



Année 2022

Thèse N° 150/22

# SÉCHERESSE OCULAIRE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : CORRÉLATION ENTRE SCORE DE SÉVÉRITÉ, CLINIQUE ET PARACLINIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/04/2022

PAR

M. HAMZA BENMOUSSA

Né le 21 Octobre 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Sécheresse Oculaire – Polyarthrite Rhumatoïde – Plateforme d'exploration de la surface oculaire

JURY

<b>M. BENATIYA ANDALOUSSI IDRISSE</b> .....	PRÉSIDENT
Professeur d'Ophtalmologie	
<b>Mme. ABDELLAOUI MERIEM</b> .....	RAPPORTEUR
Professeur agrégée d'Ophtalmologie	
<b>M. CHRAIBI FOUAD</b> .....	} JUGES
Professeur agrégé d'Ophtalmologie	
<b>Mme. AKASBI NESSRINE</b> .....	} Co-Rapporteur
Professeur agrégée de Rhumatologie	
<b>Mme. MERIEM EL BAHLOUL</b> .....	
Professeur assistante d'Ophtalmologie	

# PLAN

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>17</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>19</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>22</b>
I. Cadre de l'étude.....	23
II. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	23
III. L'évaluation et l'examen de la surface oculaire .....	23
A. Évaluation du niveau d'inconfort et de l'impact sur la qualité de vie .....	24
B. Évaluation paraclinique par la plateforme d'exploration de la surface oculaire .. .....	24
C. Évaluation clinique de la sécheresse oculaire.....	29
IV. Les objectifs de l'étude.....	30
V. Saisie et analyse des données .....	30
VI. Cadre éthique.....	30
<b>RESULTATS</b> .....	<b>31</b>
I. Données épidémiologiques .....	32
1. Sexe.....	32
2. l'âge.....	33
3. Durée d'évolution .....	34
II. Résultats du questionnaire OSDI.....	35
III. Résultats de l'évaluation Clinique de la surface oculaire .....	36
1. Schirmer .....	36
2. Break up Time (BUT) .....	37
3. Kératite ponctuée superficielle (KPS) .....	38
4. Le score Arita: .....	39
IV. Résultats de l'exploration multimodale de la surface oculaire.....	40

1. Non-invasive break up time (NBUT) .....	40
2. La hauteur du ménisque lacrymale.....	41
3. Interférométrie .....	42
4. Meibographie .....	44
V. Résultats de l'analyse multivariée des paramètres mesurées .....	45
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>50</b>
I. Rappel anatomique de la surface oculaire .....	51
A. Anatomie de la conjonctif .....	51
1. Anatomie macroscopique .....	51
1.1. Conjonctive Palpébrale.....	51
1.2. Culs-de-sac conjonctivaux ou fornix .....	52
1.3. Conjonctive bulbaire .....	52
2. Histologie de la conjonctif .....	54
2.1. Glandes de la conjonctif .....	56
a. Glandes séreuses.....	57
a.1. Glandes de Krause.....	57
a.2. Glandes de Wolfring.....	57
b. Glandes muqueuses.....	57
3. Vascularisation .....	57
4. Innervation .....	59
4.1. Sensitif.....	59
4.2. Sympathique et parasympathique.....	59
B. Anatomie de la corne .....	60
1. Anatomie descriptive de la corne.....	60
2. Anatomie microscopique de la cornée.....	61

2.1. L'épithélium cornéen .....	61
2.2. La membrane de Bowman .....	63
2.3. Le stroma cornéen .....	63
2.4. La couche de Dua .....	65
2.5. La membrane de Descemet .....	65
2.6. L'endothélium .....	65
3. Innervation de la cornée .....	66
3.1. Distribution et architecture de l'innervation cornéenne.....	67
C. Anatomie du limbe .....	70
1. LE LIMBE CHIRURGICAL .....	70
2. LIMBE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	72
3. LIMBE HISTOLOGIQUE et HISTOLOGIE DU LIMBE .....	72
4. Vascularisation du limbe.....	73
5. Innervation du limbe.....	75
D. Anatomie de la paupière adapte à la surface oculaire .....	76
1. Anatomie du bord libre.....	77
2. Anatomie de la lamelle antérieure ou cutané-musculaire.....	78
3. Anatomie de la lamelle postérieure tarso-conjonctivale.....	78
3.1. TARSE.....	78
3.2. CONJONCTIVE.....	79
4. Anatomie des canthi .....	80
4.1. Canthus externe .....	80
4.2. CANTHUS INTERNE.....	81
5. Anatomie des voies lacrymales hautes .....	83
5.1. Anatomie des voies de drainages hautes .....	83

5.2. Lac lacrymal.....	84
5.3. Pompe lacrymale.....	85
E. Anatomie et régulation du film lacrymal .....	87
1. Description du model anatomique du film lacrymal .....	87
1.1. La couche aqueuse .....	88
1.2. Couche lipidique.....	89
1.3. Couche muqueuse .....	89
2. Régulation de l'unité fonctionnelle lacrymale .....	90
2.1. Régulation nerveuse .....	92
2.2. Régulation hormonale.....	93
II. Physiopathologie de la sécheresse oculaire .....	93
III. Explorations de la surface oculaire adaptée à la sécheresse oculaire.....	99
A. Exploration clinique.....	99
1. Interrogatoire .....	99
1.1. Les signes fonctionnels.....	99
1.2. Analyse du terrain et des antécédents .....	100
a. Le terrain.....	100
b. Les antécédents ophtalmologiques.....	100
c. Les antécédents généraux :.....	101
1.3. Les questionnaires pour analyse de l'inconfort et de la qualité de vie.....	102
a. Score OSDI (ocular surface disease index) .....	103
b. DEQS (Dry Eye-Related Quality-Of-Life Score) .....	105
c. Autres scores.....	105
1.4. Stratégie diagnostique .....	107
2. Examen clinique de la surface oculaire adapté à la sécheresse oculaire....	108

2.1. Acuité visuelle .....	108
2.2. Examen des paupières .....	109
2.3. Examen de la conjonctive.....	111
2.4. Examen de la cornée.....	113
a. La recherche de défauts épithéliaux :.....	114
b. Break-up time ( BUT) .....	116
2.5. Tests pour évaluation de la production et la stabilité des larmes.....	116
a. Test de Schirmer.....	116
b. Test au fil rouge phénol .....	117
2.6. Test pour évaluation de la sensibilité cornéenne.....	118
B. Imagerie multimodale adaptée à la surface oculaire .....	120
1. Les plateformes d'exploration de la sécheresse oculaire.....	120
1.1. Non- invasive tear break-up time( NIBUT) .....	120
1.2. La hauteur du ménisque des larmes. ....	122
1.3. L'interférométrie .....	125
1.4. La meibographie .....	126
2. Tomographie en cohérence optique (OCT) du segment antérieur .....	129
2.1. Mapping épithélial en (OCT) et sécheresse oculaire.....	133
a. Remodelage épithélial et sécheresse oculaire .....	133
3. La topographie cornéenne .....	135
4. L'aberrométrie.....	138
5. La microscopie confocale in vivo (IVCM) .....	141
C. Explorations biologiques des larmes.....	145
1. Osmolarité des larmes .....	145
2. Le prélèvement des larmes .....	147

D. L’empreinte conjonctivale .....	148
IV. Discussion de nos résultats avec la littérature .....	149
A. Données épidémiologiques relatives à la polyarthrite rhumatoïde.....	149
B. Analyse des données cliniques et paracliniques .....	151
1. Corrélation entre le score de qualité de vie OSDI et le score clinique ARITA avec le NBUT .....	152
1.1. La corrélation entre le NBUT et le score OSDI .....	152
1.2. La corrélation entre le NBUT et le Meiboscore d’ARITA.....	152
2. Corrélation entre le score OSDI avec les principaux paramètres cliniques :test de Schirmer et Break up time.....	153
3. Corrélation entre la meibographie et l’interférométrie .....	154
4. Corrélation entre la meibographie et le score ARITA .....	156
5. Corrélation NBUT avec autres paramètres.....	157
LIMITES ET PERSPECTIVES.....	159
CONCLUSION .....	161
RESUMES .....	163
ANNEXES .....	172
REFERENCES.....	180



## Liste des tableaux

Tableau 1: Répartition des patients en tranches d'âge .....	33
Tableau 2: répartition des patients par tranches en fonction du score OSDI.....	35
Tableau 3: Répartition des yeux en fonction des résultats du test du Schirmer.....	36
Tableau 4: répartition des résultats du NBUT : normal et pathologique de l'ensemble des yeux de notre série.....	37
Tableau 5: répartition des résultats du NBUT en fonction qu'il soit normal ou pathologique de l'ensemble des yeux de notre série.....	40
Tableau 6: Résumé de la répartition des yeux par intervalle d'interférométrie dans notre série. ....	43
Tableau 7: Coefficients de détermination de l'interférométrie avec la meibographie et le meiboscore d'Arita.....	45
Tableau 8: Coefficients de détermination entre la meibographie en pourcentage de perte et le meiboscore d'Arita .....	45
Tableau 9: Coefficients de détermination de l'interférométrie avec le Test de Schirmer et le BUT.....	46
Tableau 10: Coefficients de détermination entre le NIBUT et certaines données recueillies lors de l'étude : BUT ,Schirmer ,OSDI ,hauteur du ménisque lacrymale et le Meiboscore d'Arita.....	46
Tableau 11: Séquence diagnostique proposée par le comité international sur l'œil....	99
Tableau 12: Facteurs de risque du SSO en 3 niveaux de probabilité selon DEWS 2007 (47) .....	102
Tableau 13: Score d'Oxford. La fixation du colorant est représentée par un point sur le schéma, et le nombre de points augmente d'un facteur 10 entre A et B, puis d'un facteur 3 entre chaque groupe. ....	114

Tableau 14:résumé comparative des Données épidémiologiques relatives à la polyarthrite Rhumatoïde .....	150
Tableau 15.résumé des différentes associations mesurées entre L'OSDI, le BUT et le test de Schirmer.....	153
Tableau 16:Tableau comparatif des principaux résultats de la littérature avec notre série, en ce qui concerne la corrélationentre interférométrie et meibographie.....	156
Tableau 17:résumé des résultats de corrélation entre le NBUT et les différents paramètres de sécheresse oculaire mesurés dans différents travaux en comparaison avec les résultats de notre série. ....	158

## Liste des figures

Figure 1.Rapport du NBUT par Lacrydiag d'une patiente de notre série montrant un NBUT altéré avec un NBUT first à 7.9s et NBUT moyen à 8.4s.....	25
Figure 2.exemple de l'exploration de la hauteur du ménisque lacrymal chez une patiente de notre série avec une moyenne de 3 mesures ; HML pathologique mesurée à 0.20mm.....	26
Figure 3.image de l'échelle de classement interférométrique par le LacryDiag®, présenté en sept vidéos prédéfinies .....	27
Figure 4.Image de mesure semi-automatique appréciant la zone de perte des glandes meibomiennes donnée par l'appareil en pourcentage de pertes (photo du service)..	28
Figure 5.image du LacryDiag® illustrant les deux embouts noir et blanc interchangeables utilisés lors des différents examens.....	28
Figure 6.photo d'une paupière inférieure de l'œil gauche éversé montrant les différentes régions de la conjonctive : (1 région limbique, 2 région bulbaire, 3 cul-de-sac ou fornix inférieur, 4 conjonctif tarsale, 5 point lacrymal inférieur, 6 conjonctif marginale .....	53
Figure 7.microscopie optique montrant l'épithélium conjonctival comprenant de nombreuses cellules à mucus et le stroma conjonctival sous-jacent, y compris les vaisseaux sanguins et les canaux lymphatiques (L)(10).....	54
Figure 8.image de microscopie électronique de la surface de la conjonctive montrant des microvillosités (mv) et leur contenu en microfibrilles cytoplasmiques (mf). Sur la surface épithéliale, le glycocalyx (gl) est évident, ainsi que sa continuité avec la couche superficielle de mucines (mu)(11).....	55
Figure 9.coupe sagittale schématisée des positions et emplacements relatifs des diverses glandes unicellulaires et multicellulaires associées aux paupières et à la	

conjonctive palpébrale (10) .....	56
Figure 10.vascularisation artérielle de la conjonctive. La majeure partie de la conjonctive bulbaire, sauf près du limbe, est desservie par les artères conjonctivales postérieures. Ces artères naissent des arcades vasculaires des paupières et font une boucle autor des fornix pour atteindre la conjonctive bulbaire(10).....	58
Figure 11.Coupe histologique montrant les 5 couches de la cornée (épaisseur indiquée entre parenthèses) : épithélium (40–50 µm), couche de Bowman (8–15 µm), stroma (470–500 µm), membrane de Descemet (10–12 µm) et endothélium (4–6 µm). (15).	61
Figure 12.Distribution des jonctions intercellulaires dans l'épithélium cornéen. Les lignes jaunes correspondent aux jonctions serrées joignant toute la circonférence des cellules squameuses de surface. Les points bleus correspondent aux jonctions gap et les ovales verts aux desmosomes. Les ovales orange situés le long de la surface basale de l'épithélium correspondent aux hémidesmosomes qui fixent la couche basale de l'épithélium à la membrane basale et à la couche de Bowman et la traversent (10). ..	62
Figure 13.La couche de Bowman apparaît comme une couche homogène entre la lame basale de l'épithélium cornéen, plus fine et plus foncée, et les lamelles antérieures du stroma cornéen (10).....	63
Figure 14.Ultrastructure du stroma cornéen montrant l'orientation des fibrilles de collagène au sein des lamelles. Grossissement 20K(10). .....	64
Figure 15.Coupe histologique de la cornée postérieure. Un fort grossissement montre la membrane de Descemet (D) et l'endothélium (En). Un noyau de kératocyte (flèche) est visible dans le stroma postérieur (19). .....	66
Figure 16.Innervation de la cornée humaine. ....	69
Figure 17.Limbe chirurgical de l'œil humain vu sous un lambeau scléral d'épaisseur variable. ....	71

Figure 18. Dessin d'une section méridionale de la région limbique montrant l'histologie du limbe (a) l'épithélium conjonctival, (b) le stroma conjonctival, (c) la capsule de Tenon et l'épislère, (d) la sclère, (e) le faisceau longitudinal du muscle ciliaire, et (f) les faisceaux radiaire et circulaire du muscle ciliaire (23). .....72

Figure 19. Microscopie optique du limbe montrant des épaissements focaux de l'épithélium conjonctival où se trouve la population de cellules souches cornéennes. Le stroma conjonctival, les vaisseaux épiscléraux et la sclérotique sont également représentés (10).....73

Figure 20. Schéma représentatif de la vascularisation du segment antérieur : le Réseau vasculaire de la région limbique : artériel (rouge) et veineux (bleu). La vascularisation est terminale au niveau du stroma limbique et il existe des connexions entre les réseaux superficiel et profond(25) .....75

Figure 21. Principaux repères anatomiques des paupières et de la partie visible de l'œil (25). .....77

Figure 22. Vue schématique des différents plans de la paupière supérieure (30).....80

Figure 23. Plaques tarsiennes et tendons suspenseurs de la paupière (31). .....82

Figure 24. Le système de drainage lacrymal. La valve de Rosenmüller a traditionnellement été décrite comme la structure qui empêche le reflux des larmes du sac vers les canalicules (33). .....84

Figure 25. Les rivières lacrymales se jettent à l'angle interne dans le lac lacrymal. Les méats lacrymaux y aspirent le surplus de larmes (34). .....85

Figure 26. Mécanisme de fonctionnement de la pompe lacrymale. A, à l'état détendu, les méats se trouvent dans le lac lacrymal et le sac lacrymal est rempli de larmes. B, Lors de la fermeture des paupières, la contraction de l'orbiculaire préseptal ferme les méats lacrymaux et les canalicules. Les fibres de l'orbiculaire préseptal, qui s'insèrent

sur le sac, compriment également le sac, créant une pression positive qui propulse les larmes dans le canal. C. Avec l'ouverture de la paupière, l'orbiculaire se détend, et les méats et le sac s'ouvrent, créant une pression négative qui attire les larmes dans les canalicules et le sac lacrymal. Lorsque la paupière se ferme, le cycle se répète. (Illustration de Cat N. Burkat, MD)(32). .....86

Figure 27.Représentation schématique de la structure classique du film lacrymale (36).  
.....88

Figure 28.Voies nerveuse reliant les composants de l'unité fonctionnelle lacrymale (40).  
.....91

Figure 29.Boucle lacrymale réflexe, adaptée de Argueso, 2013 (41). .....92

Figure 30.Schéma du cercle vicieux de la sécheresse oculaire adapté par Baudoin (44).  
.....96

Figure 31.schéma du rôle central de L'hyperosmolarité des larmes dans le syndrome sec oculaire à la fois par mécanisme direct et en déclenchant une succession d'événement pro-inflammatoire (38) .....98

Figure 32.stratégie Diagnostique et classification du SSO par le DEWS II (48).....107

Figure 33.photos des bords libres des paupières (image de notre service) .....111

Figure 34.McMonnies et Chapman-Davies : échelle de gradation photographique (MC-D) pour l'évaluation de la l'hyperhémie de la conjonctive bulbaire (59).....112

Figure 35.Conjunctivochalasis de la conjonctive bulbaire inferieur (60) .....112

Figure 36.Kératite ponctuée superficiel avec staining conjonctival en temporal marqué par une flèche ici, chez une patiente de notre série .....113

Figure 37.Le système de classification de van Bijsterveld : les conjonctives nasales et temporales ainsi que la cornée sont classées sur une échelle allant de 0 (aucune coloration) à 3 (coloration confluyente). Le score total maximum possible pour chaque

œil est de 9. Un score supérieur à 3 est considéré comme anormal.....	115
Figure 38.test au fil rouge phenol (67) .....	118
Figure 39.Test de la sensibilité cornéenne par épongette stérile (68) .....	119
Figure 40.L'esthésiomètre de Cochet-Bonnet (69) .....	119
Figure 41.Kératographie 5 M rapport de l'examen NITBUT. ....	122
Figure 42.Photos prise à la lampe à fente à faible grossissement montrant une bande lacrymale marginale inférieure uniforme (A) et une bande lacrymale marginale inférieure légèrement irrégulière (B) (75). ....	123
Figure 43.exemple de l'exploration de la hauteur du ménisque lacrymal chez une patiente de notre série avec une moyenne de 3 mesures ; HML pathologique mesurée à 0.14mm. ....	124
Figure 44.Image d'une interférométrie d'une patiente de notre série pathologique mesurée à ~30 nm.....	126
Figure 45.Image de la transillumination (meiboscopie) des paupières inférieures montre une disposition normale des glandes de Meibomius (80). ....	127
Figure 46.appréciation morphologique des glandes de meibomius par lacrydiag....	128
Figure 47.Image de mesure semi-automatique appréciant la zone de perte des glandes meibomiennes donnée par l'appareil en pourcentage de pertes (photo du service).	129
Figure 48.Images d'OCT Visante, .....	131
Figure 49.Image améliorée du film lacrymal précornéen (TF) par spectral domaine SD-OCT.....	132
Figure 50.proposition de classification de la sécheresse oculaire à partir des cartographies épithéliales selon différents stades.....	134
Figure 51.Principe du système d'analyse de la stabilité des larmes (TSAS). ....	136
Figure 52.Image d'évaluation non invasive du film lacrymal chez un patient atteint de	

sécheresse oculaire sur le Keratograph 5M. ....	138
Figure 53.à gauche image du Hartmann original obtenue par le capteur de front d'onde, à droite la carte à code couleur des aberrations d'ordre supérieur. L'altération de la carte codée en couleur entre avant et après la rupture du film lacrymal montre l'augmentation des aberrations d'ordre supérieur causée par la rupture du film lacrymal(92).....	140
Figure 54.Images de microscopie confocale in vivo des nerfs sous-basaux cornéens. ....	142
Figure 55.Aspect IVCM du plexus sous-basal Les fibres nerveuses présentent une tortuosité accrue (A) et des formations perlées évidentes (B, flèches)(95). ....	143
Figure 56.microscopie confocale in vivo d'une glande de meibomus d'un sujet témoin sain et d'un patient atteint de DGM. ....	144
Figure 57.photo d'un Prélèvement de larmes à la pipette de transfert (8) .....	147



## Liste des graphiques

Graphique 1.Répartition des patients selon le sexe.....	32
Graphique 2.Répartition des patients selon les tranches d'âges .....	33
Graphique 3.Diagramme illustrant la durée d'évolution de la PR dans notre série. ....	34
Graphique 4.Histogramme de la repartition des patients en fonction du score OSDI .....	35
Graphique 5.Répartition des yeux en fonction des résultats du test du Schirmer .....	36
Graphique 6.Répartition des yeux par tranches en fonction du BUT .....	37
Graphique 7.Répartition des yeux en fonction de la présence ou non de KPS.....	38
Graphique 8.histogramme du score ARITA de notre série .....	39
Graphique 9.Répartition des yeux par tranches en fonction du NBUT .....	40
Graphique 10.Répartition des yeux en fonction de la hauteur du ménisque des larmes(diminuée :inferieur ou égale à 0.22mm et supérieur à 0.22mm) .....	41
Graphique 11.répartition par histogramme de l'interférométrie .....	42
Graphique 12.Répartition des yeux en fonction du pourcentage de perte du capital meibomien. ....	44
Graphique 13.Diagramme de dispersion entre les mesures du score d'ARITA et les mesures de meibographie en pourcentage de perte avec le Lacrydiag. Coefficient de détermination $R^2 = 0.363$ ; $p < 0,001$ . ....	47
Graphique 14.diagramme de dispersion entre le BUT et les mesures du NBUT avec le Lacrydiag. Coefficient de détermination $r_s = 0,48$ ; $p < 0,001$ . ....	48
Graphique 15.Graphique de Bland et Altman : analyse comparative entre les mesures du FBUT et les mesures du NIBUT avec le Lacrydiag®. ....	49

## LISTE DES ABREVIATIONS :

PR	: Polyarthrite rhumatoïde
NBUT	: Noninvasive break up time
BUT	: Break up time
SSO	: Syndrome sec oculaire
OSDI	: Ocular surface disease index
KPS	: Kératite ponctuée superficielle
IVCM	: Microscopie confocale in vivo
HML	: Hauteur du ménisque lacrymale
TFOS	: Tear film and ocular surface society
DEWS	: Dry Eye Workshop
DEQS	: Dry Eye-Related Quality-Of-Life Score
IDEEL	: Impact of Dry Eye on Everyday Living
NEI VFQ-25	: National Eye Institute's Visual Function Questionnaire
DEQ5	: Dry Eye Questionnaire
LLT	: L'épaisseur de la couche lipidique
TMA	: Tear meniscus area
SAI	: Index d'asymétrie de surface
OCT	: Optical Coherence Tomography
MGL	: Meibomian gland loss
RMS	: Root Mean Square
AVF	: Acuité visuelle fonctionnelle
DGM	: Dysfonctionnement des glandes de meibomius
OSI	: Ocular scattering index
OST	: Ocular surface temperature

<b>TFI</b>	: Tear film imager
<b>LLT</b>	: Lipid layer thickness
<b>TMH</b>	: Tear miniscus Height
<b>SRI</b>	: Index de régularité de surface
<b>SAI</b>	: Index d'asymétrie de surface
<b>HOA</b>	: Aberration de haut degré

# INTRODUCTION

L'œil sec ; comme il a été défini par le DEWS II ; est une pathologie multifactorielle de la surface oculaire, caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal accompagnée par des symptômes oculaires et dans laquelle l'instabilité, l'augmentation de l'osmolarité des larmes, l'inflammation avec les dommages de la surface oculaire et les anomalies neurosensorielles jouent un rôle étiologique (1) .

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la maladie auto-immune la plus fréquemment associée au syndrome sec oculaire secondaire à une infiltration lympho-plasmocytaire entraînant la destruction des acini dans les glandes lacrymales (2) .

Nous pouvons estimer que la prévalence générale de la PR oscille, selon les pays, entre 0,5 et 1 % de la population adulte, tous sexes confondus avec une tendance à la baisse a été observée dans les pays caractérisés par des taux élevés d'incidence et de prévalence de la PR (3) . La PR peut survenir à tout âge, mais nous l'observons surtout entre 40 et 60 ans. Elle est à cet âge, quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

En outre des manifestations articulaires à la phase d'état qui sont de type destructif et érosif, dont le pronostic fonctionnel est variable selon leur localisation, il existe des manifestations extra-articulaires de la PR traduisant, ainsi, son caractère systémique (4). L'atteinte oculaire comprend essentiellement une atteinte du segment antérieur dominée par le syndrome sec oculaire lui-même responsable d'une kératite et kératoconjonctivite sèche, la sclérite et l'épisclérite. L'atteinte du segment postérieur est représentée par la sclérite postérieure, rarement, une vascularite rétinienne.

À travers notre travail, nous avons eu pour but l'évaluation du syndrome sec oculaire lié à la PR par le biais de l'examen clinique et des explorations paracliniques de la surface oculaire.

L'originalité de notre étude se résume dans l'analyse de la corrélation entre le score anamnestique basé sur les symptômes "OSDI" (the Ocular Surface Disease Index), l'examen clinique et l'exploration paraclinique de la surface oculaire à travers une plateforme multimodale le LACRYDIAG© (QUANTEL médical) permettant l'étude simultanée des trois couches du film lacrymal et des paupières.

# MATERIEL ET METHODES

## **I. Cadre de l'étude**

C'est une étude transversale à la fois descriptive et analytique qui s'est déroulée au sein du service d'ophtalmologie de l'hôpital AL KORTOBI affilié au CHU de Tanger-Tétouan-Al Hoceima ; ayant inclus l'ensemble des patients hospitalisés ou suivis pour une polyarthrite rhumatoïde au service de rhumatologie entre le premier avril et le 30 juillet 2021.

## **II. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Les patients inclus dans notre étude devaient répondre aux critères d'inclusion suivants : une polyarthrite rhumatoïde confirmée et un score de qualité de vie mesuré par l'OSDI supérieur à 20

Les critères d'exclusion de l'étude étaient l'ensemble des patients dont le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde était non confirmé ou redressé ultérieurement, ainsi que les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde associée à des affections générales ou oculaires autres que le syndrome sec.

## **III. L'évaluation et l'examen de la surface oculaire**

L'ensemble des patients sélectionnés ont bénéficié d'une évaluation complète de la surface oculaire, à la fois clinique et par la plateforme d'exploration multimodale " le Lacrydiag©" (Quantel Medical). Pour tous nos patients et sur tous les yeux, l'examen de la surface oculaire était fait par un seul examinateur dans l'ordre suivant : une évaluation de la sévérité du retentissement de la sécheresse et du degré d'inconfort des patients par le score OSDI, une exploration multimodale complète de la surface oculaire, la mesure du BUT "Break up time" avec en même temps la recherche de kératite ponctuée superficielle (KPS) et enfin la réalisation du test du Schirmer.



## A. Évaluation du niveau d'inconfort et de l'impact sur la qualité de vie

Dans notre étude les données sur le retentissement fonctionnel de la sécheresse oculaire étaient recueillies à l'aide du questionnaire OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) administré par le même investigateur.

L'OSDI comporte 12 items portant sur la limitation des activités, les symptômes visuels et les difficultés d'adaptation environnementales pour lesquels le patient évalue son gêne en différents grades de sévérité. Le score obtenu sur 100 permet de quantifier la sévérité du retentissement de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie du patient (annexe N° 1).

