnosis remains clinical without consensus or clear recommendations.

The pathophysiology of ocular rosacea remains incompletely elucidated. However, several studies support the inflammatory nature of this condition.

Meibomian gland dysfunction (MGD) represents one of the most common ocular manifestations of rosacea that can be easily and objectively demonstrated by meibography.

Thus, our study has highlighted the importance of this diagnostic tool while objectifying that meibography alone remains insufficient to diagnose MGD in the context of rosacea because it does not reveal the function and composition of the remaining meibomian glands. Therefore, meibography was coupled with additional clinical parameters, ocular and extraocular symptom scores for a better assessment of this pathology.

The early diagnosis of ocular rosacea has thus enabled us to institute early treatment and to avoid ocular morbidity and the alteration of the quality of life that this condition can cause.

It seems essential to us to raise awareness among dermatologists and ophthalmologists about the frequency of ocular forms of rosacea for better interdisciplinary collaboration and prevention of particularly severe forms.

## ملخص

العد الوردي هو مرض جلدي وجهي مزمن ذو طبيعة التهابية. نفضل حالياً التحدث عن الأنماط الظاهرية بدلاً من الأنواع الفرعية للوردية.

يمكن أن يؤثر العد الوردي العيني على التشخيص الوظيفي لمقلة العين ويغير نوعية حياة المرضى في غياب التشخيص المبكر والعلاج المناسب.

غالبًا ما يُساء فهم هذه الحالة والتقليل من شأنها في الممارسة السريرية لأن التشخيص يظل سريريًا دون إجماع أو توصيات واضحة.

تظل الفيزيولوجيا المرضية للوردية العينية غير واضحة بشكل كامل. ومع ذلك ، تدعم العديد من الدراسات الطبيعة الالتهابية لهذه الحالة.

يمثل ضعف غدة ميوموس أحد أكثر مظاهر العين شيوعًا للوردية والتي يمكن إظهارها بسهولة وموضوعية بواسطة الميوغرافيا.

بالتالي ، سلطت دراستنا الضوء على أهمية هذه الأداة التشخيصية مع الإشارة إلى أن الميوغرافيا وحدها لا تزال غير كافية لتشخيص الخلل الوظيفي لغدد ميوموس في سياق الوردية لأنها لا تكشف عن وظيفة وتكوين غدد الميوميوس المتبقية. لذلك ، اقترن الميوغرافيا بمعلومات سريرية إضافية ، وعشرات أعراض العين وخارج العين من أجل تقييم أفضل لهذه الحالة المرضية.

لذلك ، فإن التشخيص المبكر للوردية العينية قد مكّننا من بدء العلاج المبكر وتجنب الإصابة بالأمراض العينية وتغيير جودة الحياة التي يمكن أن تسببها هذه الحالة.

يبدو أنه من الضروري لنا رفع مستوى الوعي بين أطباء الأمراض الجلدية وأطباء العيون حول تواتر الأشكال العينية من العد الوردي لتحسين التعاون متعدد التخصصات والوقاية من الأشكال الشديدة بشكل خاص.





*Bibliographie :*

1. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, Mannis M, Oon HH, Rajagopalan M, Steinhoff M, Thiboutot D, Troielli P, Webster G, Wu Y, van Zuuren E, Tan J. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea CONsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017 Feb;176(2):465-471. doi: 10.1111/bjd.15173. Epub 2017 Feb 5. PMID: 27861741.
2. Donaldson K, Karp C, Dunbar M, et al. Evaluation and treatment of children with ocular rosacea. *Cornea* 2007;26(1):42-6
3. Chamaillard M, Mortemousque B, Boralevi F, et al. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol* 2008;144:167-71
4. Vieira AC, An HJ, Ozcan S, Kim JH, Lebrilla CB, Mannis MJ. Glycomic analysis of tear and saliva in ocular rosacea patients: the search for a biomarker. *Ocul Surf* 2012;10:184-92.
5. Quarterman MJ, Johnson DW, Abele DC, Leshner JL Jr, Hull DS, Davis LS. Ocular rosacea: signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline. *Arch Dermatol* 1997;133:49-54.
6. Lazaridou E, Fotiadou C, Ziakas NG, Giannopoulou C, Apalla Z, Ioannides D. Clinical and laboratory study of ocular rosacea in northern Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25: 1428-31.
7. Odom R, Dahl M, Dover J, Draelos Z, Drake L, Macsai M, et al. Standard management options for rosacea, part 2: options according to subtype. *Cutis* 2009;84:97-104
8. Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, Selzer M, Lokeshwar B, Pflugfelder SC. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1alpha concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2506-12.