## B. Évaluation paraclinique par la plateforme d'exploration de la surface oculaire

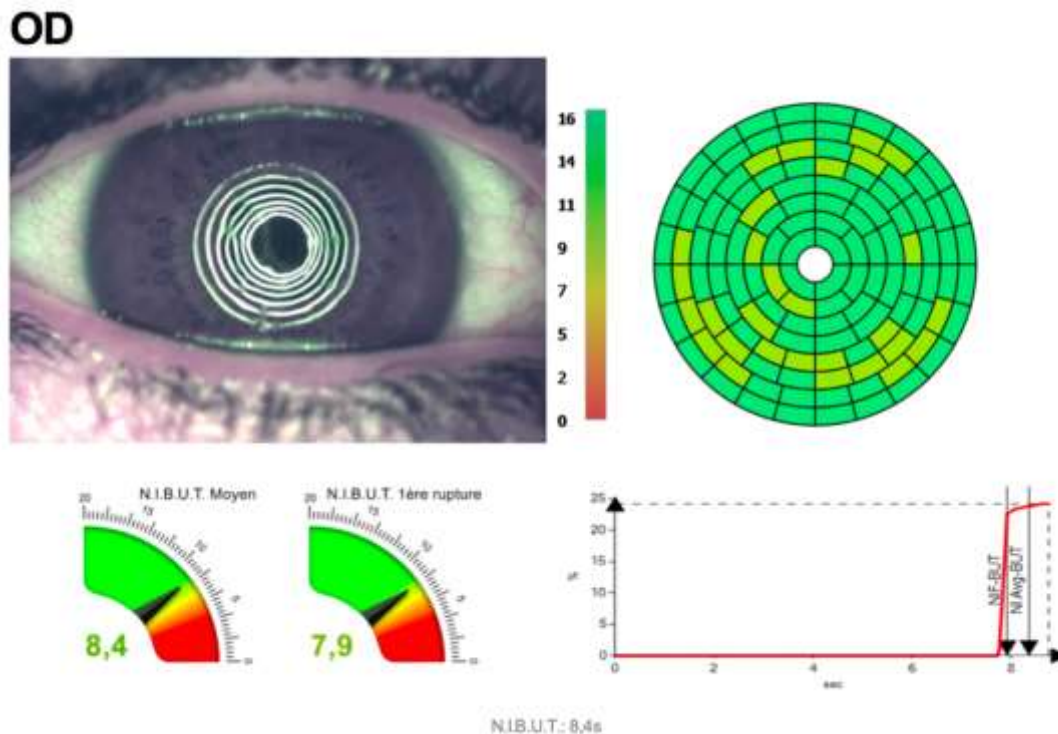
L'évaluation paraclinique de la surface oculaire dans notre étude a été réalisée par un examen au LacryDiag®, ce dernier permet une analyse multimodale de la surface oculaire par un examen sans contact, au cours duquel nous pouvons réaliser la mesure de l'interférométrie, la meibographie, la mesure de la hauteur du ménisque lacrymal et la mesure du non invasive break up time (NIBUT). Les résultats sont disponibles en PDF avec photographies ou courbes de suivi.

La procédure de l'examen s'est déroulée en moyenne en 10 minutes. Aucun patient de notre série ne s'est plaint de douleur, de désagrément ou de trouble visuel.

Un seul examinateur a réalisé l'ensemble des investigations au sein de la même unité de consultation avant l'évaluation clinique en suivant le même enchaînement d'examen à savoir :

1. L'exploration de la couche mucinique par l'évaluation de la *stabilité du film lacrymal par mesure du Non Invasive Break Up Time (NBUT)* par analyse automatique de la déformation des reflets d'un disque de Placido sur la surface cornéenne. Après le clignement, le temps pour observer une altération des cercles est détectée automatiquement par le logiciel informatique embarqué, et interprété comme le temps de rupture du film lacrymal.

Deux mesures sont données par le logiciel sur notre version : le temps de 1<sup>ère</sup> rupture (First BUT) et la moyenne des ruptures sur l'ensemble de la cornée (Mean BUT) Selon le manuel, nous demandons au patient de réaliser deux clignements successifs puis nous demandons au patient de garder les yeux ouverts le maximum possible en utilisant l'embout blanc (figure 1)

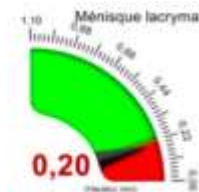


**Figure 1.** Rapport du NBUT par Lacrydiag d'une patiente de notre série montrant un NBUT altéré avec un NBUT first à 7.9s et NBUT moyen à 8.4s.

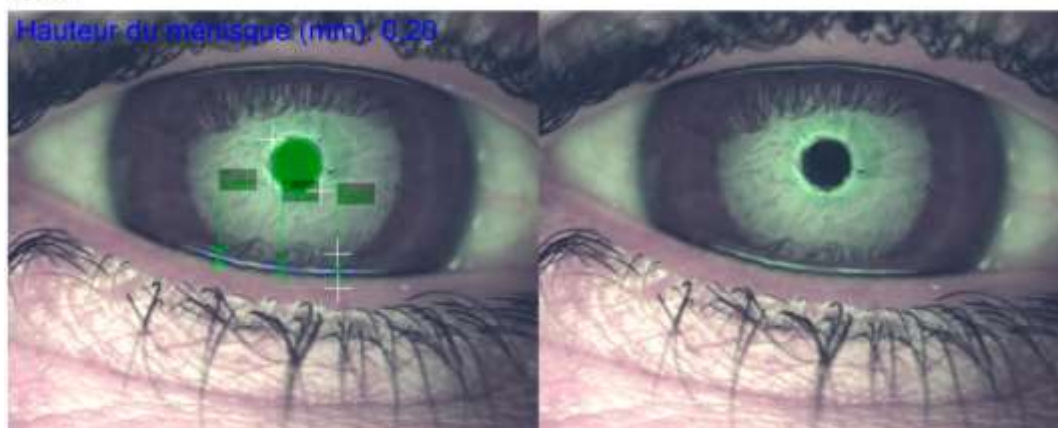
2. L'Exploration de la couche aqueuse par mesure de *la hauteur du ménisque lacrymal* à l'aide de deux étriers placés par l'observateur sur la riviére lacrymale au niveau d'une photographie directement obtenue après le clignement ; la moyenne de trois mesures a été retenue (figure 2)

Une valeur de la hauteur du ménisque lacrymal inférieure à 0.22mm est retenue comme pathologique par le Lacrydiag

Note:  
1: 0,20mm - 2: 0,20mm - 3: 0,20mm - Moyenne: 0,20mm - Hauteur du ménisque (mm): 0,20



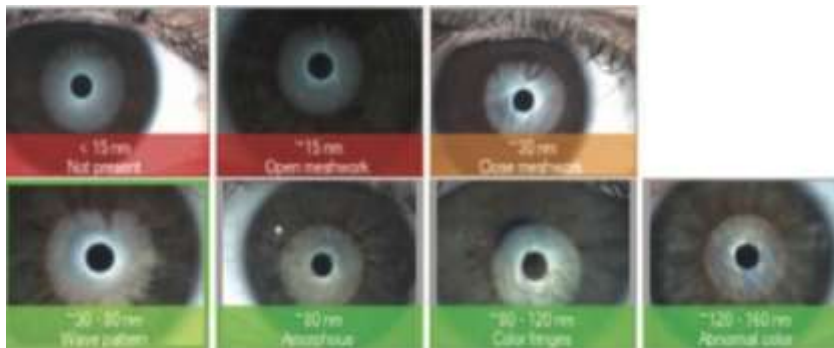
OD



**Figure 2.** exemple de l'exploration de la hauteur du ménisque lacrymal chez une patiente de notre série avec une moyenne de 3 mesures ; HML pathologique mesurée à 0.20mm

3. L'exploration de la couche lipidique par la mesure de *l'interférométrie* se fait sur la base du modèle de réflexion et de la cinétique de la phase huileuse, l'épaisseur de la couche lipidique peut être évaluée en comparant l'enregistrement vidéo du patient réel avec une échelle de classement (sept vidéos prédéfinies) (figure 3)

- A entre 120–160 nm
- B entre 80–120 nm
- C environ 80 nm
- D entre 30–80 nm
- E environ 30 nm
- F environ 15 nm
- G inférieur à 15 nm



**Figure 3.** image de l'échelle de classement interférométrique par le LacryDiag®,  
présenté en sept vidéos prédéfinies

Au cours de cette examen nous demandons au patient de réaliser trois clignements successifs tout en masquant par une main l'œil non examiné en utilisant l'embout blanc.

4. L'analyse des paupières par *meibographie* des paupières inférieures et supérieures et calcul du pourcentage de pertes meibomeinnes de manière semi-automatique.

La zone de recherche est dessinée par l'examineur puis le résultat est donné par l'appareil en pourcentage de pertes. (Figure 4)

Les deux embouts, noir ou blanc peuvent être utilisée au cours de cet examen (figure 5)



**Figure 4.** Image de mesure semi-automatique appréciant la zone de perte des glandes meibomiennes donnée par l'appareil en pourcentage de pertes (photo du service).



**Figure 5.** image du LacryDiag® illustrant les deux embouts noir et blanc interchangeables utilisés lors des différents examens

### C. Évaluation clinique de la sécheresse oculaire

Un examen ophtalmologique complet a été réalisé chez l'ensemble des patients, il portait sur :

1. L'examen ophtalmologique à la lampe à fente de la surface oculaire avant instillation de tout colorant
2. Évaluation du temps de rupture du film lacrymal ou le break up time (BUT) grâce à une bandelette stérile de fluorescéine mouillée de quelques gouttes de sérum physiologique stérile. Trente secondes après application de la fluorescéine au niveau du culs-de sac conjonctival inférieur, la surface oculaire est examinée sous lumière bleue à la lampe à fente. Nous demandons au patient de cligner plusieurs fois et puis de s'arrêter en gardant l'œil ouvert, le BUT est l'intervalle entre le dernier clignement et l'apparition des lignes de rupture du film lacrymal. Une moyenne de trois de mesures du BUT a été enregistrée avec un seuil de normalité fixé à un BUT > 10 secondes (1). La présence de KPS a été notée sans prendre en compte le score d'Oxford
3. L'évaluation quantitative de la production lacrymale était faite par le Test de Schirmer. Cinq minutes après instillation d'une goutte de d'anesthésique topique (l'oxybupracaine à 0.4 %), la bandelette du Schirmer est insérée en inférieure à la jonction du 1/3 externe et médian de la paupière inférieure en faisant attention à ne pas toucher ni la cornée ni les cils. Nous demandons aux patients de fermer leurs yeux pendant le test (5). Après 5 min, la bande est prise et la quantité de mouillage de cette dernière est notée. Une hauteur de mouillabilité de la bande < 10 mm/ 5 min est considérée comme anormale (1).

4. Une cotation anatomique et fonctionnelle des glandes de Meibomius selon le score d'Arita (6) (annexe N°3)

#### **IV. Les objectifs de l'étude**

L'évaluation de la sensibilité et de la spécificité des tests cliniques et paracliniques dans le diagnostic du syndrome sec oculaire.

Déterminer la relation entre chaque test de diagnostic clinique et paraclinique de la sécheresse oculaire et la sévérité de cette dernière

#### **V. Saisie et analyse des données**

Une fiche d'exploitation réalisée à cet effet a permis le recueil des différentes données : anamnestiques, cliniques et paracliniques retranscrites sur Microsoft Office Excel 2016 et SPSS 20 pour analyse des données en collaboration avec le service d'épidémiologie du CHU de Tanger. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne avec écart-type et les variables qualitatives en pourcentage.

La corrélation des différents paramètres quantitatifs a été réalisée par le test de Spearman's Rho et le test de Pearson, après vérification de la normalité des paramètres mesurés par les tests de Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Wilk ; le seuil de signification a été fixé à 5 %.

#### **VI. Cadre éthique**

Le consentement éclairé a été obtenu de tous les participants inclus dans l'étude. Ils étaient également informés sur la possibilité d'utiliser certaines photographies prises lors du déroulement de ce travail.

L'ensemble des auteurs de cette étude déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec l'équipement, le procédé ou le produit présenté dans ce travail.

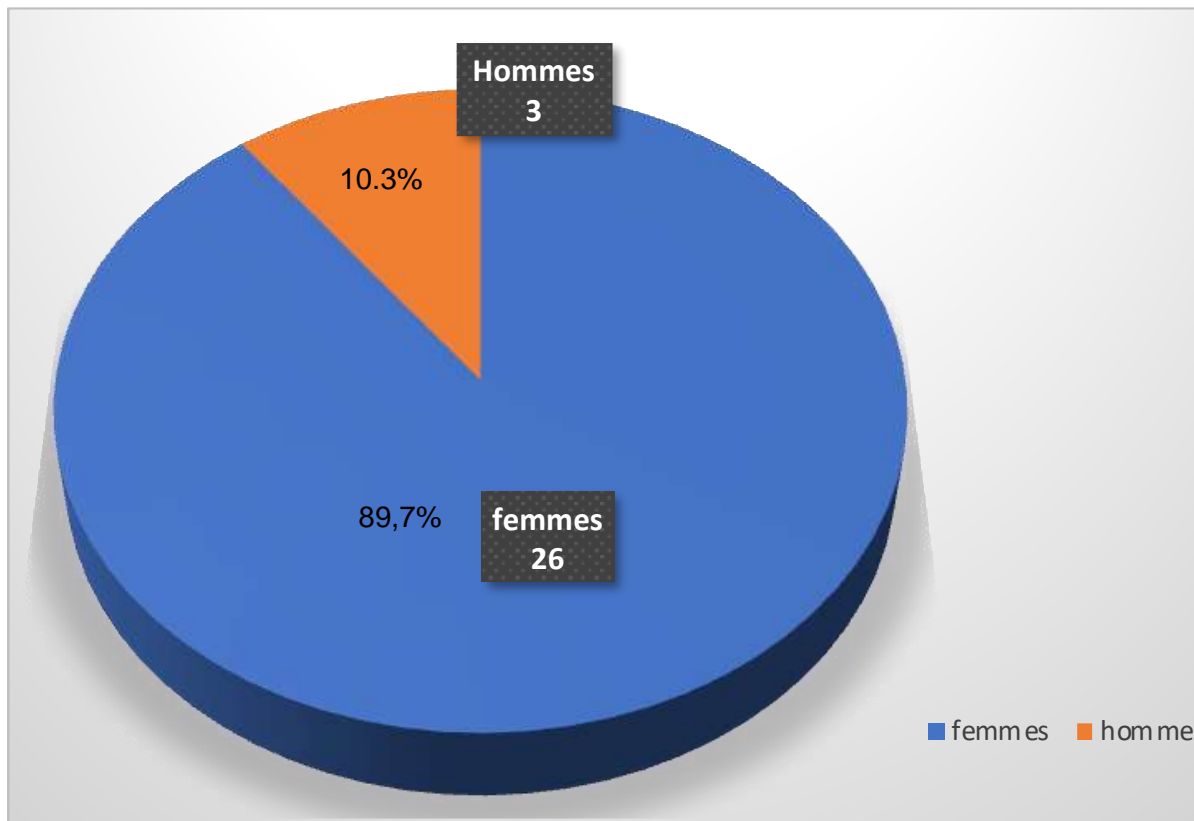
# RESULTATS



## I. Données épidémiologiques :

### 1. Sexe

Nous avons recensé 58 yeux de 29 patients dont 26 femmes (89,7%) et 3 hommes (10.3%), soit un sexe ratio de 0.10 (graphique 1)

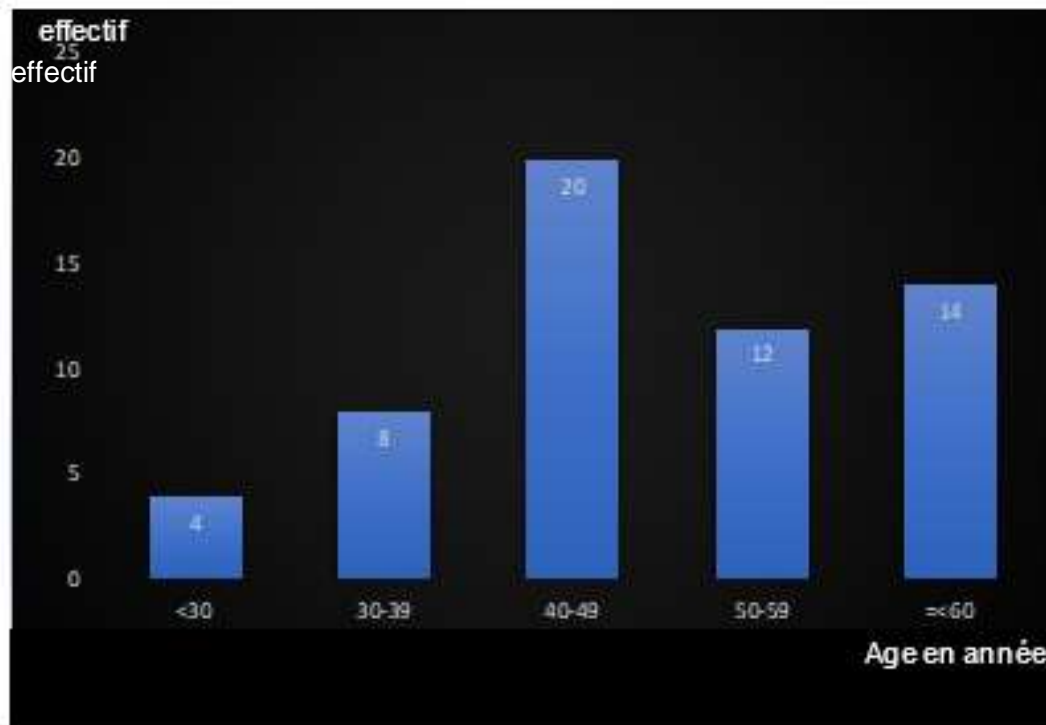


Graphique 1. Répartition des patients selon le sexe

## 2. l'âge

L'âge moyen de nos patients était de  $47.8 \pm 12.9$  ans (Figure54)

La tranche d'âge entre 40-49 ans a été la plus prépondérante dans notre série avec un taux de 34.5 % (graphique 2 et Tableau 1)



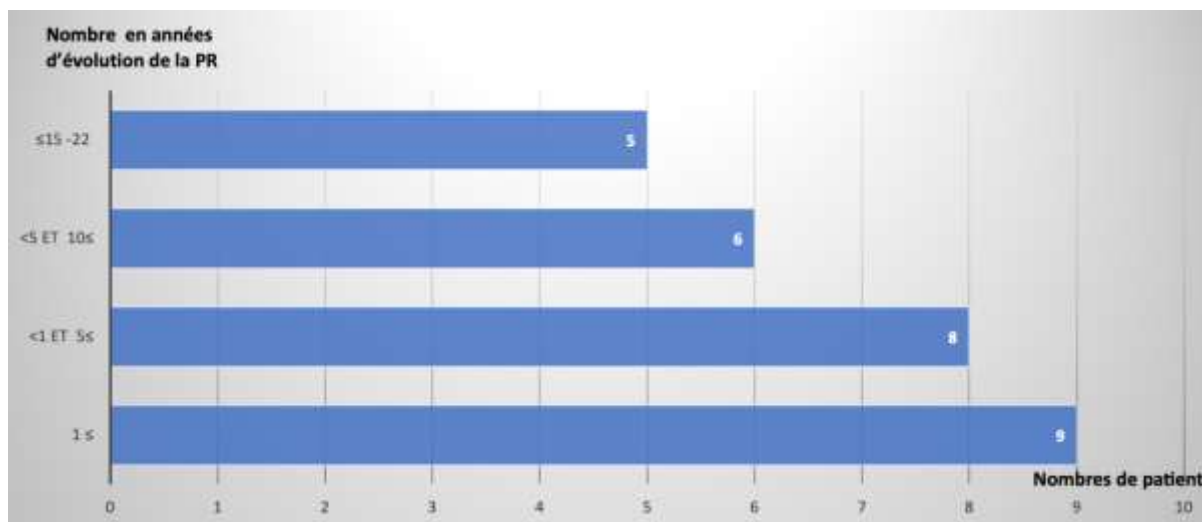
**Graphique 2.**Répartition des patients selon les tranches d'âges

**Tableau 1:**Répartition des patients en tranches d'âge

Tranche d'âge (année)	Effectif	Pourcentages
<30	4	6.9 %
30-39	8	13.8 %
40-49	20	34.5 %
50-59	12	20.7 %
60≥	14	24.1 %

### 3. Durée d'évolution :

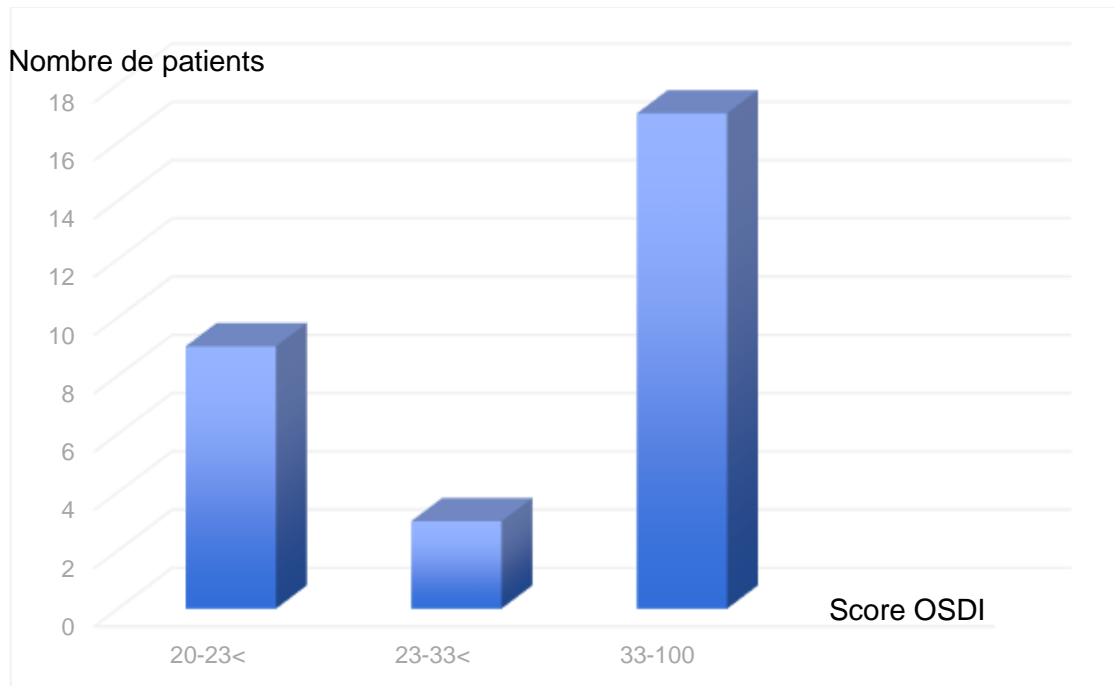
La durée moyenne d'évolution de la polyarthrite rhumatoïde chez nos patients était de 6.9 ans avec des extrêmes allant d'un mois à 21 ans (graphique 3)



Graphique 3.Diagramme illustrant la durée d'évolution de la PR dans notre série.

## II. Résultats du questionnaire OSDI

L'OSDI moyen de nos patients était de  $38.6 \pm 23,15$  points et avec un maximum de 75 points (graphique 4 et tableau 2)



**Graphique 4.** Histogramme de la répartition des patients en fonction du score OSDI

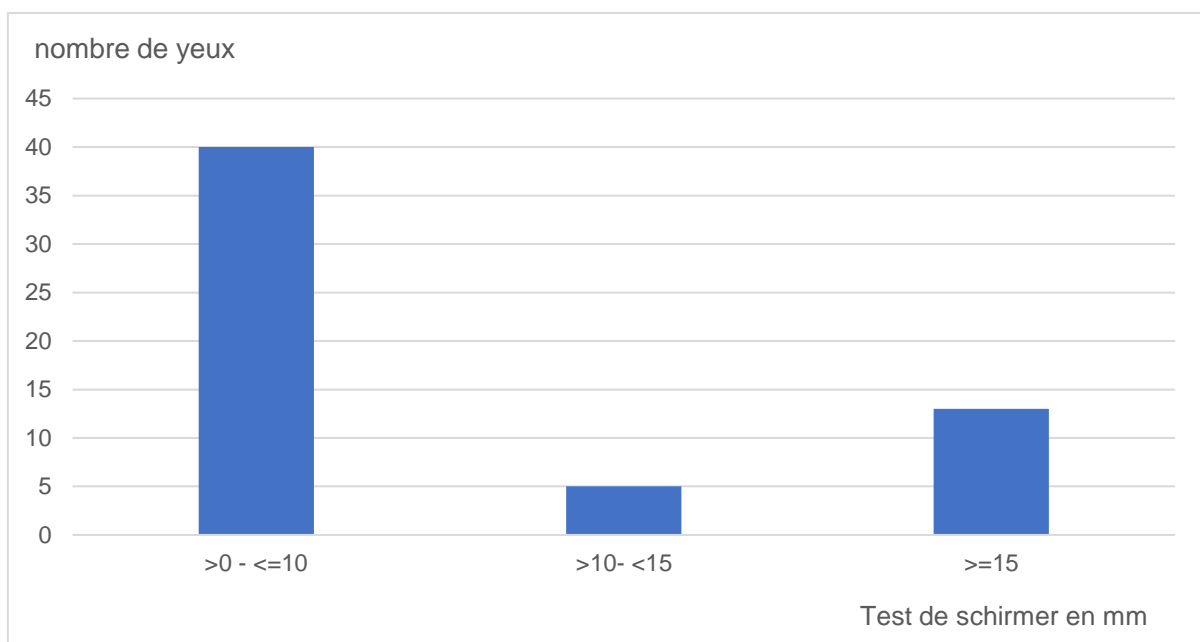
**Tableau 2:** répartition des patients par tranches en fonction du score OSDI

Score OSDI par tranche	Nombre de patients	Pourcentage d'effectif
20-23<	9	31.03%
23-33<	3	10.34%
33-100	17	58.62%
Total	29	100%

### III. Résultats de l'évaluation Clinique de la surface oculaire

#### 1. Schirmer

La moyenne du test de Schirmer à 5 minutes dans notre série portant sur 58 yeux était de  $8.1 \pm 7.4$  millimètres, avec des extrêmes allant de 1 mm à 25 mm (graphique 5) (tableau 3)



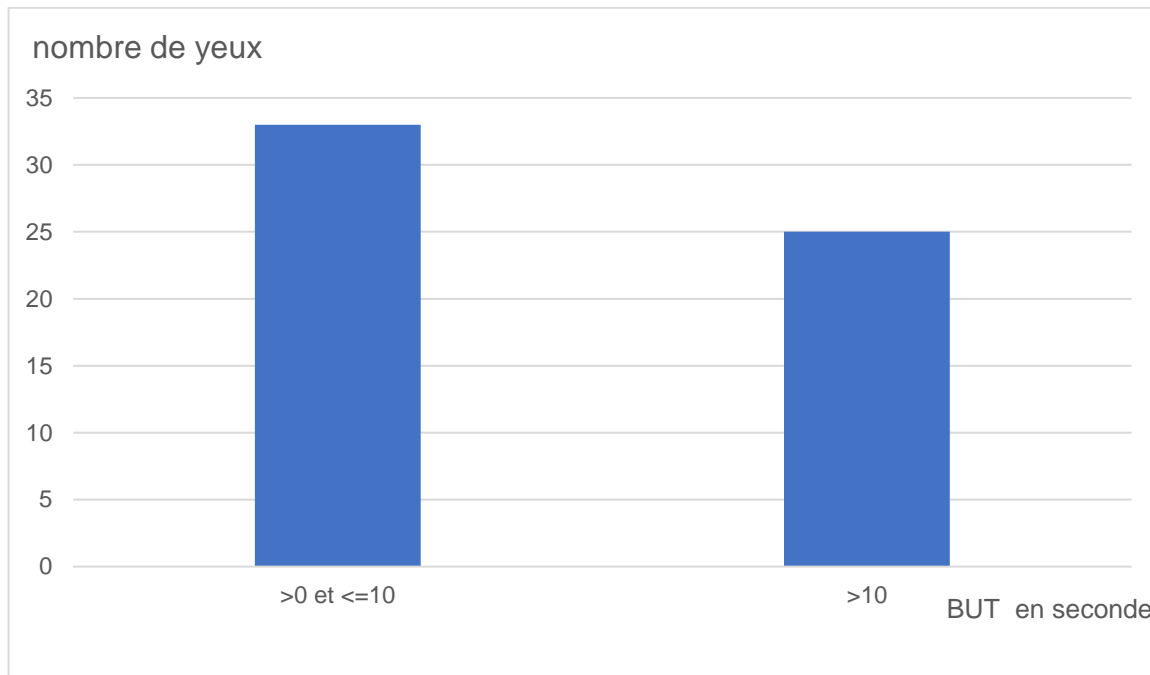
**Graphique 5.** Répartition des yeux en fonction des résultats du test du Schirmer

**Tableau 3:** Répartition des yeux en fonction des résultats du test du Schirmer

Test de schirmer en mm	Pourcentage	Nombre des yeux
0- <=10	68.9	40
>10 - <15	8.6	5
>=15	22.4	13
	100	58

## 2. Break up Time (BUT)

La moyenne du break up time (BUT) de notre série était de  $11.9 \pm 7.4$  secondes avec des extrêmes allant de 1.28 secondes à 32 secondes (graphique 6)(tableau 4) .