9. Maatta M, Kari O, Tervahartiala T, Peltonen S, Kari M, Saari M, et al. Tear fluid levels of MMP-8 are elevated in ocular rosacea treatment effect of oral doxycycline. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:957-62.
10. Sobrin L, Liu Z, Monroy DC, Solomon A, Selzer MG, Lokeshwar BL, et al. Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1703-9.
11. Maatta M, Kari O, Tervahartiala T, Peltonen S, Kari M, Saari M, et al. Tear fluid levels of MMP-8 are elevated in ocular rosacea treatment effect of oral doxycycline. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:957-62.
12. Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2283-92
13. Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2544-57
14. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea* 2003;22:230-3
15. Quarterman MJ, Johnson DW, Abele DC, et al. Ocular rosacea. Signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline. *Arch Dermatol* 1997;133:49-54
16. Wise G. Ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1943;26:591-609
17. Yaylali V, Ozyurt C. Comparison of tear function tests and impression cytology with the ocular findings in acne rosacea. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:11-7
18. Jenkins MS, Brown SI, Lempert SL, Weinberg RJ. Ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1979;88(3 Pt 2):618-22

19. Butovich IA. Lipidomics of human Meibomian gland secretions: Chemistry, biophysics, and physiological role of Meibomian lipids. *Prog Lipid Res.* 2011 Jul;50(3):278-301. doi: 10.1016/j.plipres.2011.03.003. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21458488; PMCID: PMC3114158.
20. Bron AJ, Tiffany JM, Yokoi N, et al. Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumptions. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2002; 506(Pt B):1087–1095. [PubMed: 12614035]
21. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *The CLAO Journal: Official Publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc.* 1995; 21(4):221–232.
22. Goto E, Endo K, Suzuki A, et al. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2003; 44(2):533–539. [PubMed: 12556380]
23. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Archives of Ophthalmology.* 1995; 113(10):1266–1270. [PubMed: 7575257]
24. Ighamdi YA, Mercado C, McClellan AL, et al. Epidemiology of Meibomian Gland Dysfunction in an Elderly Population. *Cornea.* 2016; 35(6):731–735. [PubMed: 27027919]
25. Yoo YS, Na KS, Kim DY, Yang SW, Joo CK. Morphological evaluation for diagnosis of dry eye related to meibomian gland dysfunction. *Exp Eye Res.* 2017 Oct;163:72-77. doi: 10.1016/j.exer.2017.07.005. PMID: 28950940.
26. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Abelenda D, et al. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2012; 53(6):2601–2606. [PubMed: 22427596]

27. Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, et al. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea*. 2006; 25(10):1162–1167. [PubMed: 17172891]
28. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *The CLAO Journal: Official Publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc.* 1995; 21(4):221–232.
29. Pult H, Nichols JJ. A review of meibography. *Optom Vis Sci*. 2012 May;89(5):E760-9. doi: 10.1097/OPX.0b013e3182512ac1. PMID: 22488268.
30. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, et al. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea*. 2012; 31(5):472–478. [PubMed: 22378109]
31. Knop E, Knop N, Millar T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011; 52(4):1938–1978. [PubMed: 21450915]
32. Tan X, Sun S, Liu Y, et al. Analysis of Th17-associated cytokines in tears of patients with dry eye syndrome. *Eye*. 2014; 28(5):608–613. [PubMed: 24603428]
33. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *The Ocular Surface*. 2003; 1(3):107–126. [PubMed: 17075643]
34. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *The Ocular Surface*. 2004; 2(2):149–165. [PubMed: 17216085]
35. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Experimental Eye Research*. 2004; 78(3):347–360. [PubMed: 15106912]

36. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):2006-2049. Published 2011 Mar 30. doi:10.1167/iovs.10-6997f
37. Plewig and Kligman's Acne and Rosacea (English Edition) 4e Édition p.511 p513
38. Abdelfattah NS, Dastiridou A, Sadda SR, Lee OL. Noninvasive Imaging of Tear Film Dynamics in Eyes With Ocular Surface Disease. *Cornea.* 2015;34 Suppl 10:S48-52.
39. Zhu K, Xie W, Ying J, Yao Y. [Evaluation of tear film and meibomian gland function in dry eye patients using Keratograph 5M]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016;45:422-8.
40. 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 e2.
41. 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.
42. Finis D, Ackermann P, Pischel N, König C, Hayajneh J, Borrelli M, 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.
43. Eom Y, Choi KE, Kang SY, Lee HK, Kim HM, Song JS. Comparison of meibomian gland loss and expressed meibum grade between the upper and lower eyelids in patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea.* 2014;33:448-52.