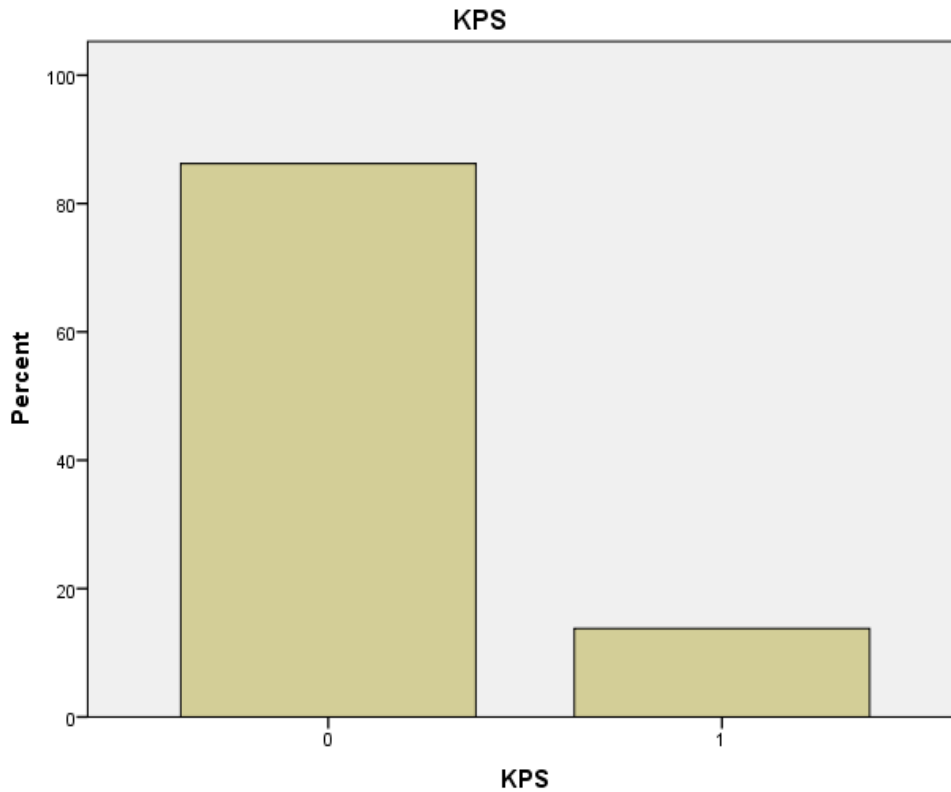
**Graphique 6.**Répartition des yeux par tranches en fonction du BUT

**Tableau 4:**répartition des résultats du NBUT : normal et pathologique de l'ensemble des yeux de notre série

BUT en seconde	Pourcentage	Nombre des yeux
0- <=10	56.9	33
>10	43.1	25
	100	58

### 3. Kératite ponctuée superficielle (KPS)

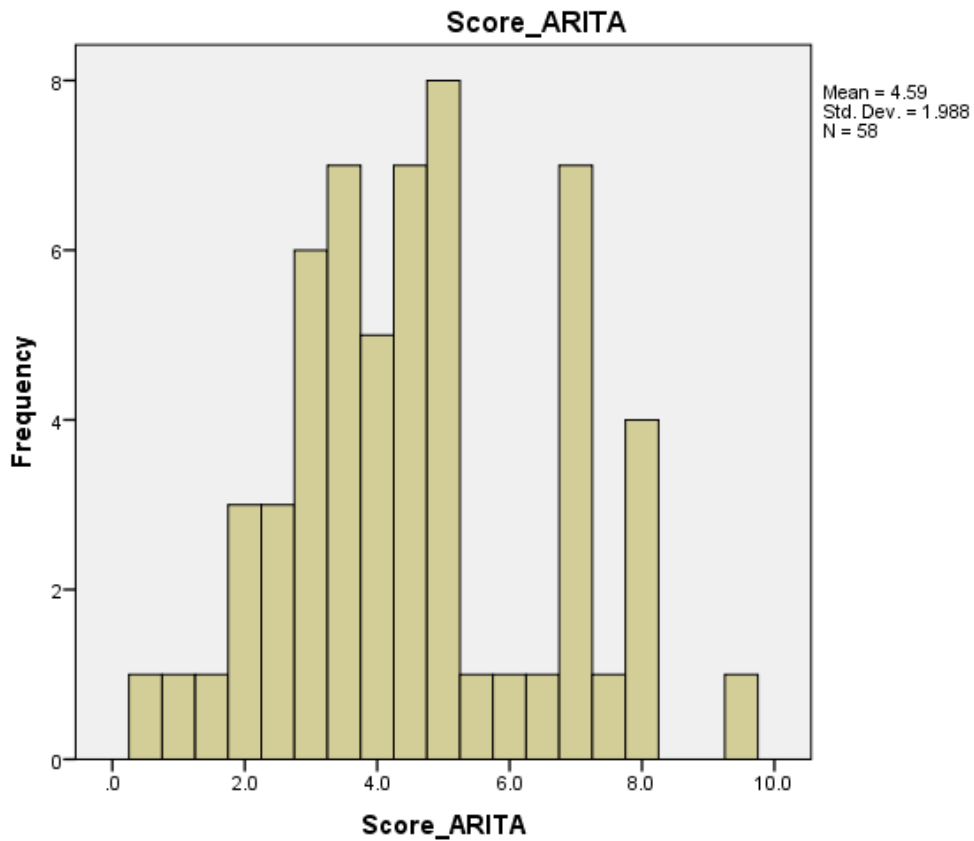
Lors de l'examen clinique de la cornée après application de fluorescéine 86.2% des yeux avaient une KPS (graphique 7)



**Graphique 7.** Répartition des yeux en fonction de la présence ou non de KPS

#### 4. Le score Arita:

Le score Arita moyen pour les yeux de nos patients était de  $4.59 \pm 1.98$  avec des extrêmes allant de 0.5 à 9.5 (graphique 8).



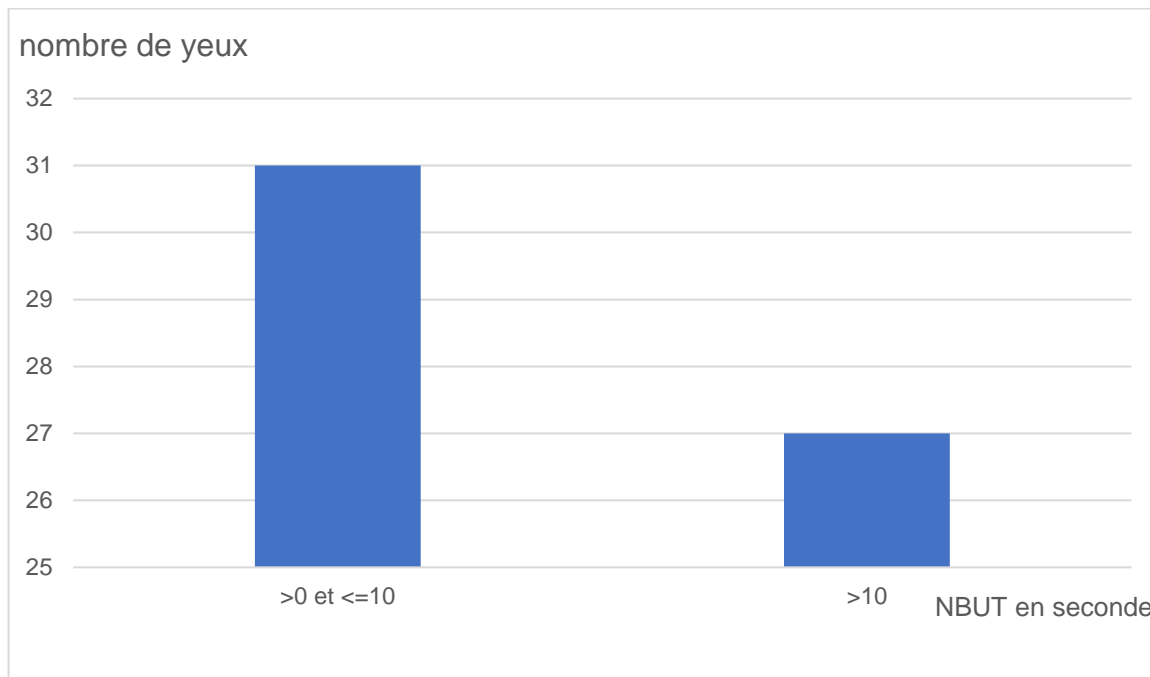
Graphique 8.histogramme du score ARITA de notre série



## IV. Résultats de l'exploration multimodale de la surface oculaire

### 1. Non-invasive break up time (NBUT)

Le NBUT moyen des yeux de nos patients était de  $10.48 \pm 3.4$  secondes avec des extrêmes allant de 3.9 secondes à 19.1 secondes (graphique 9)



**Graphique 9.** Répartition des yeux par tranches en fonction du NBUT

**Tableau 5:** répartition des résultats du NBUT en fonction qu'il soit normal ou pathologique de l'ensemble des yeux de notre série

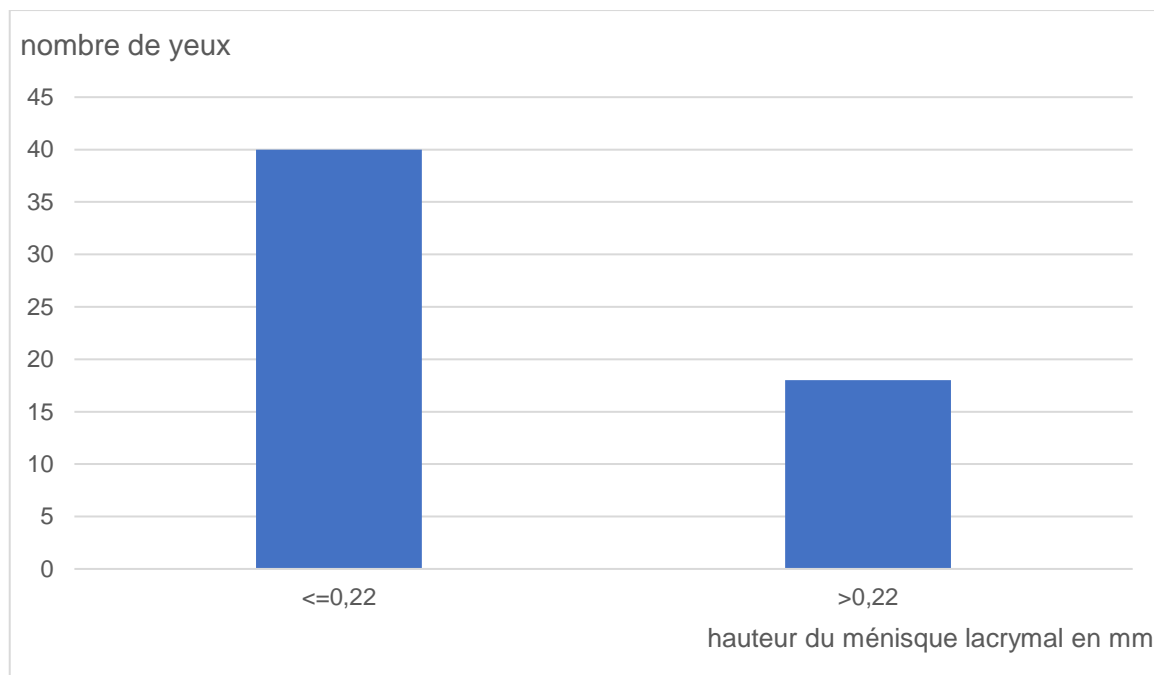
NBUT en seconde	Pourcentage	Nombre des yeux
0- <=10	53.4	31
>10	46.6	27
	100	58

## 2. La hauteur du ménisque lacrymale

La hauteur du ménisque lacrymale était calculée à partir de la moyenne de 3 mesures pour chaque œil, ainsi, la hauteur moyenne pour tous les yeux était de  $0.25 \pm 0.14$  mm.

La hauteur minimale était 0.12 millimètre et celle maximale était 0.76 millimètre.

(Graphique 10)

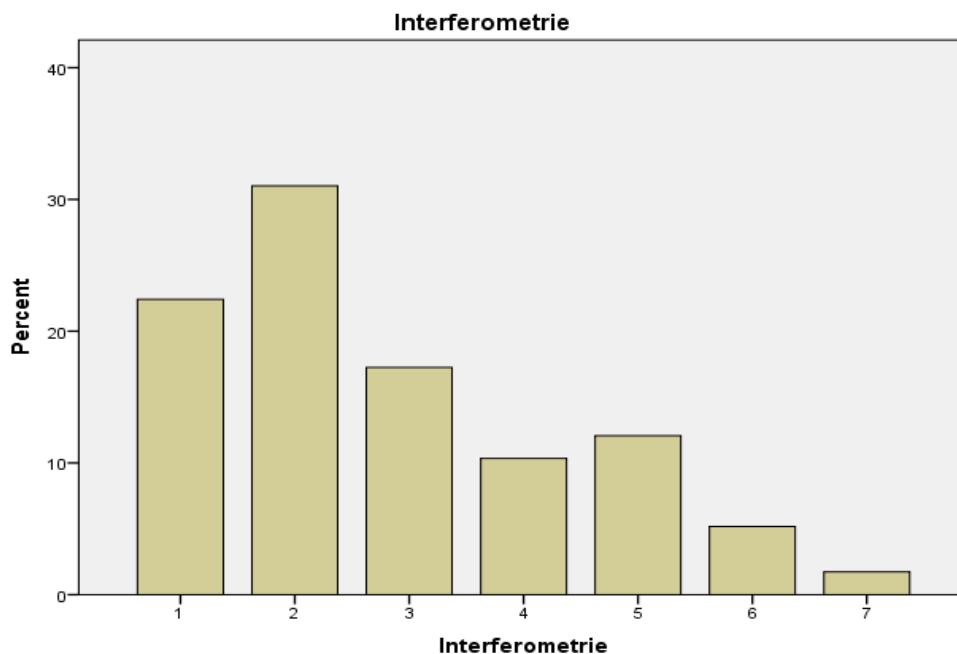


**Graphique 10.** Répartition des yeux en fonction de la hauteur du ménisque des larmes (diminuée : inférieure ou égale à 0.22mm et supérieure à 0.22mm)

### 3. Interférométrie

L'image d'interférométrie prise par le Lacrydiag est comparée à des images dans la base de données du logiciel de cet appareil, permettant de répartir cette interférométrie en tranche d'épaisseur de la couche lipidique (graphique 11, tableau 6), la mesure d'interférométrie se fait donc de façon semi-automatisée.

Dans notre série la majorité des yeux (31%) avaient une interférométrie de  $\approx 15\text{nm}$



**Graphique 11**.répartition par histogramme de l'interférométrie

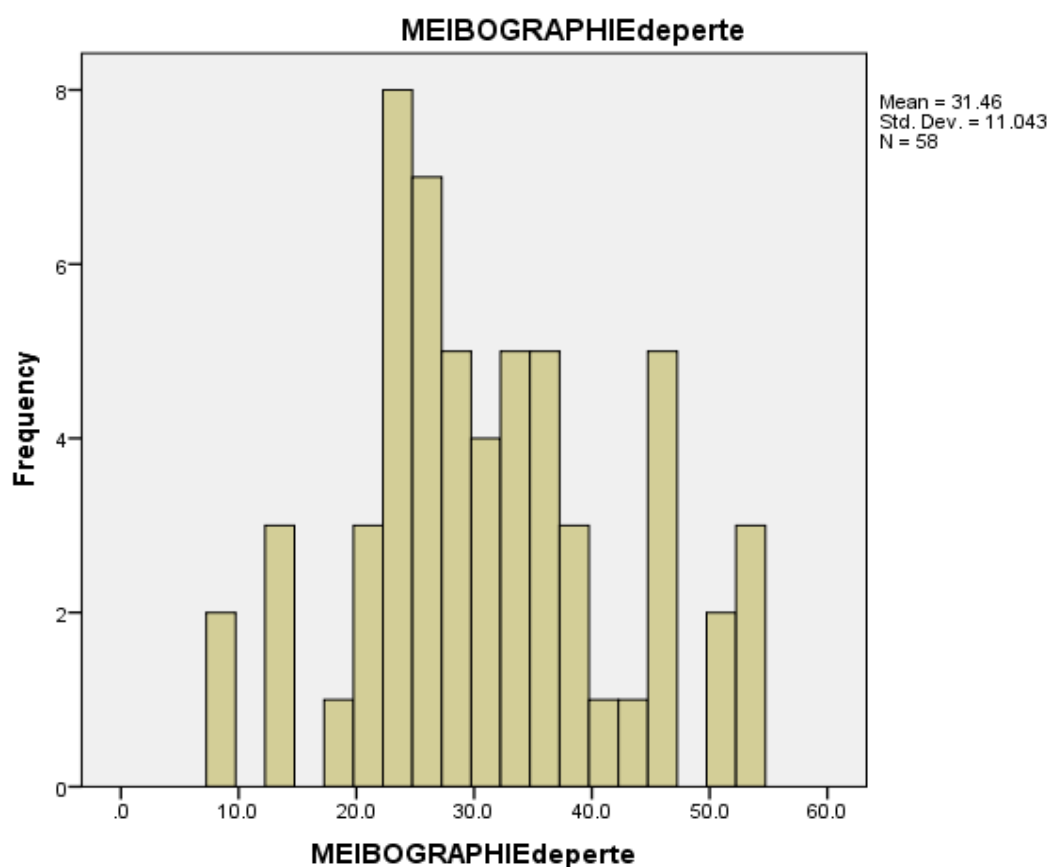
**Tableau 6:Résumé de la répartition des yeux par intervalle d'interférométrie dans  
notre série.**

Interférométrie en nm	Pourcentage	Nombre des yeux
<15	22.4	13
≈ 15	31	18
≈ 30	17.2	10
30-80	10.3	6
≈ 80	12.1	7
80-120	5.2	3
120-160	1.7	1
	100	58

#### 4. Meibographie

La moyenne de perte du capital meibomien chez nos patients, mesurée par meibographie infrarouge, était de 31.4 % ± 11.04 %.

Les valeurs de perte des glandes de meibomius varient entre des extrêmes allant de 8.5% à 54 % (graphique 12).



**Graphique 12.** Répartition des yeux en fonction du pourcentage de perte du capital meibomien.

## V. Résultats de l'analyse multivariée des paramètres mesurées

La recherche de corrélation croisée entre les différents paramètres mesurés a démontré une corrélation positive Modérée très significative entre Le BUT et le NBUT.

Nous avons également objectivé une corrélation significative entre le pourcentage de perte meibomien à la meibographie infrarouge et le score d'ARITA.

Cependant, aucune autre corrélation significative n'a pu être démontré entre les autres paramètres mesurés comme illustrent les tableaux ci-dessous.

**Tableau 7: Coefficients de détermination de l'interférométrie avec la meibographie et le meiboscore d'Arita**

Corrélation avec l'interférométrie	rs	p
Meibographie	-0.04	0.74
Meiboscore d'Arita	-0.06	0.57

**Tableau 8: Coefficients de détermination entre la meibographie en pourcentage de perte et le meiboscore d'Arita**

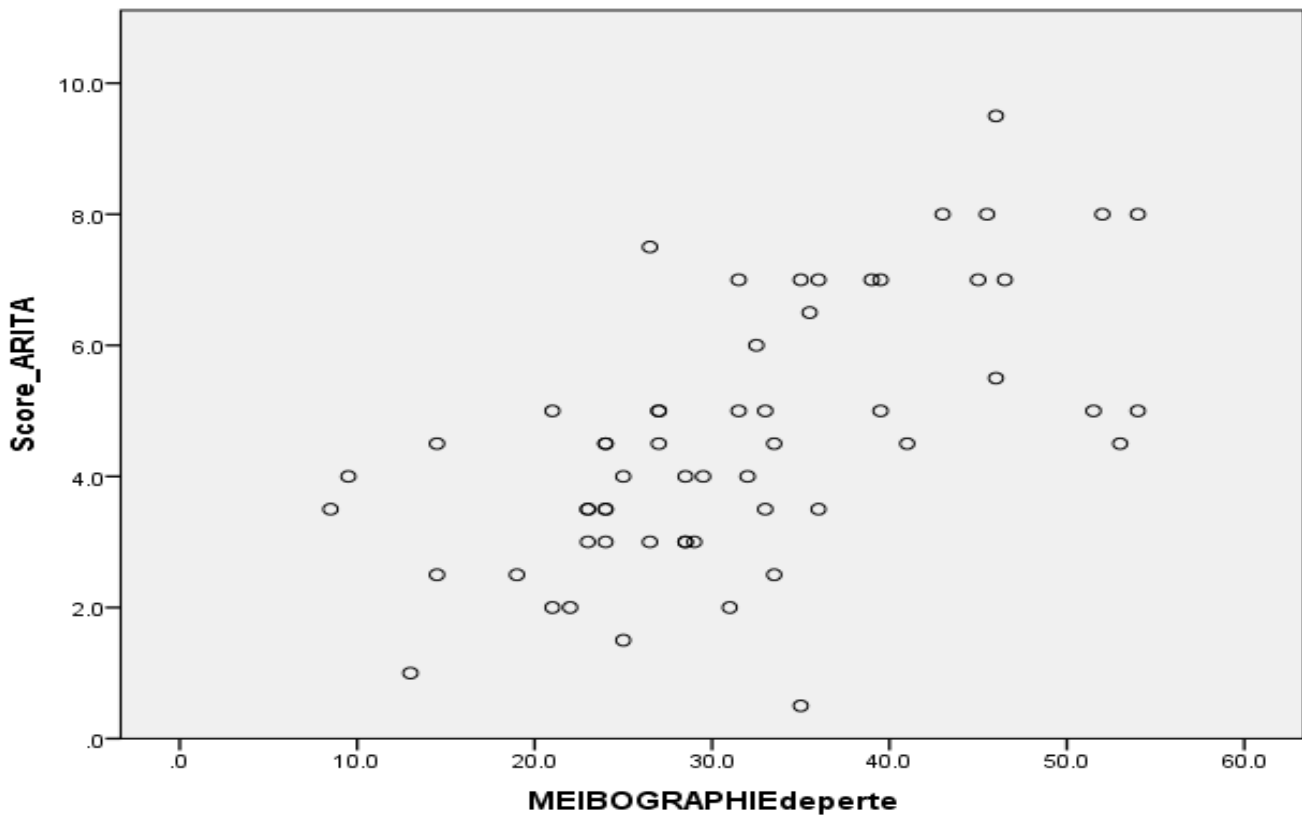
Correlation avec meibographie	R <sup>2</sup>	p
Meiboscore d'Arita	0.363	<0.001

**Tableau 9: Coefficients de détermination de l'interférométrie avec le Test de Schirmer et le BUT**

Corrélation avec l'interférométrie	rs	p
Schirmer	-0.16	0.21
BUT	-0.25	0.058

**Tableau 10: Coefficients de détermination entre le NIBUT et certaines données recueillies lors de l'étude : BUT ,Schirmer ,OSDI ,hauteur du ménisque lacrymale et le Meiboscore d'Arita**

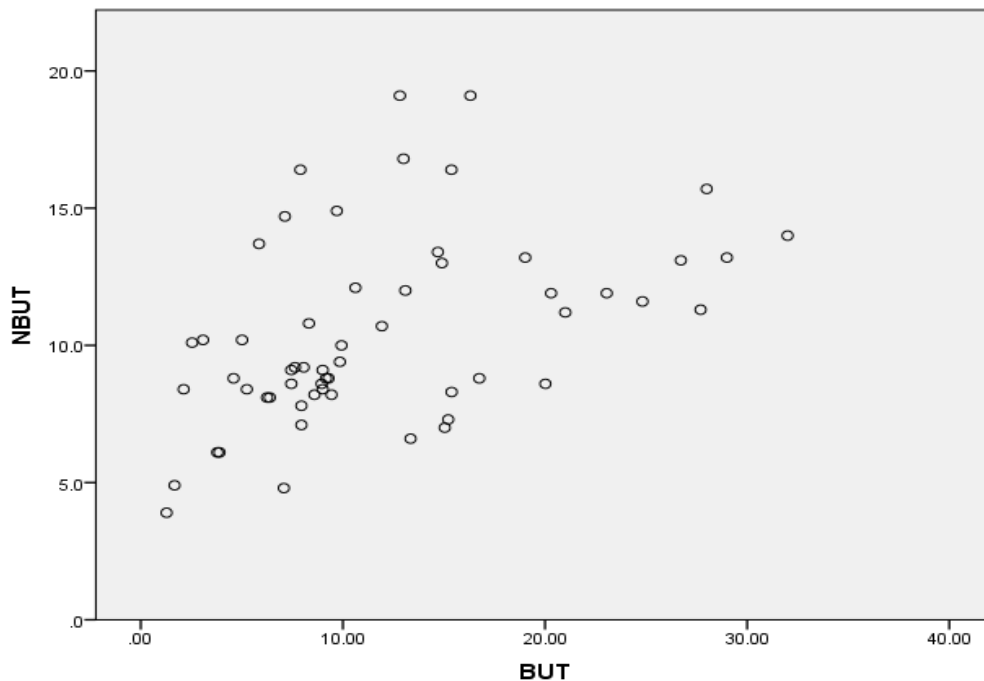
Corrélation avec le NIBUT	rs	p
BUT	+0.48	<0.0001
Schirmer	-0.03	0.81
OSDI	-0.22	0.094
Hauteur du ménisque lacrymale	-0.04	0.73
Meiboscore d'Arita	-0.12	0.34



**Graphique 13.** Diagramme de dispersion entre les mesures du score d'ARITA et les mesures de meibographie en pourcentage de perte avec le Lacrydiag. Coefficient de détermination  $R^2 = 0.363$ ;  $p < 0,001$ .



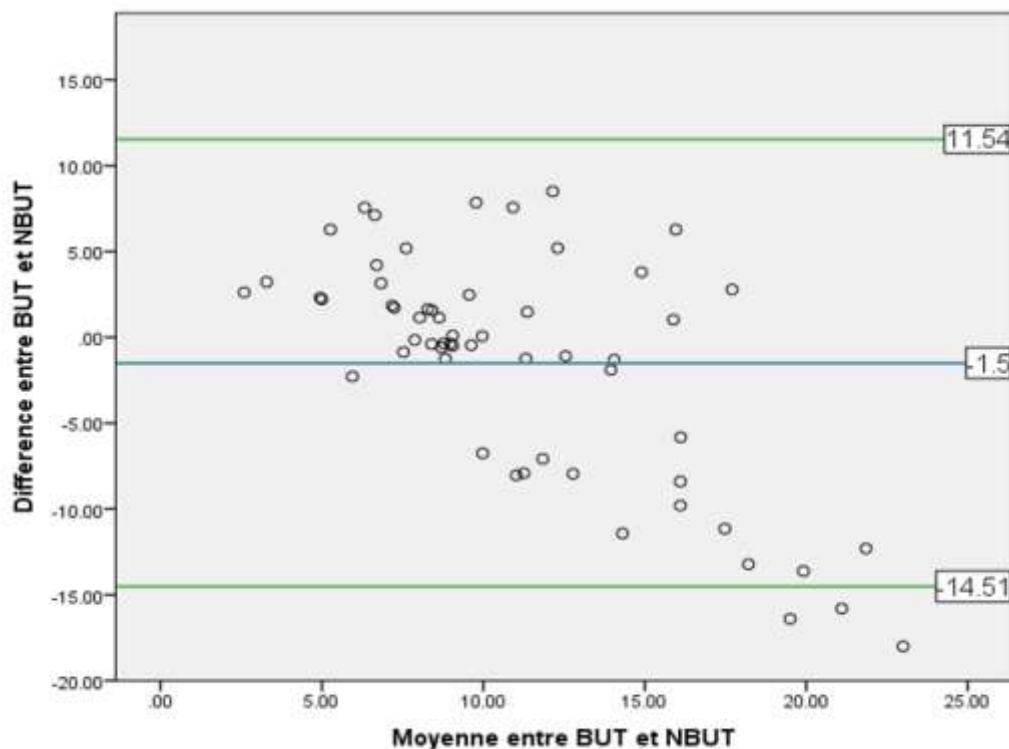
Le diagramme ci-dessus de nuages de points illustre la corrélation entre le score Arita et la meibograpghie en pourcentage de perte qui est de force faible ; seulement 36.3% des valeurs de chaque variable sont expliquées par l'autre avec une association dans un sens positif : plus la perte meibomienne et importante plus le score d'Arita est élevé ; association très significative avec un  $p < 0.001$



**Graphique 14.**diagramme de dispersion entre le BUT et les mesures du NBUT avec le Lacrydiag. Coefficient de détermination  $r_s = 0,48$  ;  $p < 0,001$ .

Le diagramme de dispersion objective la corrélation entre le BUT et le NBUT qui est de force Modérée ( $r_s = 0,48$ ) dans un sens positif : plus les valeurs du NBUT augmentent plus les valeurs de BUT augmentent ; association très significative avec un  $p < 0.001$

Nous pouvons également noter que la différence augmente avec la valeur de chacune des deux variables. En d'autres termes cette association perd de sa force avec l'augmentation de chacune de ces deux variables.



**Graphique 15.** Graphique de Bland et Altman : analyse comparative entre les mesures du FBUT et les mesures du NIBUT avec le Lacrydiag®.

L'analyse de Bland et altman montre que les valeurs de NIBUT étaient en moyenne supérieures de 1.5 seconde par rapport à celles du BUT avec un Intervalle de confiance 95 %.

# DISCUSSION

## **I. Rappel anatomique de la surface oculaire**

### **A. Anatomie de la conjonctif :**

#### **1. Anatomie macroscopique**

La conjonctive est la muqueuse qui recouvre la plus grande partie de la surface oculaire (environ 16 mm<sup>2</sup>). Elle joue un rôle particulièrement important dans le maintien de l'homéostasie cornéenne en assurant un rôle de défense immunitaire et de maintien d'un film lacrymal de bonne qualité afin de prévenir les infections oculaires et les phénomènes de dessiccation (7).

La vascularisation artérielle est assurée par les artères conjonctivales antérieures et postérieures. Les artères conjonctivales antérieures sont issues des rameaux superficiels des artères ciliaires antérieures alors que les artères conjonctivales postérieures proviennent des artères palpébrales supérieures et inférieures. Les veines conjonctivales sont nombreuses, leur topographie est calquée sur la distribution artérielle.

L'innervation de la conjonctive dépend de la branche ophtalmique de Willis du trijumeau

Nous décrivons 3 zones à cette conjonctive :(8). (figure6)

#### **1.1. Conjonctive Palpébrale**

En continuité avec le revêtement cutané, elle comprend trois parties :

- La conjonctive marginale qui débute en arrière de la ligne des orifices de la glande de Meibomius et se termine au sillon tarsal. Elle constitue la zone de transition entre l'épiderme (épithélium pavimenteux kératinisé) et l'épithélium conjonctival qui n'est pas kératinisé
- La conjonctive tarsale qui lui succède est adhérente au tarse ;

- La conjonctive orbitaire qui s'étend du tarse au cul de sac conjonctival.

### **1.2. Culs-de-sac conjonctivaux ou fornix**

Ils représentent la zone de transition entre les conjonctives palpébrales et bulbaires.

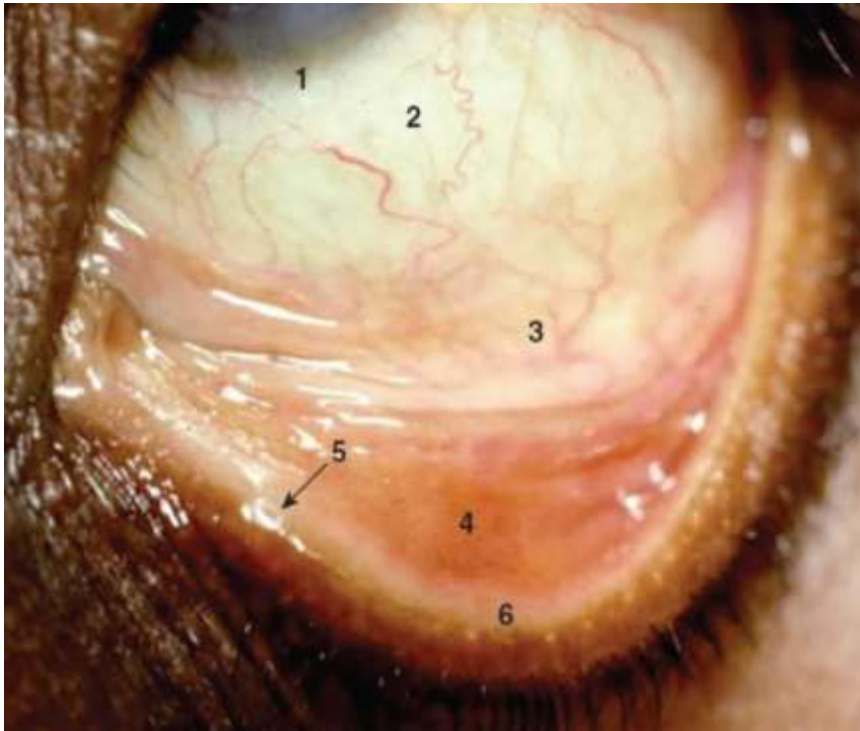
On distingue quatre culs-de-sac :

- Le cul de sac supérieur, le plus profond, qui est situé au niveau de la marge orbitaire et a une distance de 8 à 10 mm du limbe
- Le cul-de-sac inférieur qui est distant de 8 mm du limbe ;
- Le cul-de-sac externe qui est situé à 14 mm du limbe ;
- Le cul-de-sac interne qui est occupé par la caroncule et le repli semi-lunaire

### **1.3. Conjonctive bulbaire**

Il s'agit d'une membrane fine et transparente. Nous en distinguons deux parties :

- La partie sclérale qui s'étend du cul-de-sac conjonctival à 3mm du limbe. Elle est facilement clivable car séparée de la capsule de Tenon par le tissu conjonctif sous-conjonctival.
- La partie limbique qui réalise un anneau de 3 mm de large à la jonction entre les épithéliums conjonctivales et cornéens. A cet endroit, la sclérotique, la capsule de Tenon et la conjonctive sont fermement attachées et cette dernière devient plus difficilement mobilisable.

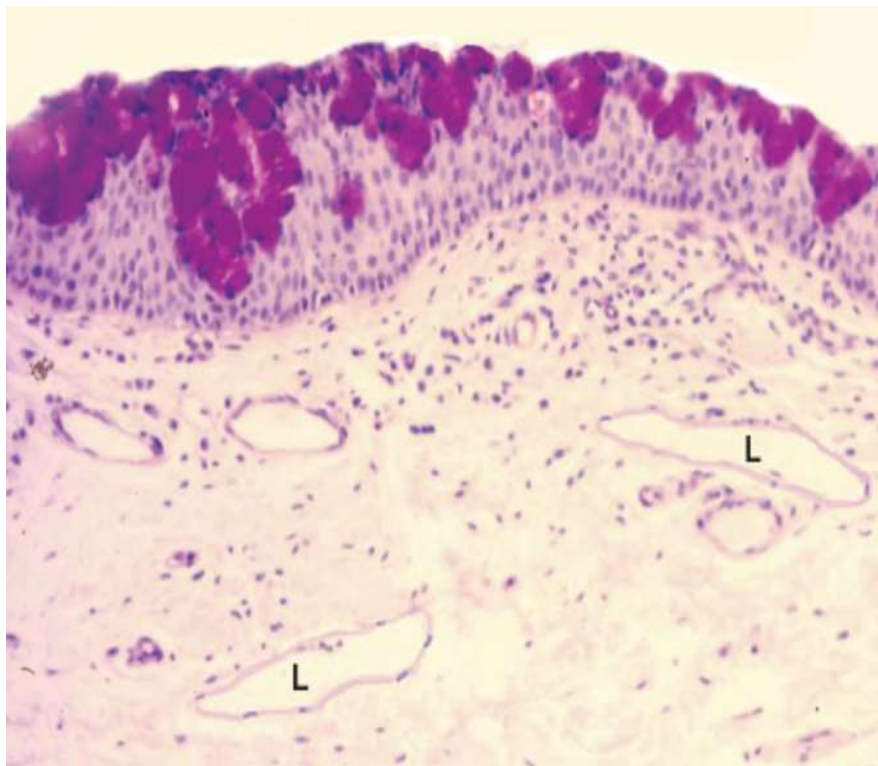


**Figure 6.** photo d'une paupière inférieure de l'œil gauche éversé montrant les différentes régions de la conjonctive : (1 région limbique, 2 région bulbaire, 3 cul-de-sac ou fornix inférieur, 4 conjonctif tarsale, 5 point lacrymal inférieur, 6 conjonctif marginale

## 2. Histologie de la conjonctif

La conjonctive est une muqueuse formée d'un épithélium pluristratifié non kératinisé contenant des cellules à mucus (ou *goblet cells*). Il est constitué de deux à dix couches cellulaires selon la localisation reposant sur un tissu conjonctif lâche le stroma, ces deux structures étant séparées par une membrane basale (Figure 7).

Le nombre de cellules à mucus varie selon la localisation, comme l'épaisseur de l'épithélium pluristratifié (8) .

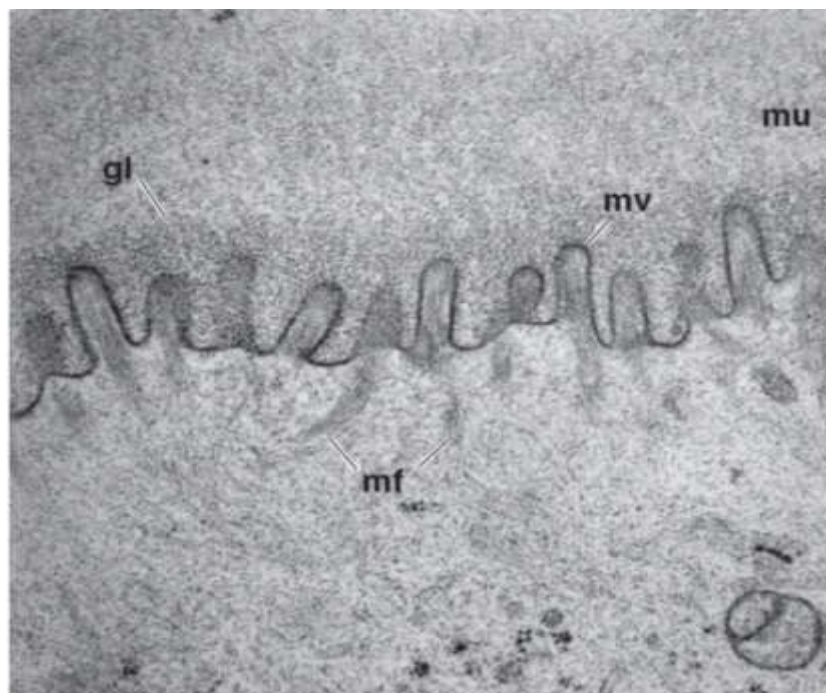


**Figure 7.**microscopie optique montrant l'épithélium conjonctival comprenant de nombreuses cellules a mucus et le stroma conjonctival sous-jacent, y compris les vaisseaux sanguins et les canaux lymphatiques (L)(10).

L'épithélium conjonctival est invariablement stratifié mais sa morphologie cellulaire varie selon les endroits.

Au niveau du fornix, et sur la majeure partie de la conjonctive palpébrale, l'épithélium est classé comme étant stratifié colonnaire. Sur la conjonctive bulbaire, les cellules de surface sont plus souvent cuboïdales et enfin, près des bords de la paupière, les cellules de surface deviennent progressivement plus squameuses dans leur apparence. La transition entre l'épithélium de la muqueuse conjonctivale et la peau kératinisée de la paupière est appelée la jonction muco-cutanée

Les cellules épithéliales de la surface conjonctivale présentent des microvillosités (Figure 8).



**Figure 8.** image de microscopie électronique de la surface de la conjonctive montrant des microvillosités (mv) et leur contenu en microfibrilles cytoplasmiques (mf). Sur la surface épithéliale, le glycocalyx (gl) est évident, ainsi que sa continuité avec la couche superficielle de mucines (mu)(11).

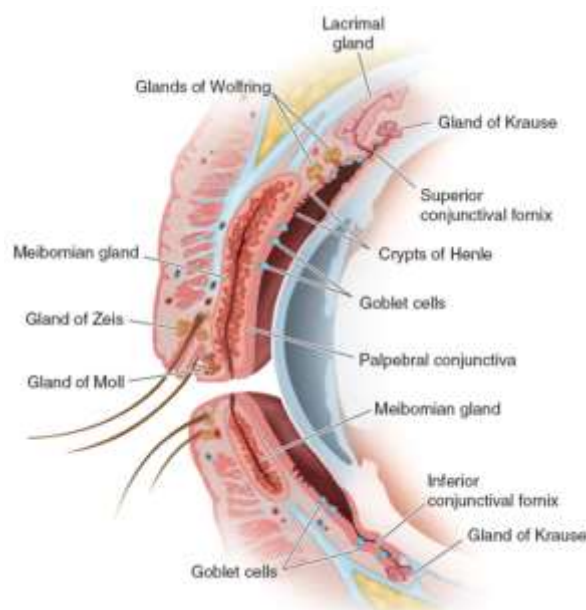


Ces microvillosités varient en hauteur selon l'endroit, les cellules épithéliales du cul-de-sac conjonctival ayant des microvillosités plus hautes qu'ailleurs. Les microvillosités augmentent la surface de sécrétion et d'absorption à la surface de la conjonctive et servent à maintenir la couche de mucine du film lacrymal sur la surface de la conjonctive orientée verticalement.

En outre des cellules épithéliales, l'épithélium conjonctival contient des mélanocytes, des cellules de Langerhans impliquées dans les pathologies allergiques de type retardé, particulièrement visible au limbe. De plus, des lymphocytes sont dispersés dans les couches basales épithéliales et participent aux *conjunctiva-associated lymphoid tissues* (CALT)

### 2.1. Glandes de la conjonctif (12) (13)

Elles participent à la sécrétion du film lacrymal. Nous différencions deux groupes de glandes lacrymales accessoires conjonctivales en fonction de leur type de sécrétion : séreuse ou muqueuse (Figure 9).



**Figure 9.** coupe sagittale schématisée des positions et emplacements relatifs des diverses glandes unicellulaires et multicellulaires associées aux paupières et à la conjonctive palpébrale (10)

**a. Glandes séreuses**

**a.1. Glandes de Krause:**

Elles sont situées dans le tissu conjonctival profond du fornix. On en dénombre quarante dans le fornix supérieur et six à huit dans le fornix inférieur. Leur aspect histologique est identique à celui des glandes lacrymales orbitaires.

**a.2. Glandes de Wolfring:**

Deux à cinq glandes sont situées dans la paupière supérieure, le long du bord supérieur du tarse, tandis que seulement deux glandes sont présentes le long du bord inférieur du tarse inférieur. Le canal excréteur est bordé par des glandes muqueuses.

**b. Glandes muqueuses**

Le mucus lacrymal est sécrété par les cellules caliciformes présentes dans l'épithélium conjonctival et par des structures d'architecture glandulaire.

1. Les Cellules caliciformes: sont des cellules épithéliales hautement spécialisées, les principales cellules sécrétrices de mucine sont les cellules de Cali. Les cellules à mucus sont principalement réparties dans les zones normalement couvertes de l'œil ouvert, y compris les conjonctives bulbaires et palpébrales supérieures et inférieures.

2. Les glandes ou cryptes de Henle: Elles sont situées au bord supérieur du tarse supérieur et en temporal. Elles correspondent à des invaginations épithéliales au sein du chorion et sont constituées de cellules caliciformes.

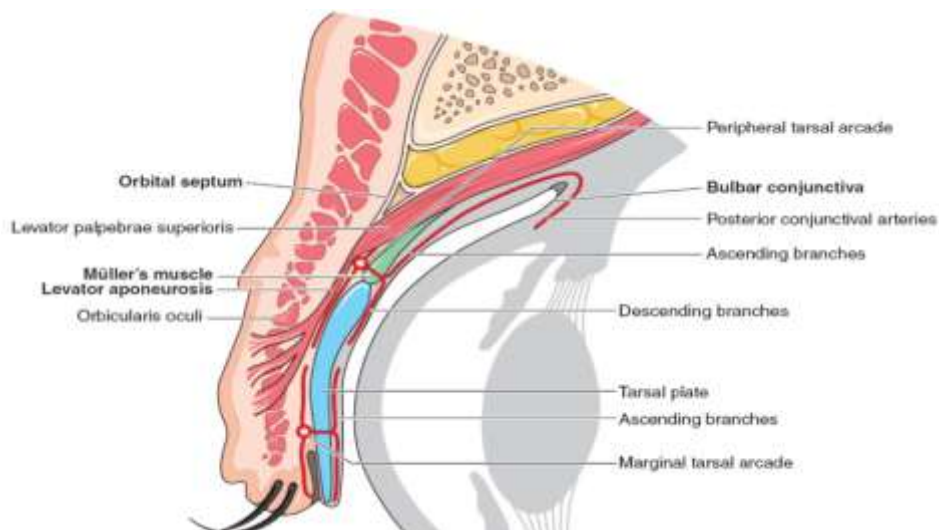
**3. Vascularisation (10) (14):**

L'apport vasculaire de la conjonctive provient de sources multiples :

*La conjonctive palpébrale supérieure* est desservie par des branches qui pénètrent dans la paupière à partir de l'orbite, notamment l'artère supra-orbitaire, l'artère supratrochléaire et l'artère lacrymale.

*La conjonctive palpébrale inférieure* est principalement desservie par l'artère infra-orbitaire. L'apport vasculaire de la conjonctive bulbaire, à l'exception des 2 à 3 mm entourant le limbe, provient des arcades vasculaires situées à l'intérieur des paupières. Les branches de ces arcades s'enroulent autour des culs-de-sac conjonctivaux et se dirigent vers la conjonctive bulbaire en tant qu'artères conjonctivales postérieures (Figure 10)

L'apport vasculaire pour les 2 à 3 mm de conjonctive bulbaire au limbe provient des artères ciliaires antérieures.



**Figure 10.**vascularisation artérielle de la conjonctive. La majeure partie de la conjonctive bulbaire, sauf près du limbe, est desservie par les artères conjonctivales postérieures. Ces artères naissent des arcades vasculaires des paupières et font une boucle autour des fornix pour atteindre la conjonctive bulbaire(10).

L'apport vasculaire pour les 2 à 3 mm de conjonctive bulbaire au limbe provient des artères ciliaires antérieures.

Le drainage lymphatique de la conjonctive se drainent vers les ganglions lymphatiques régionaux. Les lymphatiques des deux tiers latéraux de la paupière supérieure et du tiers latéral de la paupière inférieure se drainent vers les ganglions pré auriculaires et accessoirement vers les ganglions rétro auriculaires et parotidiens profonds. Le drainage du tiers médian de la paupière supérieure et des deux tiers médians de la paupière inférieure se fait vers les ganglions sous-mandibulaires et les ganglions parotidiens profonds.

#### 4. Innervation (8)(10) :

##### 4.1. Sensitif

La conjonctive palpébrale supérieure et la conjonctive bulbaire reçoivent une innervation sensorielle par des branches de la division ophtalmique du nerf trijumeau, y compris les nerfs nasociliaire, lacrymal et frontal.

La conjonctive palpébrale inférieure est desservie par des branches de la division maxillaire (V2) du nerf trijumeau, via sa branche infra-orbitaire.

##### 4.2. Sympathique et parasymphatique

Les fibres **sympathiques** sont dérivées du plexus carotidien, via les branches vasculaires de l'artère ophtalmique. Ces fibres autonomes desservent principalement le système vasculaire.

L'innervation **parasymphatique** est représentée par des fibres amyéliniques issues du nerf facial et se terminant dans les parois vasculaires, notamment au limbe.

## **B. Anatomie de la corne**

### **1. Anatomie descriptive de la corne**

La cornée constitue le premier dioptré du globe oculaire ; en contact permanent avec l'environnement extérieur via le film lacrymal ; cette cornée présente une triple caractéristique tissulaire : tissu transparent, avasculaire et richement innervé.

La surface cornéenne antérieure est convexe et asphérique, elle est transversalement ovale en raison de la sclérialisation supérieure et inférieure.

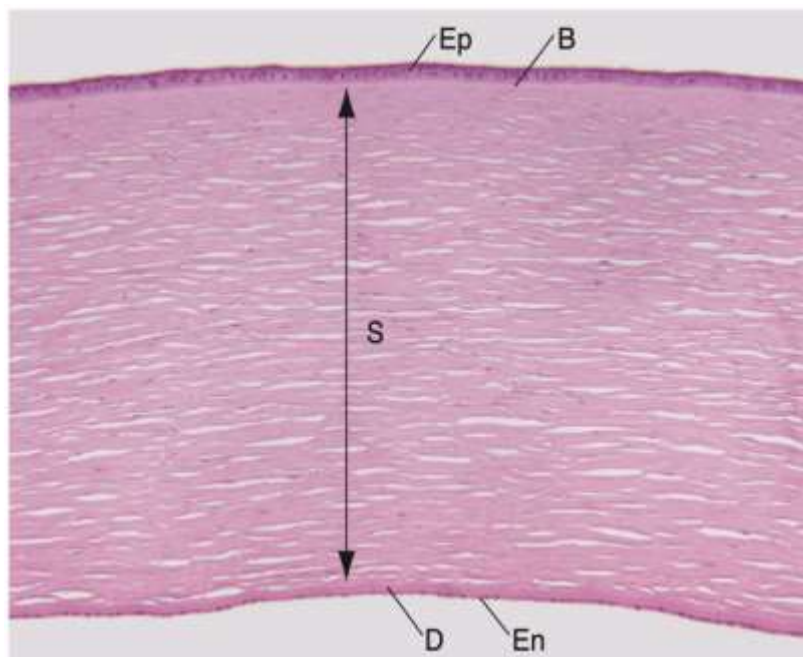
La cornée humaine adulte mesure 11 à 12 mm horizontalement et 9 à 11 mm verticalement. Son épaisseur est d'environ 0,5 mm au centre, et augmente progressivement vers la périphérie, où elle atteint environ 0,7 mm.

La courbure de la surface cornéenne n'est pas constante, elle est maximale au centre et minimale à la périphérie. Le rayon de courbure est compris entre 7,5 et 8,0 mm dans la zone optique centrale de 3 mm de la cornée, où la surface est presque sphérique. (15)

Le film lacrymal sert donc non seulement de lubrifiant et de source d'oxygène et de nutriments pour l'épithélium cornéen, mais aussi de source de facteurs régulateurs nécessaires à la maintenance et à la réparation de l'épithélium. Ce film lacrymal constitue, également, un élément réfractif majeur de l'œil, en raison de la différence d'indice de réfraction de l'air et de celui du film lacrymal.

Le pouvoir de réfraction de la cornée est de 40 à 44 dioptries, ce qui représente environ les deux tiers du pouvoir de réfraction total de l'œil.

Histologiquement la cornée est divisée en six couches successives : l'épithélium superficiel, la membrane de Bowman, le stroma, la couche de Dua ; la membrane de Descemet et l'endothélium (Figure 11).



**Figure 11.** Coupe histologique montrant les 5 couches de la cornée (épaisseur indiquée entre parenthèses) : épithélium (40–50  $\mu\text{m}$ ), couche de Bowman (8–15  $\mu\text{m}$ ), stroma (470–500  $\mu\text{m}$ ), membrane de Descemet (10–12  $\mu\text{m}$ ) et endothélium (4–6  $\mu\text{m}$ ).  
(15)

## 2. Anatomie microscopique de la cornée

### 2.1. L'épithélium cornéen

La surface antérieure de la cornée est recouverte d'un épithélium squameux stratifié lipophile, non kératinisé, composé de 4 à 6 couches cellulaires et d'une épaisseur de 40 à 50  $\mu\text{m}$  soit 10% de l'épaisseur totale de la cornée.

Les cellules basales ont une largeur de 12  $\mu\text{m}$  et une densité d'environ 6000 cellules/ $\text{mm}^2$ . Elles sont attachées à la lame basale sous-jacente par des hémidesmosomes.

La couche des cellules basales est recouverte de 2 ou 3 couches de cellules polygonales "en aile"; au niveau de la surface de ces couches se trouvent 1 à 2 couches de cellules épithéliales cornéennes "de surface", extrêmement fines (30  $\mu\text{m}$ ) et attachées les unes aux autres par des jonctions serrées.