44. Rico-Del-Viejo L, Benitez-Del-Castillo JM, Gomez-Sanz FJ, Garcia-Montero M, Llorens-Quintana C, Madrid- Costa D. The influence of meibomian gland loss on ocular surface clinical parameters. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019.
45. 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 e2.
46. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea*. 2008;27:1142-7.
47. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Tomidokoro A, Amano S. Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54:387-91.
48. Arita R, Morishige N, Koh S, Shirakawa R, Kawashima M, Sakimoto T, et al. Increased Tear Fluid Production as a Compensatory Response to Meibomian Gland Loss: A Multicenter Cross-sectional Study. *Ophthalmology*. 2015;122:925-33
49. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology*. 2009;116:2058-63 e1.
50. Adil MY, Xiao J, Olafsson J, Chen X, Lagali NS, Raeder S, et al. Meibomian Gland Morphology Is a Sensitive Early Indicator of Meibomian Gland Dysfunction. *Am J Ophthalmol*. 2019;200:16-25.
51. Palamar M, Degirmenci C, Ertam I, Yagci A. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction with meibography in patients with rosacea. *Cornea*. 2015;34:497-9

52. Machalinska A, Zakrzewska A, Markowska A, Safranow K, Wiszniewska B, Parafiniuk M, et al. Morphological and Functional Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction in Rosacea Patients. *Curr Eye Res.*2016;41:1029-34.
53. Liang H, Randon M, Michee S, Tahiri R, Labbe A, Baudouin C. In vivo confocal microscopy evaluation of ocular and cutaneous alterations in patients with rosacea. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:268-74
54. Shirakawa R, Arita R, Amano S. Meibomian gland morphology in Japanese infants, children, and adults observed using a mobile pen-shaped infrared meibography device. *Am J Ophthalmol.* 2013;155:1099-103 e1.
55. Wu Y, Li H, Tang Y, Yan X. Morphological Evaluation of Meibomian Glands in Children and Adolescents Using Noncontact Infrared Meibography. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2017;54:78-83
56. Mizoguchi T, Arita R, Fukuoka S, Morishige N. Morphology and Function of Meibomian Glands and Other Tear Film Parameters in Junior High School Students. *Cornea.* 2017;36:922-6.
57. Zhao Y, Chen S, Wang S, Chen Y, Li J, Fu Y, et al. The significance of meibomian gland changes in asymptomatic children. *Ocul Surf.* 2018;16:301-5.
58. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15:334-65
59. Gupta PK, Stevens MN, Kashyap N, Priestley Y. Prevalence of Meibomian Gland Atrophy in a Pediatric Population. *Cornea.* 2018;37:426-30.
60. Pult H, Riede-Pult B. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. *Cont Lens Anterior Eye.* 2013;36:22-7
61. Ngo W, Srinivasan S, Schulze M, Jones L. Repeatability of grading meibomian gland dropout using two infrared systems. *Optom Vis Sci.* 2014;91:658-67.



62. Wong S, Srinivasan S, Murphy PJ, Jones L. Comparison of meibomian gland dropout using two infrared imaging devices. *Cont Lens Anterior Eye*. 2018
63. Gunay M, Celik G, Yildiz E, Bardak H, Kirmizibekmez H, Koc N, et al. Ocular surface evaluation in pediatric Hashimoto's thyroiditis without thyroid-associated ophthalmopathy. *Arq Bras Oftalmol*. 2019
64. Robin M, Liang H, Rabut G, Augstburger E, Baudouin C, Labbé A. The Role of Meibography in the Diagnosis of Meibomian Gland Dysfunction in Ocular Surface Diseases. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8(6):6. Published 2019 Nov 12. doi:10.1167/tvst.8.6.6