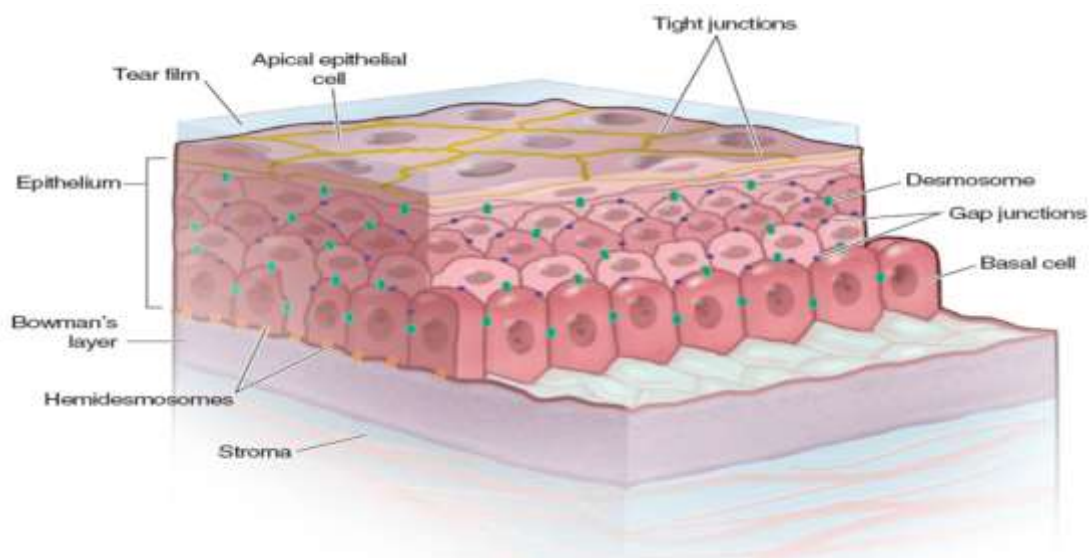
Les jonctions serrées permettent aux cellules épithéliales de surface d'agir comme

une barrière à la diffusion. (Figure 12)

Les microvillosités rendent les membranes apicales des cellules de surface très irrégulières ; cependant, le film lacrymal précornéen rend les surfaces optiquement lisses.

Bien que les cellules épithéliales plus profondes soient fermement attachées les unes aux autres par les desmosomes, elles migrent continuellement de la région basale vers le film lacrymal, dans lequel elles desquament. Elles migrent également de façon centripète depuis leur source de cellules souches au limbe.

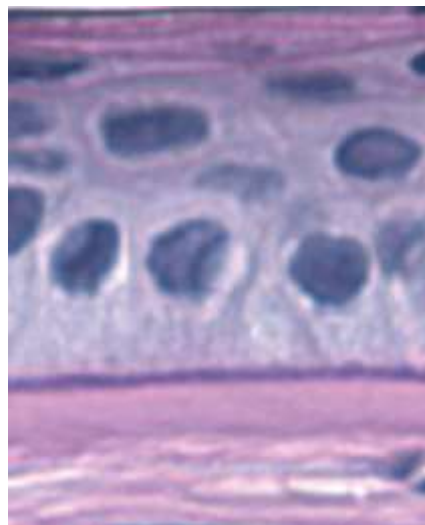
La division des cellules souches à cycle lent donne naissance à des cellules filles , dont la division sert à maintenir l'épithélium cornéen (16).



**Figure 12.** Distribution des jonctions intercellulaires dans l'épithélium cornéen. Les lignes jaunes correspondent aux jonctions serrées joignant toute la circonférence des cellules squameuses de surface. Les points bleus correspondent aux jonctions gap et les ovales verts aux desmosomes. Les ovales orange situés le long de la surface basale de l'épithélium correspondent aux hémidesmosomes qui fixent la couche basale de l'épithélium à la membrane basale et à la couche de Bowman et la traversent (10).

## **2.2. La membrane de Bowman (15) :**

C'est une couche résistante constituée de fibrilles de collagène dispersées de façon aléatoire. Il s'agit d'une région modifiée du stroma antérieur qui a une épaisseur de 8 à 15  $\mu\text{m}$ . représente 2 % de l'épaisseur de la cornée ; Contrairement à la membrane de Descemet, elle n'est pas restaurée après une blessure mais est remplacée par du tissu cicatriciel (figure 13).



**Figure 13.** La couche de Bowman apparaît comme une couche homogène entre la lame basale de l'épithélium cornéen, plus fine et plus foncée, et les lamelles antérieures du stroma cornéen (10)

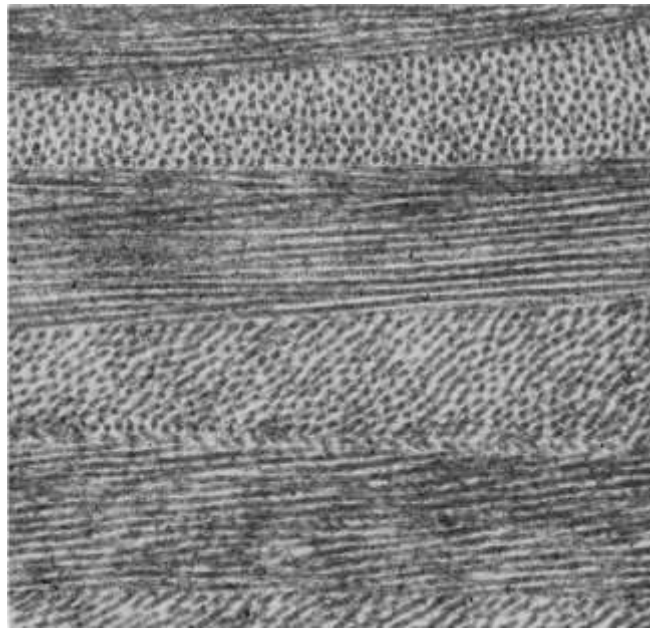
## **2.3. Le stroma cornéen**

Le stroma constitue la plus grande partie, plus de 90 %, de l'épaisseur de la cornée.

La cornée compte environ 2,4 millions de kératocytes, qui occupent environ 5 % du volume stromal. Ils possèdent des structures d'attachement, communiquent par des jonctions à trous et présentent des fenestrations inhabituelles dans leurs membranes plasmiques. Leur profil plat et leur répartition uniforme dans le plan coronal assurent une perturbation minimale de la transmission de la lumière (17).



Chaque couche du stroma est appelée lamelle. Les fibrilles de collagène à l'intérieur des lamelles adjacentes sont orientées à 90° par rapport aux couches adjacentes suivantes expliquant sa résistance physique et la stabilité de sa forme (figure14)



**Figure 14.**Ultrastructure du stroma cornéen montrant l'orientation des fibrilles de collagène au sein des lamelles. Grossissement 20K(10).

La disposition uniforme et le renouvellement lent et continu (production et dégradation) des fibrilles de collagène dans le stroma sont essentiels à la transparence de la cornée.

Les lamelles présentes des fibrilles de collagène hétérotypique de type I / V, de structures microfibrillaires de collagène de type VI, du collagènes FACIT (XII et XIV) et d'autres collagènes non fibrillaires.

Les protéoglycanes (principalement la décorine, le lumican,) sont présents et ancrent les glycosaminoglycanes (10).

#### **2.4. La couche de Dua**

C'est une couche récemment découverte et décrite par Dua et al; comme une couche bien définie, acellulaire s'interposant entre la membrane de Descemet et le stroma.

Elle est très fine à l'ordre de  $15\mu\text{m}$  d'épaisseur. Constituée de 5 à 8 fines lamelles de collagène structurés en bandes à disposition longitudinale, transverse ainsi qu'oblique (18).

#### **2.5. La membrane de Descemet**

La membrane de Descemet est une véritable membrane basale, et son épaisseur augmente avec l'âge (figure 13). À la naissance, la membrane de Descemet a une épaisseur de  $3-4\mu\text{m}$ , qui passe à  $10-12\mu\text{m}$  à l'âge adulte.

Elle est composée d'une zone antérieure bandée qui se développe in utero ( $4,6 \pm 0,4\mu\text{m}$  d'épaisseur) et d'une zone postérieure non bandée qui est déposée par l'endothélium cornéen tout au long de la vie (la moyenne chez l'adulte est de  $11,8 \pm 0,4\mu\text{m}$ , augmentant d'environ  $0,1\mu\text{m}/\text{an}$ ). Ces zones fournissent un enregistrement historique de la fonction synthétique de l'endothélium. Comme les autres lames basales, la membrane de Descemet est riche en collagène de type IV(15).

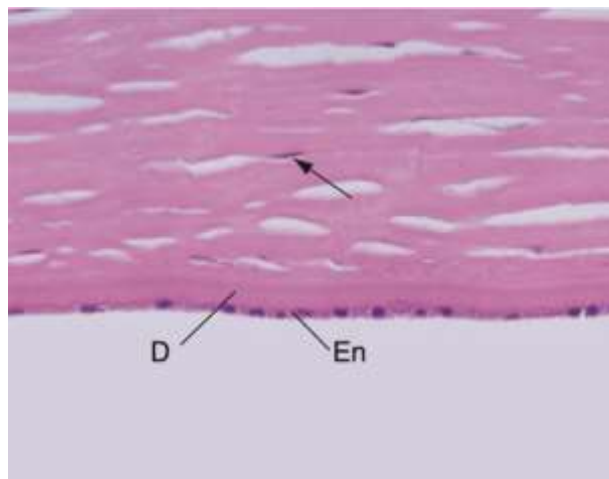
#### **2.6. L'endothélium**

Une seule couche de cellules endothéliales cornéennes recouvre la surface postérieure de la membrane de Descemet selon un motif en mosaïque bien agencée (Figure15).

Ces cellules mesurent uniformément  $5\mu\text{m}$  d'épaisseur et  $20\mu\text{m}$  de largeur et sont de forme polygonale (le plus souvent hexagonale). Chez les jeunes adultes, la densité cellulaire est d'environ  $3500\text{ cellules}/\text{mm}^2$ . Les cellules endothéliales de la cornée contiennent un gros noyau et des organites cytoplasmiques abondants,

notamment des mitochondries, un réticulum endoplasmique, des ribosomes libres et un appareil de Golgi , ce qui suggère qu'elles sont métaboliquement actives.

Les cellules endothéliales s'interdigitent et contiennent divers complexes de jonction, notamment la zonula occludens, la macula occludens et la macula adherens. La couche de cellules endothéliales interconnectées constitue une barrière étanche à l'humeur aqueuse. Cependant, il existe des jonctions lacunaires permettant le transfert de petites molécules et d'électrolytes entre les cellules endothéliales. Son intégrité est primordiale pour maintenir la transparence de la cornée (16).



**Figure 15.** Coupe histologique de la cornée postérieure. Un fort grossissement montre la membrane de Descemet (D) et l'endothélium (En). Un noyau de kératocyte (flèche) est visible dans le stroma postérieur (19).

### 3. Innervation de la cornée (20) :

La cornée est richement innervée, elle représente un des tissus les plus sensibles de l'organisme. L'innervation sensitive de la cornée dépend de la branche ophtalmique afférente du ganglion trigéminé par l'intermédiaire des nerfs ciliaires longs et courts. Ceux-ci pénètrent la sclérotique au niveau du pôle postérieur. L'innervation sympathique dépend du ganglion cervical supérieur. L'innervation parasympathique demeure incomplètement explorée

Plus récemment, la microscopie confocale in vivo (IVCM) a été utilisée avec succès comme outil de visualisation des nerfs cornéens et a considérablement amélioré notre compréhension de l'anatomie des nerfs cornéens dans les cornées humaines saines et malades.

### **3.1. Distribution et architecture de l'innervation cornéenne**

Les faisceaux nerveux pénètrent dans la cornée à la périphérie, de façon radiaire et parallèle à la surface de la cornée d'arrière en avant, à l'union de son tiers postérieur et de ces deux tiers antérieurs. Ces nerfs sont renforcés par quelques rameaux venus de l'épislère et de la conjonctive, ce sont les nerfs ciliaires antérieurs de Boucheron.

Au niveau du limbe, il existe environ 80 nerfs cornéens anastomosés entre eux par des rameaux horizontaux, qui réalisent un plexus péricornéen. Les faisceaux nerveux perdent leur périnèvre et leur gaine de myéline à environ 1 mm du limbe et se poursuivent dans la cornée, entourés uniquement par des gaines de cellules de Schwann, et ensuite se subdivisent plusieurs fois en branches latérales plus petites. L'absence de gaine de myéline sur les axones cornéens centraux est nécessaire au maintien de la transparence cornéenne.

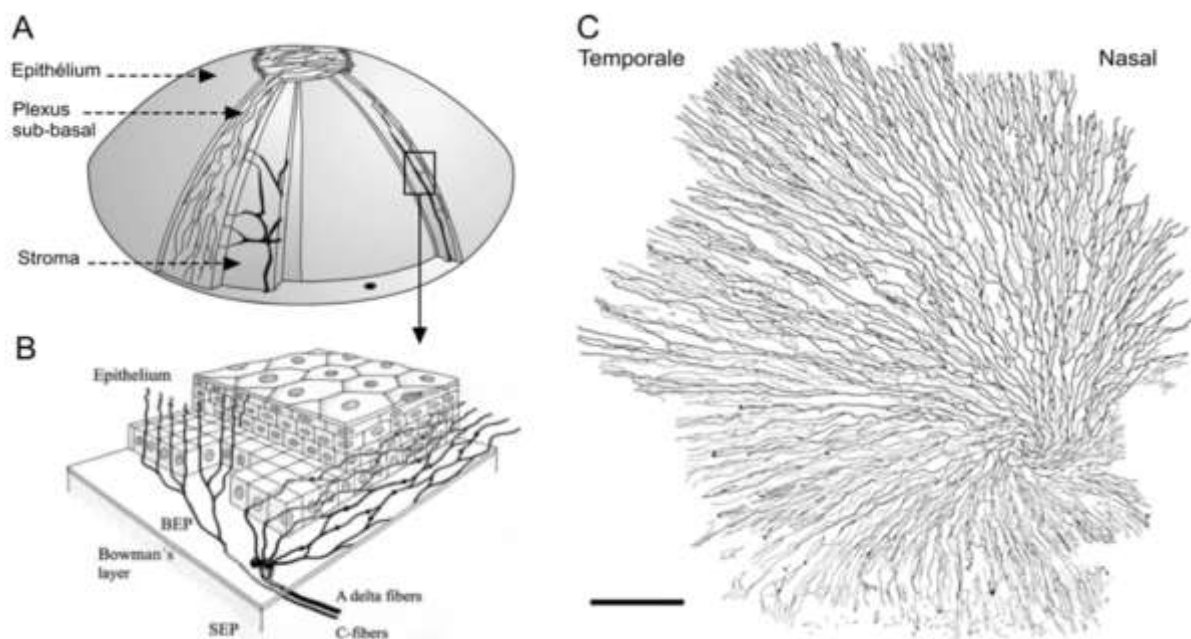
La majorité des fibres nerveuses stromales chez l'homme, sont situées dans le tiers antérieur du stroma. Cependant, dans les cornées humaines, les troncs épais des nerfs stromaux se déplacent de la périphérie vers le centre, sous le tiers antérieur du stroma.

En traversant le stroma, les faisceaux de nerfs non myélinisés de la cornée centrale contiennent un nombre variable d'axones, et sont encastrés dans une matrice extracellulaire amorphe et dense en électrons.

Les kératocytes sont souvent situés à proximité des fibres nerveuses et enveloppent parfois les fibres nerveuses adjacentes dans des extensions cytoplasmiques.

Finalement, les fibres nerveuses stromales se tournent brusquement à 90° et se dirigent vers la surface de la cornée en passant par le stroma. Les contacts physiques entre les nerfs et les kératocytes sont observés plus fréquemment dans les cornées des patients atteints de kératocône que dans les cornées normales

Dans les cornées humaines, les nerfs pénètrent la couche de Bowman dans toute la cornée cornée périphérique et centrale. Après avoir pénétré la couche de Bowman, les grands faisceaux nerveux se divisent en plusieurs faisceaux plus petits. Chaque petit faisceau nerveux tourne alors brusquement une fois de plus à 90° et continue parallèlement à la surface de la cornée, entre la couche de Bowman et la couche basale des cellules épithéliales, sous forme de faisceau épithéliale(21). (figure 16)



**Figure 16. Innervation de la cornée humaine.**

(A) Représentation schématique de l'innervation cornéenne dans les différentes couches tissulaires de la cornée. Les larges troncs nerveux du stroma remontent progressivement vers la surface de la cornée en se divisant en fines fibres nerveuses qui se distribuent tangentiellement à la surface, formant ainsi le plexus nerveux.

Adapté de Müller et al., 2003.

(B) Schéma de l'innervation des nerfs cornéens dans l'épithélium et les structures sub-épithéliales (BEP = basal épithelial plexus ; SEP = sub-epithelial plexus). Une fois dans le plexus sub-basal, les fibres nerveuses cornéennes progressent radialement pour atteindre la surface de la cornée.

(C) Représentation en vue frontale de la densité nerveuse du plexus sub-basal de la cornée chez l'homme. D'après Stapleton et al., 2013. Barre d'échelle : 1 mm (21).

**C. Anatomie du limbe (10)(22) :**

Le limbe est, tout simplement, la jonction entre la cornée et la sclérotique. Il ne s'agit pas d'un point précis mais d'une zone de transition d'environ 1 à 2 mm de large.

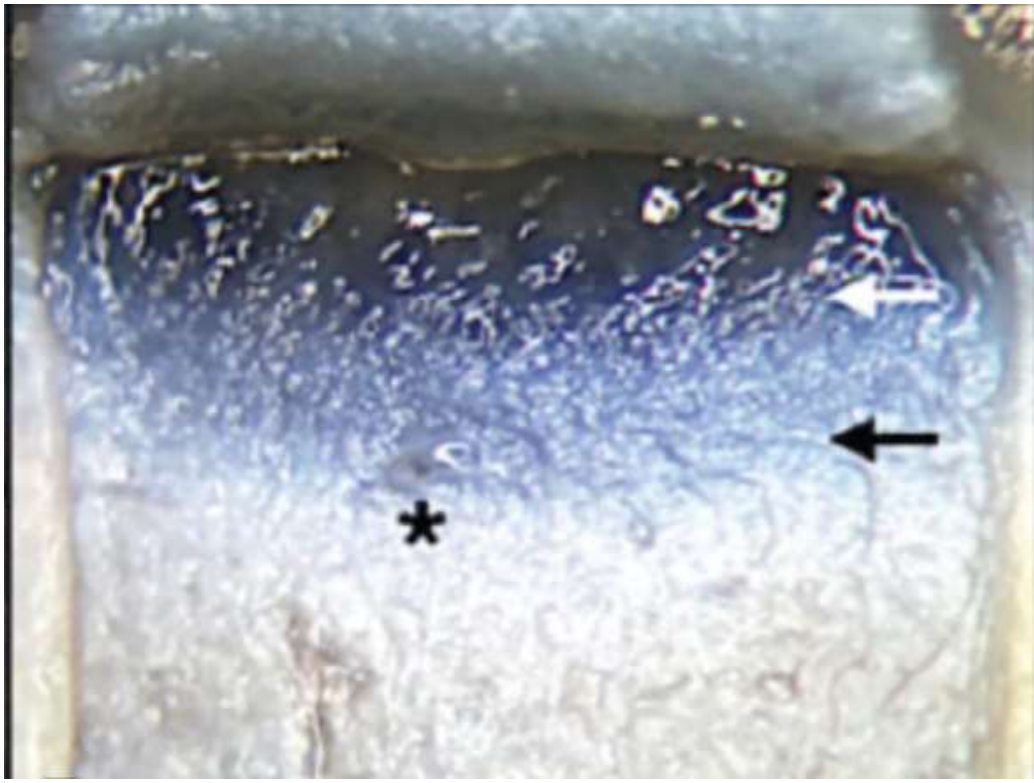
Nous définissons 3 types de limbes à savoir :

1. Le limbe chirurgical
2. Le limbe anatomique
3. Le limbe histologique

**1. LE LIMBE CHIRURGICAL**

En lampe à fente, le limbe apparaît comme un anneau bleu-gris qui constitue un repère anatomique important et constant. Ce repère est plus large en haut qu'en bas, il correspond à la limite antérieure du réseau trabéculaire au bord périphérique de la membrane de Descemet de la cornée correspondant à la ligne de Schwalbe.

Tout aussi important, l'endroit où la zone de transition bleu-gris fait place à une sclérotique blanche à son bord postérieur correspond à la limite postérieure du canal de Schlemm au niveau de l'éperon scléral (figure 17)



**Figure 17.** Limbe chirurgical de l'œil humain vu sous un lambeau scléral d'épaisseur variable.

La flèche noire indique le bord postérieur du limbe chirurgical correspondant à l'éperon scléral. L'astérisque est situé juste en dessous d'une goutte d'humeur aqueuse s'échappant d'un canal collecteur externe menant aux vaisseaux épiscléraux à partir du canal de Schlemm.



## 2. LIMBE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Le limbe anatomique délimite des frontières plus strictement définies. La limite antérieure est une ligne imaginaire tracée du bord périphérique de la couche de Bowman de la cornée au bord périphérique de la membrane de Descemet nommée de ligne de Schwalbe

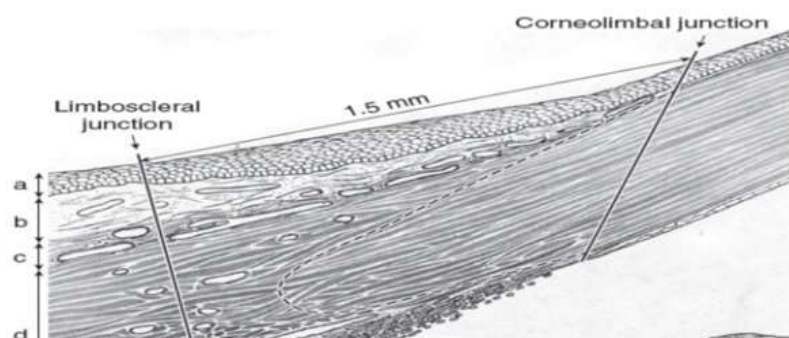
Alors que son bord postérieur est une ligne tracée perpendiculairement passant par l'éperon sclérotique. (figure 18)

Cette zone de transition beaucoup plus large place le maillage trabéculaire et la principale voie d'écoulement d'humeur aqueuse au niveau du limbe.

## 3. LIMBE HISTOLOGIQUE et HISTOLOGIE DU LIMBE

Le limbe constitue une zone complexe de transition entre la cornée et les différentes couches de tissus avec lesquelles la cornée est reliée à sa périphérie (figure 14).

En commençant par la surface, les tissus qui recouvrent la sclère comprennent l'épithélium conjonctival limbique, qui abrite les cellules souches nécessaires au renouvellement de l'épithélium cornéen.

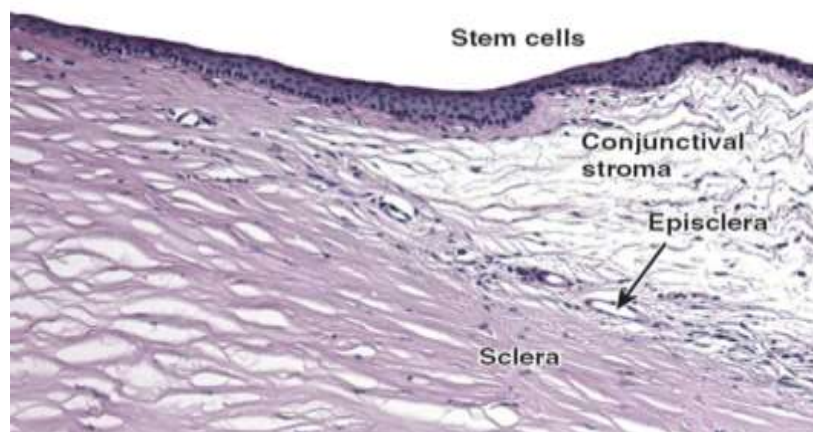


**Figure 18.** Dessin d'une section méridionale de la région limbique montrant l'histologie du limbe (a) l'épithélium conjonctival, (b) le stroma conjonctival, (c) la capsule de Tenon et l'épiscière, (d) la sclère, (e) le faisceau longitudinal du muscle ciliaire, et (f) les faisceaux radiaux et circulaires du muscle ciliaire (23).

Sous l'épithélium limbique se trouvent, dans l'ordre, le stroma conjonctival, la capsule de Tenon et l'épiscière, y compris ses couches superficielle et profonde de vaisseaux (Figure 19)

Des crêtes vascularisées anatomiquement distinctes, appelées palissades de Vogt, sont également présentes au niveau du limbe.

Les fibres collagènes du biseau scléral sont orientées en faisceaux circulaires. Dans la rainure sclérale, nous rencontrons plutôt des fibres superposées. Au niveau du septum scléral, la densité fibrillaire augmente pour former l'éperon scléral



**Figure 19.**microscopie optique du limbe montrant des épaissements focaux de l'épithélium conjonctival où se trouve la population de cellules souches cornéennes. Le stroma conjonctival, les vaisseaux épiscléraux et la sclérotique sont également représentés (10).

#### **4. Vascularisation du limbe**

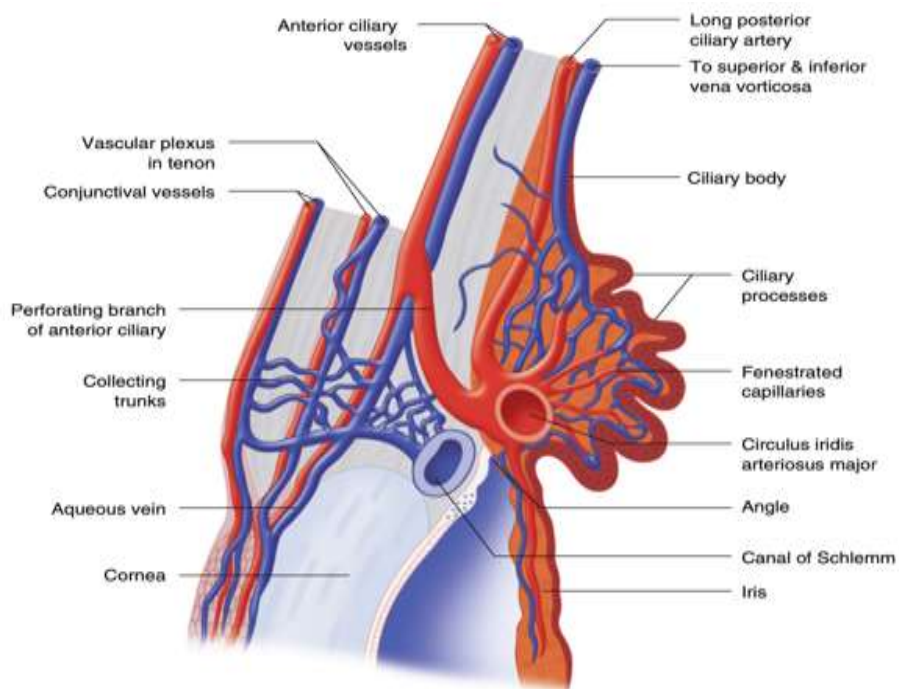
Le système vasculaire du limbe alimente la cornée périphérique, la conjonctive, l'épiscière, la sclère limbique et l'uvée périphérique.

L'apport artériel provient des artères ciliaires antérieures qui s'étendent à partir des muscles droits. La zone limbique externe est principalement desservie par des branches artériolaires directes de ces artères.

De multiples artérioles terminales alimentent la cornée périphérique avec des branches droites qui passent dans les pallisades de Vogt à la jonction de la conjonctive et de l'épithélium cornéen pour pénétrer dans la cornée périphérique (Figure 20).

Les veinules de la cornée et de la conjonctive périphériques se mêlent à celles de l'épiscière et de la capsule de Tenon et se drainent postérieurement dans le système veineux orbitaire. Un plexus scléral profond et un plexus intrascléral de veines drainent à leur tour les structures limbiques internes et la sclérotique, dans les veines épisclérales. Les canaux collecteurs aqueux qui drainent le canal de Schlemm se confondent parfois avec les veines sclérales profondes, tandis que d'autres traversent directement la sclère, visibles dans l'épiscière sous forme de veines aqueuses (d'Ascher) (22).

Le drainage lymphatique décrit par Teischmann forme un réseau conjonctival, le *circulus lymphaticus* péricornéen. Les vaisseaux lymphatiques se drainent vers les ganglions parotidiens via le système préauriculaire et sous-angulomaxillaire (24) .



**Figure 20.**schéma représentatif de la vascularisation du segment antérieur : le Réseau vasculaire de la région limbique : artériel (rouge) et veineux (bleu). La vascularisation est terminale au niveau du stroma limbique et il existe des connexions entre les réseaux superficiel et profond(25) .

### 5. Innervation du limbe

Elle est assurée par les nerfs ciliaires longs postérieurs. En superficie, ils forment au limbe un plexus péricornéen, d'où naissent des rameaux sensitifs limbiques et les nerfs intracornéens par l'intermédiaire de 16 troncs nerveux principaux. En profondeur, le plexus nerveux ciliaire, dans la couche supraciliaire de la pars plana, innerve la région de l'angle iridocornéen. Il comporte des fibres motrices, vasomotrices, sensibles et proprioceptives. Les fibres nerveuses myélinisées et amyéliniques se retrouvent dans toute la zone angulaire, jusqu'au trabéculum et dans le muscle ciliaire, et jouent un rôle dans l'excrétion de l'humeur aqueuse(24) .

## **D. Anatomie de la paupière adapte à la surface oculaire**

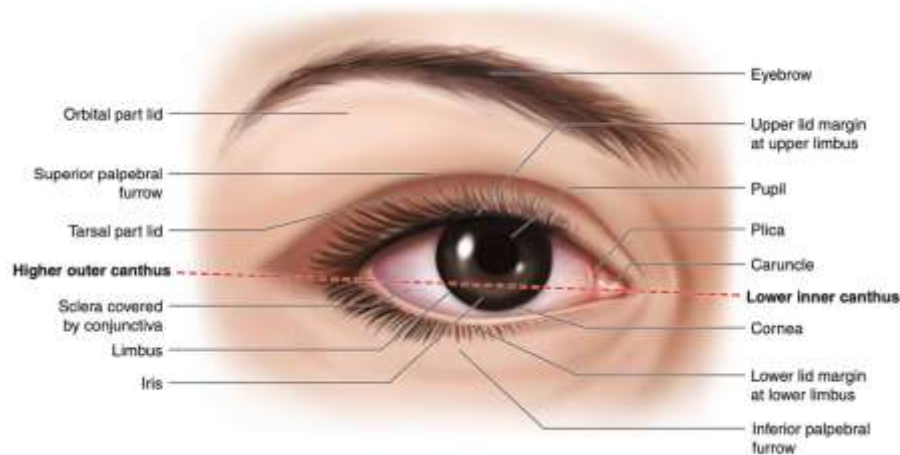
Dans ce chapitre, nous allons traiter l'anatomie des paupières dans leur contribution à la physiologie de la surface oculaire, notamment dans la fabrication, la sécrétion, l'étalement et l'excrétion du film lacrymal.

La pompe lacrymale est un système actif, dont le bon fonctionnement est conditionné par la bonne position et ouverture des points lacrymaux, la faible profondeur du lac lacrymal et la perméabilité des voies lacrymales excrétrices.

La fente palpébrale normale est oblique en haut et en dehors, cette obliquité dite « mongoloïde » favorise le drainage physiologique des larmes. À l'état normal, la paupière supérieure recouvre le limbe supérieur de 1 à 2 mm et la paupière inférieure affleure le limbe inférieur. Chaque paupière est constituée par huit plans formant deux lamelles chirurgicales constituées chacune par quatre plans.

Anatomiquement, chaque paupière peut être divisée en deux parties : une partie tarsale débutant au niveau du bord libre et s'étendant jusqu'au sillon palpébral, assez rigide et comportant une charpente fibreuse formée par le tarse et les ligaments palpébraux ; une partie septale s'étendant du sillon palpébral à la limite périphérique de la paupière correspondante. Dans cette portion septale se trouvent des muscles rétracteurs et des muscles lisses qui n'existent pas ou peu au niveau de la portion tarsale (26)(8).

Les principaux repères anatomiques des paupières sont illustrés ci-dessous (figure 21)



**Figure 21.** Principaux repères anatomiques des paupières et de la partie visible de l'œil (25).

### 1. Anatomie du bord libre

Le bord libre des paupières constitue la limite entre les parties muqueuse (conjonctivale) et malpighienne (cutanée) des paupières. D'une largeur de 2 mm et 30 mm de longueur, il est constitué en avant par les cils sauf au niveau du sixième de sa portion médiale et en arrière où il présente les orifices des glandes de Meibomius. Entre les deux se trouve la ligne grise, repère chirurgical du clivage entre les lamelles antérieures et postérieures

La ligne grise correspond également histologiquement à la partie la plus superficielle de l'orbiculaire, appelée muscle de Riolan (27).

Le bord libre agit comme un barrage statique, puisque le bord interne de la paupière limite le ménisque lacrymal et empêche ainsi la perte potentielle de larmes de la surface oculaire par débordement sur le bord antérieur de la paupière et guide le flux de larmes le long du bord de la paupière vers le point lacrymal ; distribue les larmes d'une manière comparable à celle d'un essuie-glace, car à chaque clignement, le mouvement du bord de la paupière garantit la fine expansion nécessaire du film lacrymal afin de former une interface tissu-air fine et optiquement parfaite (28).

## **2. Anatomie de la lamelle antérieure ou cutané-musculaire**

La peau de la paupière est l'une des plus fines du corps, sans graisse sous-cutanée, avec juste un tissu conjonctif lâche entre la peau de la paupière et l'orbiculaire. L'épaisseur de la peau des paupières est inférieure à 1 mm. Le mouvement dynamique constant de la peau fine des paupières contribue à la laxité de la peau des paupières liée à l'âge.

Le muscle orbiculaire, sous le peau, est subdivisé en trois faisceaux concentriques :

1. Prétarsal au contact du bord libre
2. Préseptal au delà du pli palpébral
3. Orbitaire pour la partie la plus périphérique.

En paupière supérieure, les fibres terminales de l'aponévrose du releveur s'insèrent directement dans le tissu musculaire de l'orbiculaire, jusqu'à la région du pli palpébral supérieur, et assurent ainsi un mouvement «harmonieux et synchrone » de la paupière supérieure(29).

## **3. Anatomie de la lamelle postérieure tarso-conjonctivale**

### **3.1. TARSE**

Le tarse constitue la partie solide des paupières, il assure ainsi la stabilité palpébrale et la protection du globe oculaire.

La plaque tarsienne est un tissu conjonctif ferme et dense, d'une épaisseur de 1 mm, mesurant 10-12 mm verticalement dans la paupière supérieure et 4 mm dans la paupière inférieure. Il contient les glandes de Meibomus. Le tarse est attaché de façon rigide au périoste en dedans et en dehors.

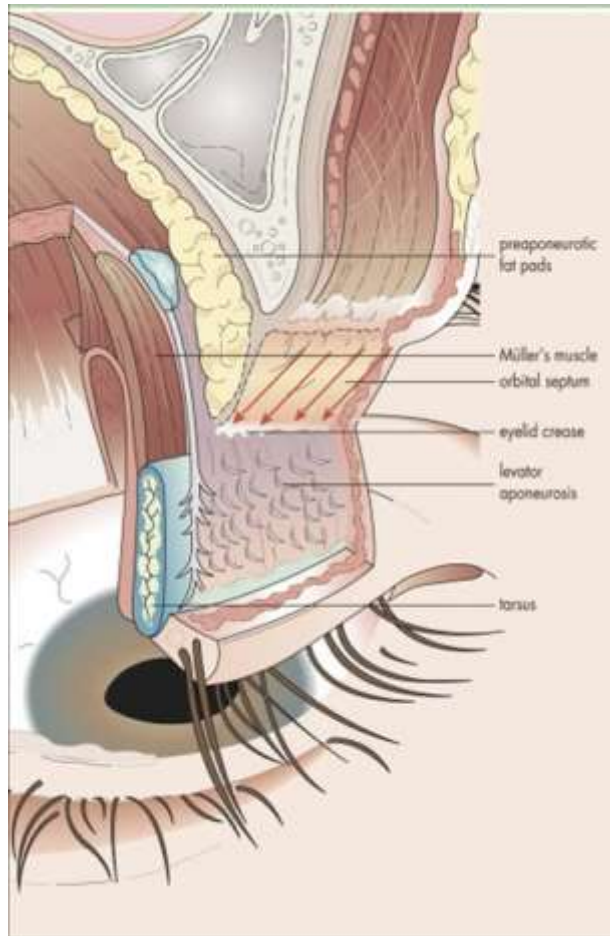
En avant, il est séparé de l'aponévrose du releveur par un espace lâche qui constitue l'espace de dissection naturel entre lamelles antérieures et postérieures (figure22).

Le tarse contient également des fibres élastiques, réparties principalement le long des attaches avec la conjonctive et autour des glandes de Meibomius. La présence de ces fibres élastiques explique la capacité du tarse à se déformer et à reprendre sa forme lors des mouvements verticaux de la paupière. Les fibres élastiques entourant les glandes de Meibomius sont également impliquées dans la sécrétion active du meibum (29).

### 3.2. CONJONCTIVE

La conjonctive palpébrale est une membrane transparente et vascularisée, constituée d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé qui tapisse la surface interne des paupières; ayant été détaillé dans le chapitre précédent, elle est constituée d'un épithélium muqueux. Elle contient des cellules caliciformes, responsables de la sécrétion de la phase muqueuse des larmes, et des cellules de l'immunité formant le tissu lymphoïde associées muqueuses (*mucosa-associated lymphoid tissue* [MALT]). Elle est solidaire du tarse, duquel elle est inséparable chirurgicalement.





**Figure 22.**vue schématique des différents plans de la paupière supérieure (30).

#### 4. Anatomie des canthi (8)

Les extrémités de la paupière se rejoignent latéralement pour former le canthus externe et médialement pour former le canthus interne (figure23).

Lorsque les yeux sont largement ouverts, le canthus externe mesure environ 60° et se trouve à environ 5 -7 mm du bord de l'orbite. Il se situe à un niveau légèrement supérieur à celui du cantus interne (25).

##### 4.1. Canthus externe

Le canthus externe est le plus solide, pour des raisons anatomiques. Le ligament canthal externe, bande nacré facile à disséquer, s'insère sur un petit tubercule osseux (le tubercule de Whitnall) qui donne également insertion au septum orbitaire et à

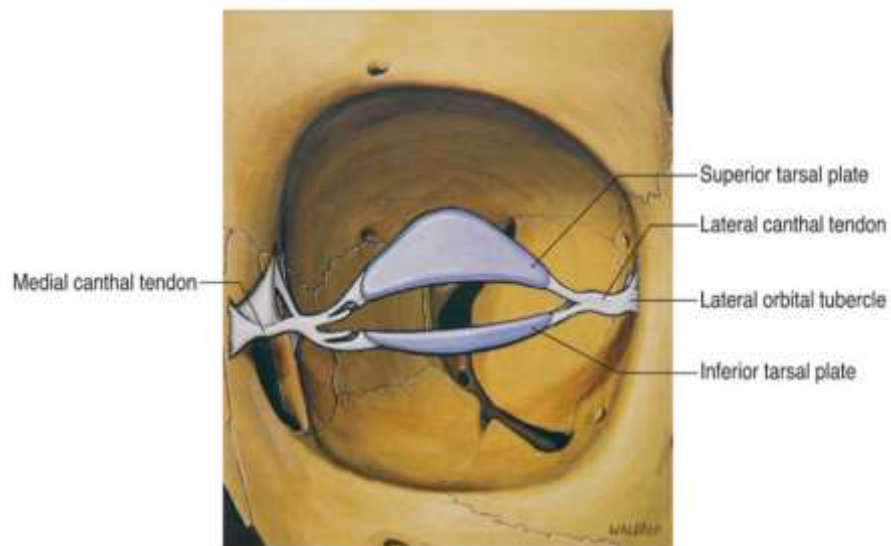
l'aileron latéral du releveur. Le cul-de-sac conjonctival externe est maintenu profond par l'expansion conjonctivale du droit externe.

Le fascia profond de l'orbiculaire est attaché au périoste de l'orbite par un ligament. Cette attache est plus développée au niveau du rebord inféro-externe et participe également aux connexions entre le tarse et le rebord orbitaire externe. Ce ligament fusionne latéralement avec le SMAS (*superficial musculoaponeurotic system*) et rejoint en particulier l'aponévrose temporale. Chez le sujet âgé, ce ligament se relâche et l'orbiculaire préseptal, libre de ses attaches, arrive à migrer en pré tarsal, réalisant ainsi l'entropion spasmodique.

#### **4.2. CANTHUS INTERNE**

Il est composé d'une partie fibreuse et d'une partie musculaire. La partie fibreuse s'insère en médial en avant de la crête lacrymale antérieure sur le maxillaire et en latéral sur le tarse supérieur et inférieur.

La partie musculaire est composée des attaches des muscles orbiculaires pré tarsaux et préseptaux. Chacun de ces muscles possède une insertion profonde sur la crête lacrymale postérieure et une superficielle se fondant avec la partie fibreuse, encadrant ainsi le sac lacrymal. Le muscle de Duverney correspond au faisceau profond du muscle pré tarsal.



**Figure 23.**Plaques tarsiennes et tendons suspenseurs de la paupière (31).

## 5. Anatomie des voies lacrymales hautes

### 5.1. Anatomie des voies de drainages hautes

Les points lacrymaux mesurent de 0,3 mm de diamètre, s'ouvrant dans les canalicules lacrymaux. Le point lacrymal supérieur est légèrement plus en dedans (environ 0,5 mm) que le point lacrymal inférieur. Ce méat lacrymal est ovalaire, limité par un anneau fibroélastique avasculaire, plaqué sur le globe oculaire. Ils assurent l'effet de ventouse à chaque clignement. Leur bon fonctionnement implique leur ouverture et leur orientation correcte en direction du lac lacrymal.

Les canalicules constituent la partie proximale du système de drainage lacrymal (figure24) et sont habituellement décrits avec une partie verticale, puis une partie horizontale séparées par une petite valve. La partie horizontale présente ensuite une partie intramusculaire puis une partie extramusculaire.

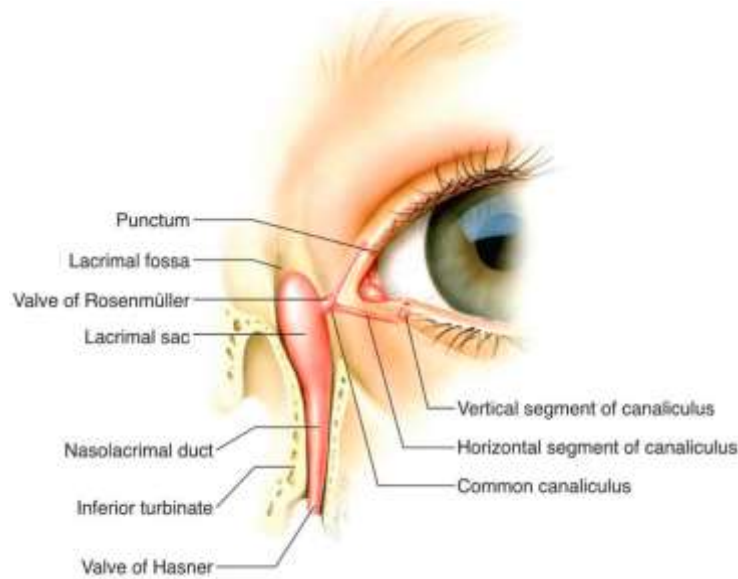
Les canalicules s'abouchent ensuite dans le sac lacrymal de façon très variable : soit directement, soit par l'intermédiaire d'un canal d'union, soit par l'intermédiaire d'un renflement (le sinus de Maier) (26) .

À l'entrée du sac est décrite une autre valve ; La valve de Rosenmüller ; il s'agit d'une structure qui empêche le reflux des larmes du sac vers les canalicules. La présence d'un pli muqueux a été détectée en microscopie électronique. Ce pli (valve de Rosenmüller) fonctionne vraisemblablement comme une valve à une voie.

Certaines études affirment que le canalicule commun se plie systématiquement de l'arrière vers l'avant derrière le tendon canthal médian avant de pénétrer dans le sac lacrymal à un angle aigu. Cette courbure, en association avec le pli de la muqueuse, joue un rôle dans le blocage du reflux (32).

Outre la perméabilité du système, le bon fonctionnement de la pompe lacrymale implique une bonne position des points lacrymaux, un lac lacrymal plat et un

clignement efficace.



**Figure 24.**Le système de drainage lacrymal. La valve de Rosenmüller a traditionnellement été décrite comme la structure qui empêche le reflux des larmes du sac vers les canalicules (33).

## 5.2. Lac lacrymal

Les larmes s'écoulent de dehors en dedans et s'accumulent dans un triangle appelé lac lacrymal, défini entre la caroncule et les deux points lacrymaux. Pour que la pompe lacrymale fonctionne, les paupières doivent être suffisamment tendues et maintenues en arrière insérées sur la crête lacrymale postérieure par le chef postérieur du tendon canthal interne.

Le lac lacrymal est la station d'épuration ou plus exactement le bassin de décantation de la voie lacrymale (8) (figure25 )



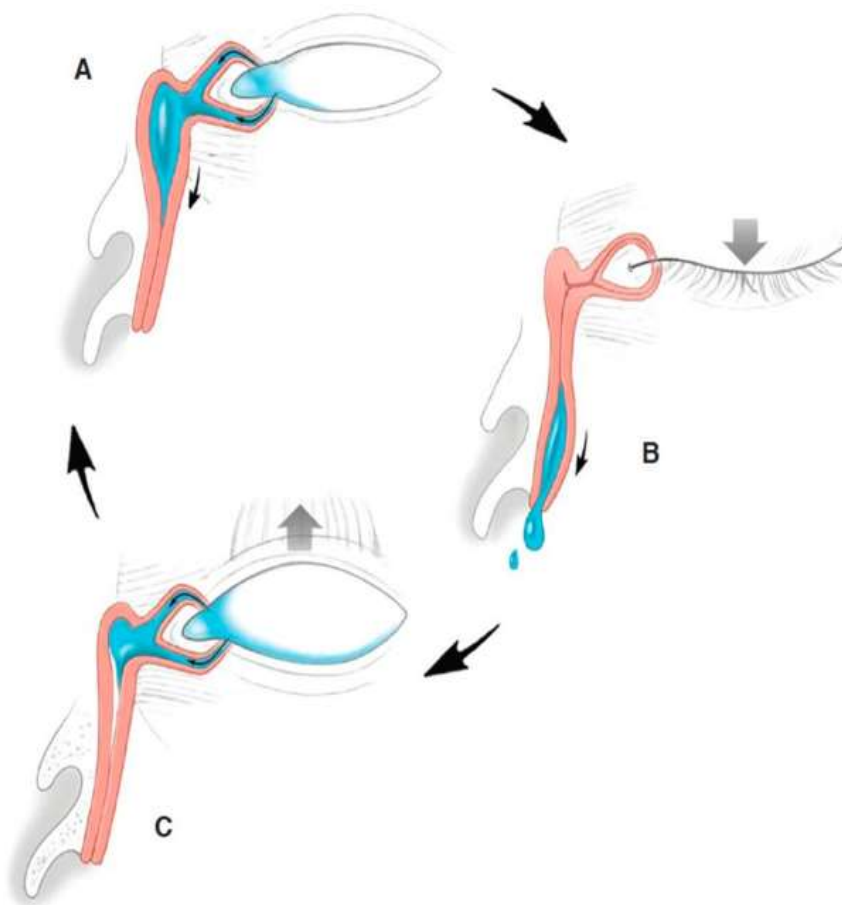
**Figure 25.** Les rivières lacrymales se jettent à l'angle interne dans le lac lacrymal. Les méats lacrymaux y aspirent le surplus de larmes (34).

### 5.3. Pompe lacrymale

À chaque clignement, les points lacrymaux sont attirés médialement dans le lac lacrymal, créant une pression positive dans le lac lacrymal et une pression négative dans la lumière canaliculaire. Il se produit ainsi un effet de ventouse qui permet une excrétion active des larmes. (Figure 26)

Le muscle responsable de la pompe lacrymale est représenté par un chef postérieur de l'orbiculaire préseptal, qui s'insère sur la crête lacrymale postérieure et passe en pont devant le diaphragme lacrymal

Outre les problèmes esthétiques, la bonne position et l'intégrité de ce muscle sont indispensables à un bon fonctionnement de la pompe lacrymale (8), ainsi un clignement insuffisant interfère avec le mécanisme physiologique de drainage de la pompe lacrymal et contribue à l'épiphora chez les patients présentant une laxité des paupières ou une parésie du septième nerf crânien (32).



**Figure 26.** Mécanisme de fonctionnement de la pompe lacrymale. A, à l'état détendu, les méats se trouvent dans le lac lacrymal et le sac lacrymal est rempli de larmes. B, Lors de la fermeture des paupières, la contraction de l'orbiculaire préseptal ferme les méats lacrymaux et les canalicules. Les fibres de l'orbiculaire préseptal, qui s'insèrent sur le sac, compriment également le sac, créant une pression positive qui propulse les larmes dans le canal. C. Avec l'ouverture de la paupière, l'orbiculaire se détend, et les méats et le sac s'ouvrent, créant une pression négative qui attire les larmes dans les canalicules et le sac lacrymal. Lorsque la paupière se ferme, le cycle se répète. (Illustration de Cat N. Burkat, MD)(32).

## **E. Anatomie et régulation du film lacrymal (16)**

### **1. Description du model anatomique du film lacrymal**

Le film lacrymal est un composite complexe dont les composants ont des origines multiples, qui comprennent la glande lacrymale, les glandes de Meibomius, les cellules à mucus et les glandes lacrymales accessoires de la surface oculaire. D'autres contributions sécrétoires proviennent de la surface oculaire, qui contient plusieurs types de tissus incorporés, tels que les glandes de Krause, Moll et Wolfring, dont la structure est très similaire à celle de la glande lacrymale principale.

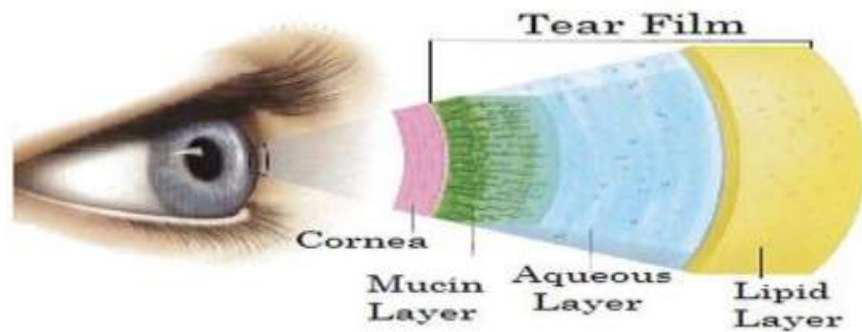
La base du film lacrymal est la membrane de surface externe des cellules épithéliales cornéennes ou conjonctivales. La membrane des cellules cornéennes comporte des microvillosités et le feuillet membranaire touchant le film lacrymal est très osmophile.

(Le volume normal de larmes est d'environ 6  $\mu\text{L}$  et la production est d'environ 1,2  $\mu\text{L}/\text{minute}$  avec un taux de renouvellement d'environ 16 % par minute.

L'épaisseur du film lacrymal constitue un sujet de controverse la mesure moyenne rapportée par plusieurs auteurs était d'environ 3–8  $\mu\text{m}$ . Alors que certains travaux se basant sur la microscopie confocale et l'interférométrie ont ; cependant ; estimé que l'épaisseur du film lacrymal était supérieure à 40  $\mu\text{m}$ . L'avènement de l'OCT a pu résoudre ce débat en déterminant une valeurs de 2 à 5.5  $\mu\text{m}$  pour le film lacrymal pré cornéen (35) .

Bien que les premières études aient séparé le film lacrymal en trois couches discernables (29) (figure 27) la rigidité structurelle a changé avec le temps, et les couches lacrymales sont considérées comme étant davantage un continuum, la couche lipidique étant la plus antérieure aux composants aqueux et muciniques..





**Figure 27.** Représentation schématique de la structure classique du film lacrymale (36).

### 1.1. La couche aqueuse

La couche intermédiaire du film lacrymal est la phase aqueuse qui est sécrétée par la glande lacrymale principale et les glandes accessoires de Krause et Wolfring.

Cette couche constitue presque l'épaisseur totale du film lacrymal, plusieurs fois plus épaisse que la fine couche lipidique superficielle. Cette couche contient deux phases une plus concentrée et une très diluée.

La couche aqueuse contient des électrolytes (sodium, potassium, calcium, magnésium, chlorure, phosphate et bicarbonate), des protéines/peptides comme les enzymes, les facteurs de croissance, les cytokines ; la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP9) marqueur important de l'inflammation et de la cicatrisation associé à la sécheresse oculaire (37), des métabolites à petits poids moléculaires comme les acides aminés, l'urée, le glucose et le lactate.

Les larmes normales contiennent 6 à 10 mg/mL de protéines totales ; déterminant principale de l'osmolarité des larmes qui se situe entre 280 et 305 mOsm/L en situation physiologique

## **1.2. Couche lipidique**

La couche lipidique du film lacrymal dérive du meibum qui s'étale sur le film lacrymal à chaque clignement, sous l'effet des forces de tension superficielle. Elle a une épaisseur moyenne de 42 nm (15–157 nm).

La couche lipidique est sécrétée par les glandes de Meibomius, situées dans les plaques tarsales des paupières supérieures et inférieures, avec une petite contribution des glandes de Moll et de Zeiss, situées dans les paupières supérieures et inférieures .

La nature complète de la couche lipidique du film lacrymal demeure inconnue, mais les observations réalisées à l'aide de diverses techniques d'interférence à différents grossissements montrent que l'épaisseur de la couche lipidique est variable sur la surface oculaire. Ce mouvement et ce continuum à partir des orifices des glandes de Meibomius, ainsi que l'observation directe des sécrétions des glandes de Meibomius sur la surface oculaire, indiquent que la couche lipidique du film lacrymal est presque entièrement dérivée des sécrétions des glandes de Meibomius (38).

L'interface aqueuse postérieure est constituée de lipides polaires : céramides, cérobroside et phospholipides. L'interface lipide–air est formée de lipides non polaires: esters de cholestérol, triglycérides et acides gras libres(39).

Elle joue un rôle important dans la stabilisation du film lacrymal et a été considéré jusqu'à récemment comme une barrière à l'évaporation des larmes.

## **1.3. Couche muqueuse**

Les surfaces apicales des épithéliums cornéens et conjonctivales possèdent des mucines transmembranaires, qui augmentent la tension d'adhésion de l'eau, facilitant ainsi la diffusion des larmes sur la surface oculaire (38).

Les mucines sont de grandes glycoprotéines de poids moléculaire élevé qui

contiennent un ou plusieurs domaines protéiques, riches en sérines et en thréonines, qui sont largement glycosylés via des attachements de O-glycanes.

Ces derniers sont classés en deux types : les mucines sécrétoires et les mucines transmembranaires. Les mucines sécrétoires sont encore subdivisées en grandes mucines gélifiantes et petites mucines solubles (ou non gélifiantes) (1).

Les mucines transmembranaires fixées aux microvillosités des cellules épithéliales s'étendent jusqu'à 500 nm (0,5 mm) dans le film lacrymal (38)

En plus des mucines sécrétées et transmembranaires, la couche muqueuse comporte des immunoglobulines, des enzymes, des sels, de l'urée, du glucose, des leucocytes et des débris cellulaires (39).

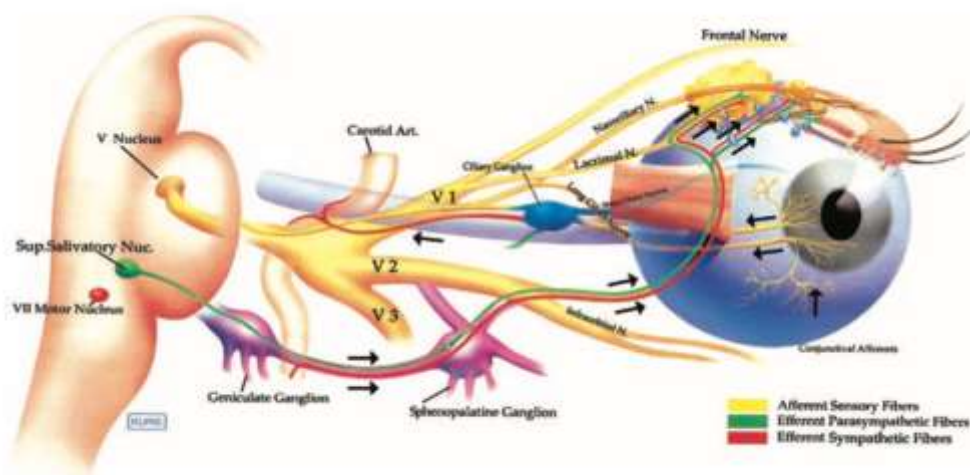
elles contribuent à la barrière épithéliale et empêchent la fixation d'agents pathogènes sur la surface oculaire en les piégeant dans la couche de mucus et en clignant des yeux, et sont présentes dans les larmes où elles maintiennent l'hydratation assurée par sa composante gélifiantes (1).

## **2. Régulation de l'unité fonctionnelle lacrymale**

Il a été suggéré récemment, que le contrôle des larmes et donc de l'activité des larmes était soumis à une régulation neuronale constante, un concept quelque peu différent de celui plus traditionnel, qui proposait que seules les larmes réflexes étaient le résultat de l'activité neuronale et que les larmes normales étaient le résultat de l'activité intrinsèque de la glande lacrymale (16).

Il existe donc un moyen de régulation homéostatique permanent de la surface oculaire, qui est illustré par le concept de l'unité fonctionnelle lacrymale (40) ( figure 28) qui a été présenté pour la première fois en 1998 dont les composants comprennent des nerfs afférents provenant de la cornée et d'autres tissus de la surface oculaire, des noyaux relais du système nerveux central et des nerfs efférents qui comprennent

l'innervation autonome sympathique et parasympathique des tissus sécréteurs dont les produits contribuent au film lacrymal. Ce mécanisme est censé fournir un niveau relativement constant de signaux neuronaux qui mesurent précisément la quantité de larmes sécrétées par la glande lacrymale principale, mais il peut également servir de médiateur pour la production de lipides par les glandes de Meibomius et la sécrétion de mucine par les cellules caliciformes.



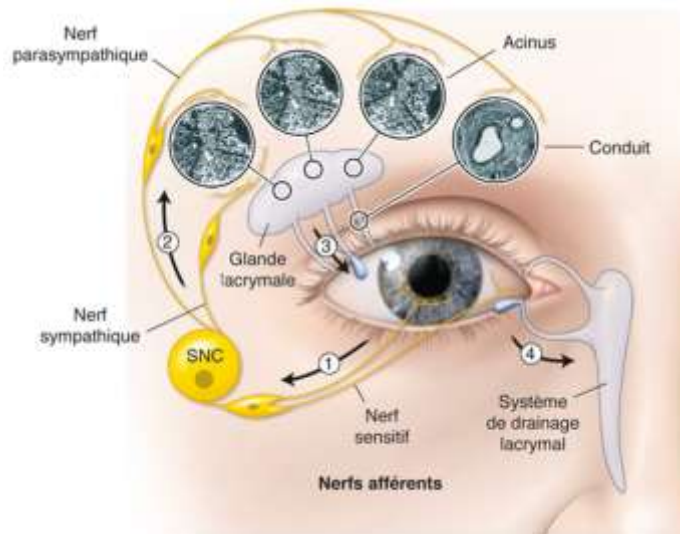
**Figure 28. Voies nerveuse reliant les composants de l'unité fonctionnelle lacrymale (40).**

La fonction normale de la glande lacrymale et de la glande de Meibomius dépend du soutien des hormones circulantes ; les androgènes assurent le soutien trophique de la glande lacrymale ainsi que la fonction de la glande de Meibomius. La perte du soutien androgénique entraîne une incapacité de la surface oculaire à répondre de manière appropriée aux défis environnementaux. Outre le maintien d'une fonction glandulaire lacrymale et meibomienne normale, les androgènes exercent également une activité anti-inflammatoire (41) .

Les œstrogènes pourraient entraîner un dysfonctionnement meibomien avec sécheresse oculaire en agissant de façon négative sur la taille, l'activité et la production des glandes de Meibomius

## 2.1. Régulation nerveuse

La boucle lacrymale réflexe a pour rôle d'induire une production lacrymale dite réflexe suite à une stimulation cornéenne ; elle fait intervenir la glande lacrymale principale, la cornée et la conjonctive et enfin le système nerveux central (figure 29)



**Figure 29.** Boucle lacrymale réflexe, adaptée de Argueso, 2013 (41).

En cas de stimulation au niveau de la cornée, un signal est envoyé au système nerveux central par les nerfs sensitifs de la surface oculaire. Le système nerveux central déclenche alors une stimulation des nerfs sécréto-moteurs, provoquant une augmentation de la production de larmes (eau, électrolytes et protéines) par la glande lacrymale principale et de sécrétion de mucines par les cellules à mucus, associée à un clignement immédiat permettant de répandre le film lacrymal sur l'ensemble de la surface oculaire exposée(8) .

## **2.2. Régulation hormonale**

La fonction normale de la glande lacrymale et des glandes de Meibomius dépend du soutien des hormones circulantes ; les androgènes assurent le soutien trophique de la glande lacrymale ainsi que la fonction des glandes de Meibomius. La perte du soutien androgénique entraîne une incapacité de la surface oculaire à répondre de manière appropriée aux défis environnementaux Outre le maintien d'une fonction glandulaire lacrymale et meibomienne normale, les androgènes exercent également une activité anti-inflammatoire(42).

## **II. Physiopathologie de la sécheresse oculaire**

L'ancienne classification publiée en 1995 à la suite d'un « workshop » constitué d'experts internationaux ayant pour but de classier les différents types de sécheresse oculaire. Cette classification différencie globalement les syndromes secs par hyposécrétion, comme le syndrome de Gougerot-Sjögren, des syndromes secs par instabilité du film lacrymal. Cette instabilité du film lacrymal, quel qu'en soit le mécanisme, contribue à entraîner une hyperévaporation des larmes.

Ces deux grandes catégories rendent compte des syndromes secs quantitatifs et qualitatifs. Cette classification a le mérite de mettre l'accent sur l'importance de l'instabilité lacrymale et donc du phénomène qualitatif, mais elle n'explique en aucun cas comment des maladies aussi disparates peuvent entraîner des phénomènes voisins pour ne pas dire communs. Elles ne rendent pas compte non plus de la déconnexion apparente entre un facteur initial et une série de facteurs répétés, mais éventuellement des facteurs supprimés lors de la découverte et du traitement de la maladie (43) .

Une nouvelle approche physiopathologique a été rapporté par le rapport TFOS DEWS qui a confirmé que l'hyperosmolarité lacrymale, ainsi que l'instabilité lacrymale, sont les principaux facteurs de la sécheresse oculaire. Cela a permis de définir deux

sous-types principaux de syndrome sec oculaire :

1. La sécheresse oculaire évaporative, où l'hyperosmolarité des larmes est le résultat d'une évaporation excessive du film lacrymal en présence d'une fonction lacrymale normale.
2. La sécheresse par déficit en phase aqueuse, où l'hyperosmolarité résulte d'une sécrétion lacrymale réduite en présence d'un taux normal d'évaporation des larmes.

La carence en lipides du film lacrymal qui accompagne le dysfonctionnement meibomien est citée comme une cause typique de la sécheresse évaporative et la réduction de la sécrétion lacrymale due aux lésions des glandes lacrymales dans la sécheresse oculaire liée à l'âge fournit un exemple typique de sécheresse par déficit en phase aqueuse.

Il a été reconnu que ces sous-types de sécheresse oculaire peuvent coexister. D'autres formes de sécheresse dites hybrides peuvent s'établir, dans lesquelles une maladie organique d'un type peut être associée à une forme fonctionnelle de sécheresse d'un autre type. En outre, nous pouvons observer que dans toute forme de sécheresse oculaire, une fois que la rupture des larmes se produit dans l'intervalle de clignement, une composante évaporative supplémentaire est ajoutée à l'œil sec, quelle que soit la cause initiale. Une conséquence de ceci est qu'un œil sec qui est initié par un manque de larmes devient une sécheresse par un mécanisme combiné à la fois par déficit en phase aqueuse et évaporative en évoluant.

Ce sous-comité recommande que les termes d'œil sec évaporatif et par déficit en phase aqueuse soient conservés pour décrire la base initiale d'un œil sec. Lors de la progression, toute forme de sécheresse oculaire peut prendre des caractéristiques évaporatives supplémentaires.

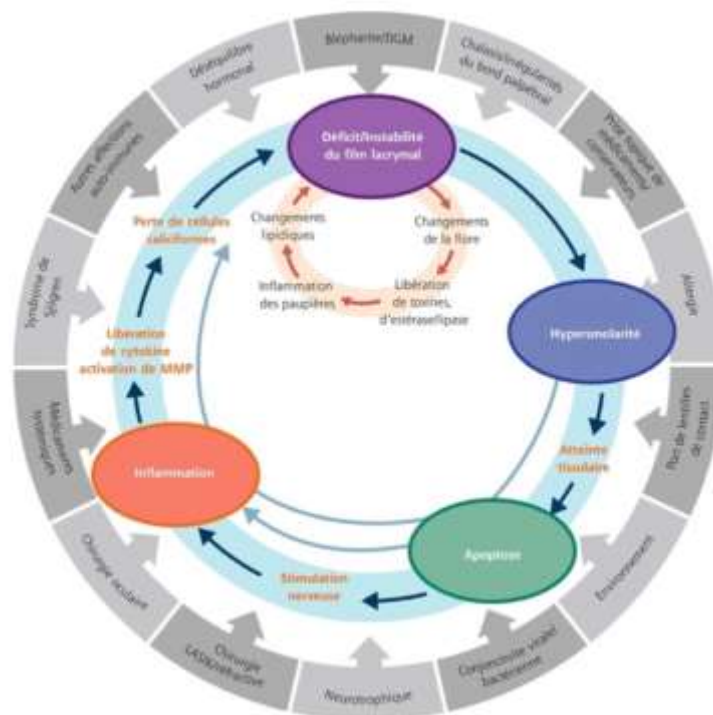
Il faut garder à l'esprit que, dans un sens, toutes les formes de sécheresse sont évaporatives, puisque sans évaporation, l'hyperosmolarité des larmes ne peut se produire. Par conséquent, l'environnement et le comportement personnel contribuent à l'hyperosmolarité de la surface oculaire, y compris les facteurs externes tels que l'humidité ambiante, la température et la vitesse du vent, et les facteurs personnels tels que la vitesse de clignement et la taille de l'ouverture des paupières, la position du regard et l'influence des médicaments systémiques sur la sécrétion des larmes. Le sous-comité a débattu du terme "œil sec hyper-évaporatif" pour mieux indiquer le rôle de l'évaporation accrue dans la sécheresse oculaire.

Une contribution majeure du rapport TFOS DEWS a été la proposition selon laquelle chaque type d'œil sec, quelle que soit son origine, entre dans une voie finale commune dans laquelle l'hyperosmolarité des larmes et une chaîne d'événements inflammatoires créent un cercle vicieux qui perpétue l'état de sécheresse oculaire (figure 30).

Selon cette approche, toute étiologie de sécheresse aura un ou plusieurs points d'entrée dans le cercle vicieux.

Dans le modèle le plus simple de la sécheresse oculaire, avec l'hyperosmolarité des larmes comme point de départ, le processus pathologique se propage par une chaîne d'événements qui conduisent à des lésions de la surface oculaire (figure 31)





**Figure 30.** Schéma du cercle vicieux de la sécheresse oculaire adapté par Baudoin (44).

Au départ, cela donne lieu à des symptômes et à des réponses compensatoires, mais cela génère également des réponses inflammatoires qui conduisent finalement à des dommages chroniques de la surface oculaire et à une maladie auto-perpétuée

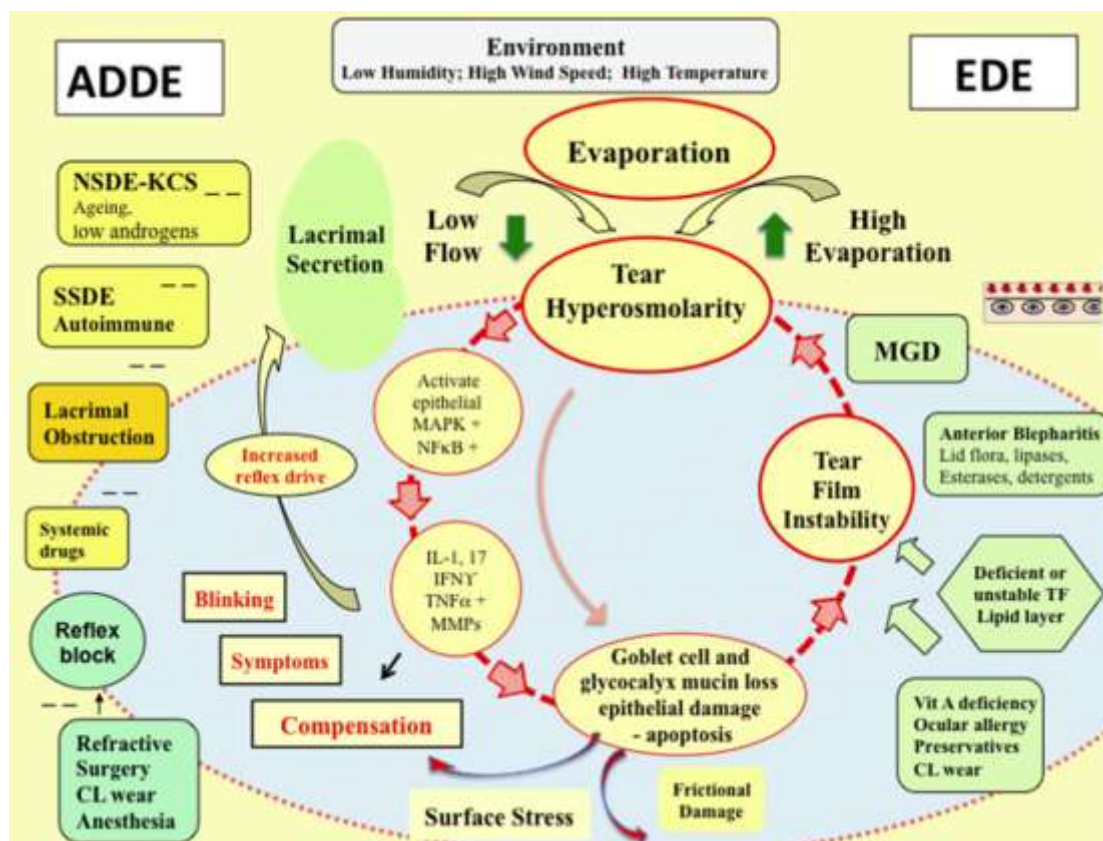
Au départ, cela donne lieu à des symptômes et à des réponses compensatoires, mais cela génère également des réponses inflammatoires qui conduisent finalement à des dommages chroniques de la surface oculaire et à une maladie auto-perpétuée.

Cette situation peut être résumée comme suit :

L'hyperosmolarité des larmes stimule une cascade d'événements dans les cellules épithéliales de la surface oculaire, impliquant les MAP kinases et les voies de signalisation NFkB, la génération de cytokines inflammatoires (IL-1 [IL-1a ; IL-1b]), de facteurs de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et de protéases telles que MMP9. Ces activateurs et médiateurs, agissant avec l'hyperosmolarité lacrymale elle-même, conduisent à une réduction de l'expression des mucines du glycocalyx, à la mort

apoptotique des cellules épithéliales de surface et à une perte des cellules caliciformes. L'hyperosmolarité induit également la mort des cellules épithéliales de la cornée par des processus non apoptotiques. La perte de cellules à mucus est une caractéristique de toutes les formes de sécheresse oculaire, reflétée par des niveaux lacrymaux réduits de MUC5AC. L'expression altérée des mucines du glycocalyx est probablement à l'origine de la coloration de la surface oculaire dans la l'œil sec et, en compromettant l'humidification de la surface oculaire, conduit à une rupture précoce du film lacrymal. Cela amplifie ou déclenche l'hyperosmolarité de la surface oculaire, ce qui complète le cercle vicieux et établit le mécanisme qui perpétue la maladie.

L'hyperosmolarité lacrymale ne doit pas nécessairement être le point de départ; Ainsi, la chaîne d'événements conduisant à l'instabilité du film lacrymal peut être initiée par plusieurs troubles distincts(38) (8).



**Figure 31.** schéma du rôle central de L'hyperosmolarité des larmes dans le syndrome sec oculaire à la fois par mécanisme direct et en déclenchant une succession d'événement pro-inflammatoire (38) .

### III. Explorations de la surface oculaire adaptée à la sécheresse oculaire

#### A. Exploration clinique

L'International Dry Eye WorkShop (DEWS) de 2007 a défini des recommandations pour le diagnostic de sécheresse oculaire (tableau 11)

Tableau 11: Séquence diagnostique proposée par le comité international sur l'œil

Histoire clinique
Questionnaire sur les symptômes de sécheresse oculaire ressentis par le patient
Temps de rupture du film lacrymal
Intensité de fixation de la fluorescéine
Test de Schirmer de type I
Étude de la morphologie des paupières et des glandes de meibomius
Étude des sécrétions meibomiennes

#### 1. Interrogatoire

##### 1.1. Les signes fonctionnels

La complexité de la symptomatologie fonctionnelle au décours du syndrome sec oculaire (SSO) tient du fait que les symptômes sont variables, non spécifiques et non corrélés à sa sévérité (46)

Les signes ressortant au premier plan sont illustrés ci-dessous :

- ◆ Vision floue (fluctuante)
- ◆ Sensation de brûlures oculaire
- ◆ Sécheresse

- ◆ Inconfort(irritation)
- ◆ Sensation de corps étranger (sensation de sable)
- ◆ Démangeaisons
- ◆ Fatigue oculaire
- ◆ Douleur
- ◆ Photophobie
- ◆ Rougeur oculaire
- ◆ Grattage
- ◆ Gonflement, paupières rouges
- ◆ Larmolement

Il important de voir la périodicité de la symptomatologie qui est le plus souvent sévère le soir et les mois secs de l'année. Ainsi il faut noter la présence de facteurs aggravants la symptomatologie fonctionnelle tel que la fumée de tabac, le vent, la climatisation, le soleil ou la forte luminosité

## 1.2. Analyse du terrain et des antécédents

### a. Le terrain

L'âge du patient est un élément important car cette pathologie est plus fréquente chez les personnes âgées, notamment les femmes ménopausées (sécheresse involutionnelle). Chez le jeune, d'autres étiologies doivent être recherchées. De même, une sécheresse chez un homme oriente vers des étiologies particulières, car le plus souvent c'est le sexe féminin qui est concerné.

### b. Les antécédents ophtalmologiques

Antécédent de chirurgie ophtalmologique (LASIK par exemple)

Brulures oculaires

Port de lentilles de contact

Conjonctivites allergiques

Traitement topique contenant les conservateurs

**c. Les antécédents généraux :**

Nous devons rechercher les antécédents personnels de pathologies auto-immunes. En effet, celles-ci peuvent ; très souvent ; s'associer à une sécheresse oculaire.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une cause majeure de sécheresse oculaire, les pathologies articulaires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathie), ainsi que les pathologies cutanées (rosacée, sclérodermie, ichtyose, dermite séborrhéique, acné) constituent également des étiologies courantes du syndrome sec oculaire.

Les pathologies endocriniennes (dysthyroïdies auto-immunes, déficit androgénique, diabète) et nutritionnelles (déficit en vitamine A, déséquilibres nutritionnels concernant les acides gras alimentaires oméga-6 et oméga-3) peuvent également être retrouvées en cause.

Les maladies infectieuses (hépatite C, infection par le VIH) peuvent également l'une des causes possibles de sécheresse oculaire.

Nous citerons la prise de certains médicaments comme un facteur favorisant un SSO, particulièrement, les antihistaminiques, les bêta-bloquants, les dérivés de la vitamine A (isotrétinoïdes), les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause et les psychotropes. Dans le domaine cancérologique, les traitements par chimiothérapie, radiothérapie et greffe de moelle osseuse seront notés.

Le sous comité du DEWS 2007 s'est penché sur la question des facteurs de risque, en se basant sur plusieurs études réalisées dans ce cadre.

Selon les résultats, ces facteurs de risque ont été classés en niveau de probabilité forte, modérée ou faible (tableau 12).

**Tableau 12:Facteurs de risque du SSO en 3 niveaux de probabilité selon DEWS 2007  
(47)**

Forte probabilité	Moyenne probabilité	Faible probabilité
Age élevé	Ethnie asiatique	Tabac
Sexe féminin	Antidépresseurs	Ethnie hispanique
THS	tricycliques Inhibiteur de la	Anticholinergiques
Oméga 3 et 6	Recapture Sérotonine	Anxiolytiques
Antihistaminique	Diurétiques	Antipsychotiques
Connectivites	Bétabloquants Rétinoïdes	Alcoolisme chronique
Antécédents de	Diabète	Ménopause
chirurgie réfractive	VIH	Injection de toxine botulique
Radiothérapie	Sarcoïdose	Acné
Déficit en vitamine A	Dysfonctions ovariens	Contraception orale
Hépatite C	Chimiothérapie	Grossesse
Déficit en androgènes		

### 1.3. Les questionnaires pour analyse de l'inconfort et de la qualité de vie

Les symptômes rapportés lors d'entretiens verbaux chez les patients souffrant de sécheresse oculaire sont très difficiles à standardiser et à quantifier.

Pour améliorer la normalisation et standardiser la recherche clinique, les symptômes sont généralement recueillis à l'aide de questionnaires qui sont le plus souvent remplis par le patient sans l'intervention du clinicien ou du chercheur.

Dans le contexte de sécheresse oculaire, ces outils mesurent l'inconfort lié à l'altération de la surface oculaire, les troubles visuels qui lui sont associés, son impact sur les fonctions quotidiennes ou la qualité de vie des patients.

Il est primordial que ces outils se révèlent reproductibles et réactifs aux changements de l'état de sécheresse oculaire. Un questionnaire peut manquer de sensibilité, en particulier, dans les cas d'altérations neurotrophiques, ce qui pourrait entraîner une diminution de la sensation cornéenne et donc de la symptomatologie. Par conséquent, ces scores doivent équilibrer entre des mesures quantitatives des symptômes subjectifs et du retentissement sur la qualité de vie quotidienn

Pour les cliniciens, il peut être utile de disposer de critères de scores diagnostiques publiés pour sélectionner les patients qui pourraient avoir besoin de tests supplémentaires(48).

**a. Score OSDI (ocular surface disease index)**

L'OSDI demeure le questionnaire le plus largement utilisé en pratique et pour les essais cliniques. D'autres questionnaires ont établi leur validité concurrente par rapport à l'OSDI (49).

Le questionnaire OSDI est un score en 12 points qui a été développé en 1997. Ce questionnaire qui possède de bonnes propriétés psychométriques, a été créé pour évaluer les symptômes subjectifs de l'œil sec et ses retentissements sur les activités de la vie quotidienne liées à la vision au cours de la semaine précédente. Ce questionnaire comporte trois sous-échelles : les symptômes oculaires (trois questions), les fonctions liées à la vision (six questions) et les déclencheurs environnementaux (trois questions). La réponse à chaque question se fait sur une échelle de cinq points allant de "Jamais" (aucun point) à "Tout le temps" (quatre points)



Lorsque le patient n'est pas concerné par un des items, La réponse non concerné doit être cochée puis cette dernière ne sera pas comptabilisée.

Le score total de l'OSDI va de 0 à 100 points et s'obtient en multipliant le score total de toutes les questions par 25 et en divisant le résultat par le nombre de réponses valides. En utilisant cette méthode, un score maximum de 100 points peut être obtenu par sous-échelle. Le score total est positivement corrélé avec la sévérité de la sécheresse oculaire et l'impact sur les activités de la vie quotidienne. Le score total de l'OSDI peut être utilisé pour classer les symptômes de sécheresse oculaire du répondant comme normaux (0-12 points), légers (13-22 points), modérés (23-32 points) ou sévères (33-100 points). Ce questionnaire a été développé à l'origine en anglais, puis traduit et validé en plusieurs langues. L'OSDI a une bonne validité concurrente, une bonne cohérence interne et une bonne fiabilité test-retest (49)

L'une des limites de l'OSDI est qu'il n'inclut que certains symptômes de la sécheresse oculaire tels que la sensation de sable dans les yeux, la sensibilité à la lumière et la douleur, mais pas d'autres symptômes tels que la sensation de corps étranger et le larmoiement. Il ne traite également que certaines conséquences de la sécheresse oculaire sur la vision; par conséquent, il peut ne pas rendre compte de l'ensemble des effets de la sécheresse oculaire sur la vie quotidienne d'un patient. En outre, les réponses de l'OSDI se limitent à des mesures de fréquence (plutôt qu'à des mesures de fréquence et de gravité). Une deuxième limite de l'OSDI est l'effort nécessaire pour remplir et noter l'échelle, ce qui peut consommer un temps précieux dans un cabinet médical (50).

**b. DEQS (Dry Eye-Related Quality-Of-Life Score)**

Le questionnaire DEQS est un score en 15 points développé en 2013 pour évaluer les symptômes subjectifs de l'œil sec et leurs effets sur les activités de la vie quotidienne au cours de la semaine précédente. Le questionnaire DEQS comprend six questions sur les symptômes oculaires et neuf sur les effets de la sécheresse oculaire sur les activités de la vie quotidienne. Chaque question comporte une colonne A et B pour la fréquence et la sévérité respectivement. Les réponses à la partie "fréquence" de la colonne A sont basées sur une échelle à cinq points allant de "Pas du tout" (aucun point) à "Tout le temps" (quatre points). Ici, un score de 1 à 4 points incite le répondant à passer à la colonne B pour répondre aux questions concernant la gravité sur une échelle à quatre points. Un score de qualité de vie allant de 0 à 100 points est calculé en multipliant le total des points de la colonne B par 25 et en divisant le résultat par le nombre de réponses valides. Le score de qualité de vie est positivement corrélé à la sévérité des symptômes subjectifs de sécheresse oculaire et aux effets de la sécheresse oculaire sur la vie quotidienne.

La valeur seuil pour le SSO est de 15 points . Ce questionnaire a été développé en japonais et n'a pas été validé dans d'autres langues (49)

**c. Autres scores**

**1. Impact of Dry Eye on Everyday Living (IDEEL)**

Le questionnaire IDEEL comporte deux items relatifs aux troubles visuels, notamment la mesure dans laquelle une personne est gênée par une "vision floue" ou une "sensibilité à la lumière, à l'éblouissement et/ou au vent"

La principale limite de l'IDEEL est qu'il faut environ 30 minutes pour remplir l'ensemble du questionnaire (51).

## 2. National Eye Institute's Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) (49)

Le NEI-VFQ 25 est une version réduite de la version originale (NEI-VFQ 50) développée à la fin des années 1990 aux États-Unis. Ce questionnaire n'est pas spécifique à la sécheresse oculaire, en fait grâce à ses propriétés psychométriques très satisfaisantes, il a été utilisé pour évaluer la qualité de vie des patients en rapport avec plusieurs pathologies ; notamment ; la rétinopathie diabétique, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, le glaucome, la cataracte, la rétinite à CMV et la basse vision.

Le questionnaire de fonction visuelle du National Eye Institute (NEI VFQ-25) est un questionnaire générique de fonction visuelle comportant sept domaines visuels, dont la vision générale, la vision de loin, la vision périphérique, la conduite, la vision de près, la vision des couleurs et la douleur oculaire.

## 3. Dry Eye Questionnaire DEQ5

Le DEQ-5 est un questionnaire en cinq points qui a été développé en 2009. Il s'agit de la version courte du DEQ et a été créé pour évaluer la gravité des symptômes de l'œil sec au cours du mois précédent. Il ne comporte qu'un seul item sur l'inconfort visuel. En répondant à chaque question sur une échelle de Likert de 0-4/0-5, le score total étant obtenu et évalué sur une échelle de 0-22. Des valeurs seuils ont été désignées, ainsi, des scores  $> 6$  et  $\geq 12$  points sont suggestifs de sécheresse oculaire et de syndrome de Sjögren, respectivement(49).

Plusieurs de ces questionnaires sont en cours de traduction pour être utilisés dans d'autres populations ; de nouveaux questionnaires beaucoup plus sensibles et portant sur la sécheresse oculaire sont en cours de développement.

### 1.4. Stratégie diagnostique

Le rapport de la DEWS II a également établi une classification du SSO en fonction de son étiologie principale et de sa sévérité (Figure 32 ).

Cela a également permis de déterminer la batterie d'examens la plus appropriée pour le diagnostiquer et le surveiller et leur ordre de réalisation.

Les tests diagnostiques (symptômes, stabilité lacrymale, osmolarité et coloration cornéenne / conjonctivale / de la paupière) ont été différenciés de ceux qui informent sur les étiologies et la classification des différents sous-types de SSO (imagerie / observation du DGM, tests d'épaisseur lipidique et de volume des larmes).

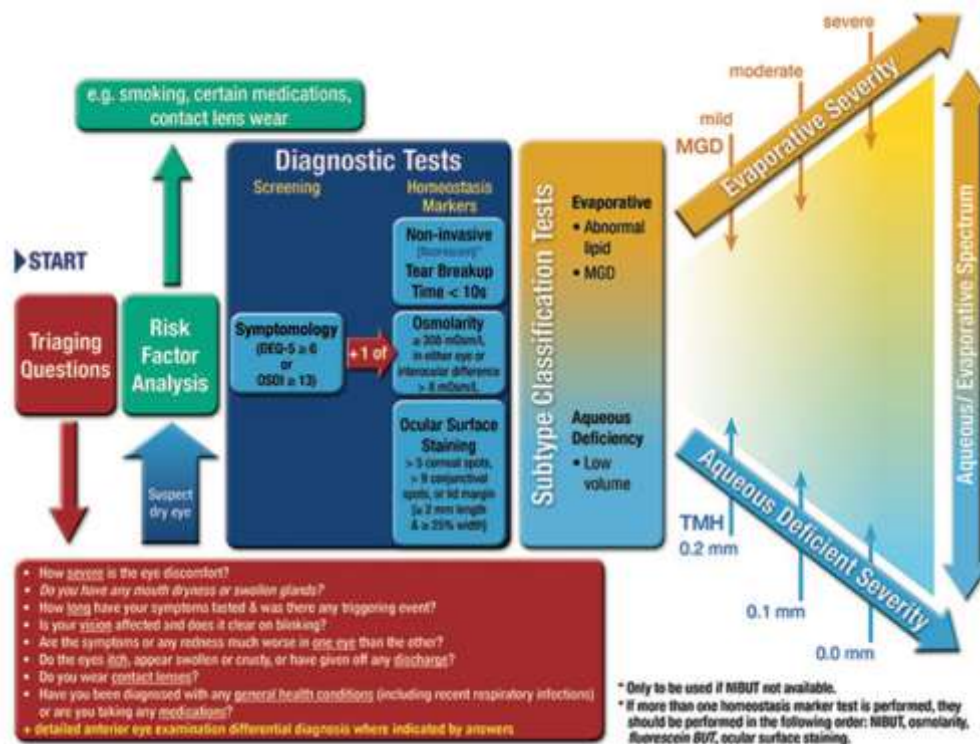


Figure 32. stratégie Diagnostique et classification du SSO par le DEWS II (48)

## **2. Examen clinique de la surface oculaire adapté à la sécheresse oculaire**

### **2.1. Acuité visuelle**

Bien que des changements subtils de l'acuité visuelle aient pu être documentés sur la base de la présence de certains signes cliniques de sécheresse oculaire (52)

L'acuité visuelle fonctionnelle (AVF) est définie comme l'acuité visuelle mesurée après ouverture des yeux durant au moins 10 secondes sans clignement palpébral, a été pour la première fois décrite par Goto et al. en 2002. L'objectif de cette mesure était de simuler des situations de la vie courante telles que la lecture, la conduite, l'utilisation d'un ordinateur ...qui nécessitent un regard prolongé diminuant la fréquence habituelle de clignements.

Les patients atteints de sécheresse oculaire se plaignent d'une altération de la qualité visuelle pourtant non observée lors des tests conventionnels d'acuité visuelle, car ils augmentent les clignements par rapport aux sujets sains afin de compenser leur film lacrymal dysfonctionnel et instable.

Plus récemment, Kaido et al. ont introduit une nouvelle méthode de mesure de l'AVF au cours de laquelle les sujets clignent librement sans anesthésie topique afin de mieux refléter l'acuité visuelle dans des conditions naturelles. Le temps d'affichage des optotypes était fixé à 2 secondes avant de changer. Ils montraient aussi une diminution significative de l'AVF chez les sujets souffrant de sécheresse par rapport aux sujets sains, ainsi que des corrélations des mesures de l'AVF avec les tests cliniques de sécheresse oculaire (53)

L'évaluation conventionnelle de l'acuité visuelle ne permet pas de discerner l'impact visuel réel de la sécheresse oculaire.

Il apparaît donc nécessaire de se tourner vers des méthodes plus spécifiques d'évaluation de la fonction visuelle, comme l'étude de la sensibilité aux contrastes.

Les tests de sensibilité au contraste mesurent la capacité de l'œil à discerner les aspects de luminosité différente dans une image. Les patients ayant une faible sensibilité au contraste peuvent avoir des difficultés à identifier les détails d'un motif ou à distinguer les traits d'un visage. En fait, la visibilité d'un objet est souvent plus limitée par son contraste que par sa taille, ce qui peut être démontré sur certaines cartes de sensibilité aux contrastes. Dans la mesure où les tests de sensibilité aux contrastes mesurent la capacité à distinguer les objets de leur arrière-plan, ils fournissent des informations supplémentaires sur le système visuel qui ne peuvent être obtenues par la seule mesure de l'acuité visuelle (54).

Ainsi, il est important d'avoir l'analyse de la dynamique lacrymale et ses conséquences sur les propriétés optiques oculaires, ce qui est aujourd'hui faisable grâce aux développements de l'aberrométrie(8).

## 2.2. Examen des paupières (55)(8) (40) (56)

Temps important de l'examen clinique au décours du SSO, il doit apprécier la fonction statique puis dynamique des paupières, puis rechercher les signes de dysfonctionnement meibomien

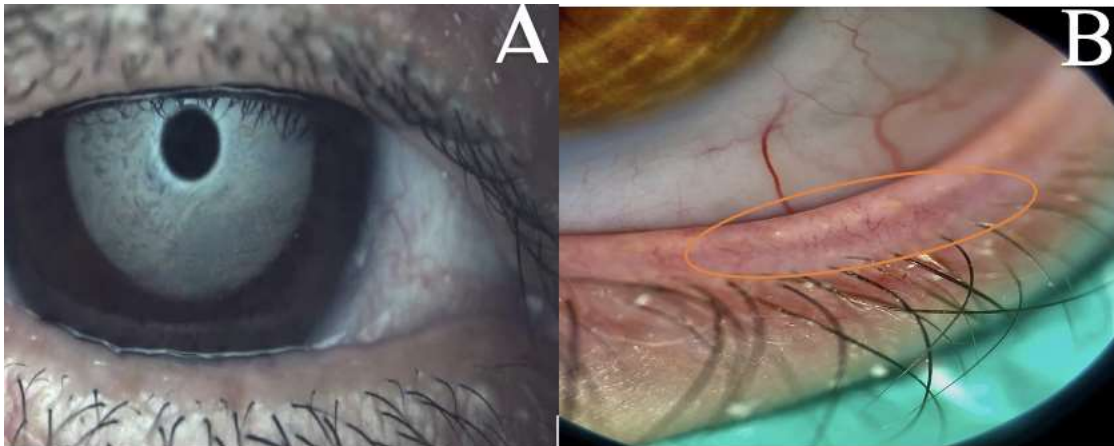
1. Examen de la statique palpébrale : il s'agit de la recherche d'un entropion, d'un ectropion, d'une laxité palpébrale inférieure, d'une exophtalmie (*scleral show*), une position anormale des cils (trichiasis, distichiasis). Ces derniers peuvent être une source de sécheresse oculaire ou de son aggravation.
2. L'examen dynamique recherchera une lagophtalmie lors du clignement ainsi qu'un blépharospasme, que l'on retrouve souvent en cas de sécheresse sévère.

La recherche d'un dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM) est indispensable par l'étude des bords libres des paupières qui permet d'en analyser son épaissement, sa vascularisation, sa régularité, la présence de télangiectasies. En outre, l'étude des orifices permet de déterminer le nombre de glandes présentes et le nombre de glandes obstruées lors de l'expression du bord libre. Cette dernière manœuvre permet également d'apprécier la qualité du meibum et son aspect (clair, nuageux, granulaire, solide) (figure 33).

Cliniquement le pourcentage de chute des acineuses de la glande de Meibomius peut être quantifié en transilluminant le tarse inférieur avec un transilluminateur halogène Finhoff (Welch Allyn) Ils quantifient le pourcentage de chute dans les moitiés nasale et temporale de la paupière inférieure en utilisant une échelle standardisée à 4 points : (0, aucune retombée ; 1 = 33 % ; 2 34-66 % ; 3, 67-100 %).

Au terme de cet examen exhaustif plusieurs classifications ont été proposées (57) dont le score Arita (annexe 3)

Ces scores permettent de mieux évaluer la maladie de manière précise et à proposer un traitement ciblé aux patients dont la gravité varie en conséquence et en apprécier l'efficacité par la suite



**Figure 33.**photos des bords libres des paupières (image de notre service)

(A)photo prise par le lacrydiag montrant l'irrégularité du bord libre de la paupière  
inferieur

(B) photo prise par la lampe à fente montrant des télangiectasies du bord libre  
dépassant les orifices des glandes de meibomius associés à des glandes bouchées  
malgré l'expression du bord libre

### 2.3. Examen de la conjonctive

L'examen conjonctival recherchera :

1. une hyperhémie et évaluera son étendue ;son intensité et sa sévérité par le score de McMonnies (58) par exemple (figure 34)





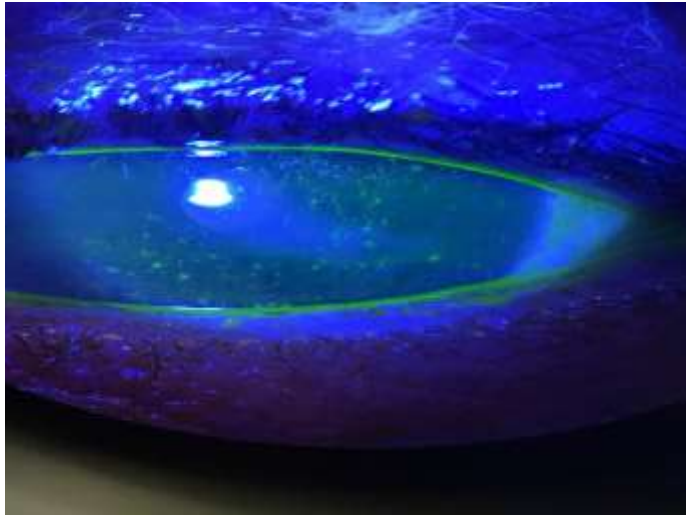
**Figure 34.**McMonnies et Chapman–Davies : échelle de gradation photographique (MC–D) pour l'évaluation de la l'hyperhémie de la conjonctive bulbaire (59)

2. Un conjunctivochalasis (figure 35) qui est une maladie liée à l'âge conduisant à des anomalies de la surface oculaire et à une mauvaise répartition du film lacrymal à la surface de l'œil
3. L'étude de la conjonctive supérieure est également intéressante afin de rechercher une kératoconjunctivite limbique supérieure de Théodore
4. Une hyperlaxité palpébrale majeure (floppy eyelid syndrome) s'associe volontiers à une sécheresse oculaire en rapport avec un défaut d'étalement du film lacrymal, des frottements pathologiques entre paupières et surface ; fréquemment associés à un conjunctivochalasis qui agresse la cornée périphérique ; et un défaut de clairance des glandes de Meibomius.



**Figure 35.**Conjunctivochalasis de la conjonctive bulbaire inferieur (60)

Après instillation de fluorescéine, le score d'Oxford permet de quantifier aussi bien les défauts épithéliaux cornéens mais également conjonctivaux (Figure 36).



**Figure 36.** Kératite ponctuée superficielle avec staining conjonctival en temporal marqué par une flèche ici, chez une patiente de notre série

La coloration de la conjonctive à la fluorescéine est encore mieux analysée en utilisant un filtre jaune. Ainsi, la souffrance conjonctivale est aussi importante que la souffrance cornéenne, non pas pour l'évaluation du pronostic visuel mais pour l'étude de la sévérité (61) de la sécheresse ou encore oriente son étiologie (40)

#### **2.4. Examen de la cornée**

##### Avant l'instillation de colorant

Il est intéressant d'étudier la transparence cornéenne par la recherche d'opacités, de panus cornéens ou de néovascularisation de sévérité variable.

Chercher la présence de filaments qui sont des agglomérats de sécrétions lacrymales mucolipidiques à la surface de la cornée. Leur présence est un signe de sévérité avancée de la sécheresse oculaire.

##### Par la suite l'examen avec instillation de colorant

Évaluant globalement la souffrance épithéliale cornéenne et conjonctivale. L'intensité de la fixation par les colorants vitaux est utilisée pour caractériser le syndrome sec oculaire, évaluer sa sévérité et juger de la réponse au traitement.

**La fluoresceine : (62)** elle permet l'analyse de la répartition du colorant sur la surface lacrymale et son imprégnation. Une imprégnation par la fluorescéine survient lorsque les jonctions intercellulaires sont rompues, Elle ne marque pas les cellules si celles-ci sont intactes et le marquage n'est pas modulé par la qualité du film lacrymal sus-jacent. Elle apprécie donc de l'intégrité des épithéliums cornéens et conjonctivaux.

**Le vert de lissamine :** il colore le mucus, les cellules en desquamation et les cellules mortes. La coloration est assez facilement visible sur la conjonctive. Sur la cornée, la coloration est plus visible en regard d'un iris clair.






**Le Rose Bengale :** il n'est presque plus utilisé en raison de sa toxicité

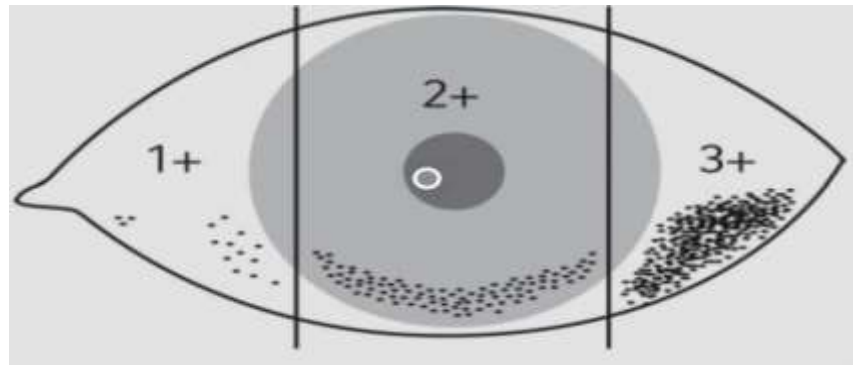
**a. La recherche de défauts épithéliaux :**

L'État des épithéliums cornéen et conjonctival peut être évalué par différentes échelles :

Les deux principalement utilisés sont le score d'oxford (tableau10)et le score de Van Bijsterveld (figure 37)

**Tableau 13:Score d'Oxford. La fixation du colorant est représentée par un point sur le schéma, et le nombre de points augmente d'un facteur 10 entre A et B, puis d'un facteur 3 entre chaque groupe.**

Image	Grade	Critères
	0	Egal ou inférieur à l'image A
	1	Egal ou inférieur à l'image B mais plus que la A
	2	Egal ou inférieur à l'image C mais plus que la B
	3	Egal ou inférieur à l'image D mais plus que la C
	4	Egal ou inférieur à l'image E mais plus que la D
	5	Plus que l'image E



**Figure 37.** Le système de classification de van Bijsterveld : les conjonctives nasales et temporales ainsi que la cornée sont classées sur une échelle allant de 0 (aucune coloration) à 3 (coloration confluyente). Le score total maximum possible pour chaque œil est de 9. Un score supérieur à 3 est considéré comme anormal.

La recherche et la quantification d'une kératite ponctuée superficielle fait partie des éléments clés d'évaluation de la sévérité de la sécheresse oculaire.

Ces deux scores sont intéressants à déterminer lors du bilan initial mais aussi lors du suivi afin d'évaluer l'évolution de la sécheresse oculaire et de déterminer l'efficacité des thérapeutiques. Il est à noter qu'il est possible de les déterminer également à l'aide du vert de lissamine

Il est également important de noter le siège de la kératite ponctuée superficielle car il peut guider le diagnostic étiologique, ainsi, la coloration de la cornée interpalébrale exposée est observée dans les cas de kératite d'exposition et de kératoconjonctivite supérieure. La coloration de toute la cornée est observée dans les cas de toxicité due aux médicaments topiques et aux conservateurs. Alors qu'une prise de fluorescéine près du bord inférieur de la paupière se produit chez les patients atteints de blépharite.

**b. Break-up time ( BUT)**

Break-Up Time ou (BUT) est une mesure permettant de juger de la stabilité du film

lacrymal, c'est à dire sa capacité à adhérer sur la surface oculaire et à y former une couche homogène et cohérente (63) .

La mesure s'effectue après instillation d'une solution de fluorescéine. Après plusieurs clignements, nous demandons au patient de fixer son regard. L'intervalle de temps, en secondes, entre le dernier clignement et l'apparition de la première rupture du film lacrymal pré-cornéen sous forme de zones sombres "*DRY SPOT*" est appelé « break up time ». Nous admettons que le temps normal de rupture du film lacrymal est de 15 secondes ou plus. A l'inverse, un BUT inférieur à 10 secondes est considéré comme pathologique selon le DEWS (48).

Certains auteurs ont préconisé une valeur seuil de 5 secondes dans des conditions de contrôle de la quantité de fluorescéine utilisée (64)

**2.5. Tests pour évaluation de la production et la stabilité des larmes.**

Le groupe de travail de la sécheresse oculaire a recommandé le recours aux tests de production lacrymal de types invasif à la fin de l'examen afin de ne pas fausser certains résultats suite au larmolement réflexe induit. En tête de ces tests vient le test de "Schirmer I" qui reste l'examen incontournable en matière de sécheresse oculaire.

**a. Test de Schirmer**

Il Permet l'analyse quantitative de la production des larmes, principalement la phase aqueuse, en fournissant une estimation du flux lacrymal basal et réflexe stimulé. Il est effectué sans anesthésie, selon les auteurs, en accrochant l'extrémité pliée de la bande du test dans le tiers temporal du cul-de-sac conjonctival inférieur. Nous demandons au patient de fermer les yeux par la suite. Le test est mesuré en millimètres

sur une durée de 5 minutes. Une valeur seuil inférieure ou égale à 5 mm a été retenue par le sous-comité du DEWS (45).

Pour des valeurs de sensibilité et spécificité convenable dépassant les 70%

D'autres auteurs cependant préconisent une valeur seuil de 10 mm / 5 min car à 5mm la sensibilité du test se voit diminuer (65) .

Il existe deux variantes du test de Schirmer, le test de Schirmer 1 que nous avons décrit ci-dessus et le Schirmer 2 utilisant une stimulation nasale, ce dernier a été abandonné par absence de standardisation et pour son caractère trop invasif.

Le test de Jones suit la même méthodologie que le Schirmer 1, il est précédé obligatoirement d'une anesthésie topique censée supprimer la sécrétion lacrymale réflexe. Cependant, ce dernier est critiqué pour sa basse spécificité et une probable atteinte des jonctions serrées de l'épithélium par l'anesthésie faussant les examens ultérieurs.

#### **b. Test au fil rouge phénol**

Ce test utilise un fil de coton imbibé d'une substance indicatrice de pH (le rouge phénol) que l'on place au niveau du cul-de-sac au tier externe de la paupière inférieure (figure 38). Ce test rapide et indolore et représente un bon reflet de la quantité de larmes présente au niveau de la rivière lacrymale. La norme est de 9 à 18mm en 15 secondes, la valeur de 12 mm semblant une bonne valeur seuil (la longueur de fil imbibé de larmes devenue rouge orangé). Il semble que la combinaison de ce test avec le test de Schirmer permet d'améliorer le taux de détection des patients présentant un syndrome sec (63)

Ces avantages majeurs sont ces caractères peu invasifs et indolores, et la rapidité de réalisation, et donc une meilleure tolérance que le test de Schirmer1. D'après une étude pour une valeur seuil de 12 mm, même si la concordance avec le test de Schirmer

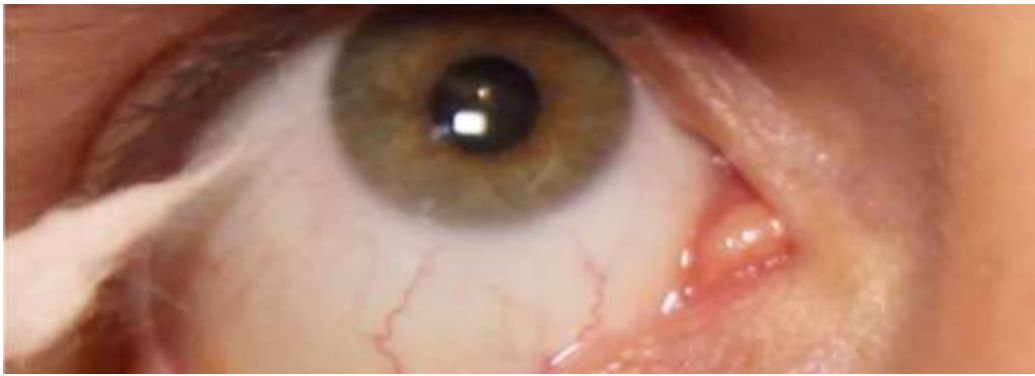
1 est statistiquement satisfaisante, les résultats des 2 tests restent toutefois discordants chez 31 % des patients (66).



**Figure 38.** test au fil rouge phenol (67)

## **2.6. Test pour évaluation de la sensibilité cornéenne.**

La sensibilité cornéenne peut être facilement testée avec l'embout propre d'un écouvillon, d'une éponge triangulaire ou d'une compresse stérile. Le stimulus doit être présenté par le côté et le clignement doit être très rapide après le contact avec la cornée. (figure 39)



**Figure 39.** Test de la sensibilité cornéenne par éponge stérile (68)

Il existe diverses méthodes quantitatives, mais elles sont généralement réservées à la recherche. La méthode quantitative la plus courante est l'utilisation de l'esthésiomètre portatif Cochet Bonnet (figure 40). Il utilise un fil de Nylon standardisé, dont on règle la longueur avant d'en appuyer l'extrémité sur la cornée, Plus la longueur est grande, plus le fil est souple, et plus la sensibilité doit être préservée pour détecter le contact

Il est à noter que la sécheresse oculaire induit des pertes globales de la sensibilité cornéenne et non pas localisées.

Parmi les autres méthodes, nous citons la technique de l'air puff sans contact, la stimulation chimique à l'aide de capsaïcine et la stimulation thermique à l'aide d'un laser au dioxyde de carbone. (15)



**Figure 40.** L'esthésiomètre de Cochet-Bonnet (69)



## **B. Imagerie multimodale adaptée à la surface oculaire**

### **1. Les plateformes d'exploration de la sécheresse oculaire**

Les progrès de la technologie de l'imagerie oculaire ont permis une évaluation objective et reproductible des modifications de la surface oculaire, des paramètres du film lacrymal et de la qualité optique associés à la sécheresse oculaire; ils peuvent donc être utiles pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie, ainsi que pour l'élucidation de sa pathogenèse

Des études ont indiqué l'efficacité de diverses modalités d'imagerie, à savoir le NIBUT pour l'évaluation du BUT, la tomographie en cohérence optique (OCT) pour la quantification des paramètres du ménisque lacrymal, la microscopie confocal in vivo (IVCM) pour la visualisation à haute résolution de la surface oculaire, la meibographie pour l'évaluation de la perte des glandes de meibomus , l'interférométrie pour la mesure de la couche lipidique lacrymale, l'aberrométrie du front d'onde et l'Optical Scattering Index(OSI) pour la quantification de la qualité optique, la thermographie pour la détection des changements dans l'ocular surface temperature (OST), et le Tear Film Imager (TFI) pour l'évaluation des couches mucoaqueuses et lipidiques (70)

#### **1.1. Non- invasive tear break-up time( NIBUT)**

La stabilité du film lacrymal peut être appréciée par la mesure dite non invasive du temps de rupture du film lacrymal (*non- invasive tear break-up time* ou NIBUT).

Comme pour la mesure classique du temps de rupture du film lacrymal BUT ou *break-up time*, le NIBUT correspond au temps qui s'écoule entre un clignement et le premier signe de distorsion ou de rupture des mires émises par certains appareils ophtalmologiques (kératomètre, topographe cornéen, abérromètre, certain interféromètres)(1). (figure41)

Compte tenu du manque de reproductibilité du TBUT, de nombreuses techniques "non invasives" ont été rapportées.

Le caractère non invasive de cette technique tiens du faites que cette dernière ne doit pas impliquer l'instillation de fluorescéine, le clignement doit être naturel, non forcé et il ne doit pas y avoir de contact entre l'instrument de mesure et l'œil ou les paupières.

En outre, il est important que la méthodologie ne modifie pas de manière substantielle l'environnement oculaire, par exemple en augmentant la température des systèmes d'éclairage

Sa mesure demande donc des instruments plus complexes qu'une simple lampe à fente. L'environnement de l'examen ne devrait idéalement pas comporter de sources supplémentaires de chaleur, de mouvement d'air, d'humidité, ainsi que d'autre facteurs extrinsèques. la posture de la tête et le comportement de clignement sont standardisées(71).

Cependant, il présente l'avantage d'être moins variable que le BUT mesuré après instillation de fluorescéine qui dépendent de la quantité, de la concentration, du pH, de la taille des gouttes, de la présence de conservateurs et du type de fluorescéine utilisé (72)

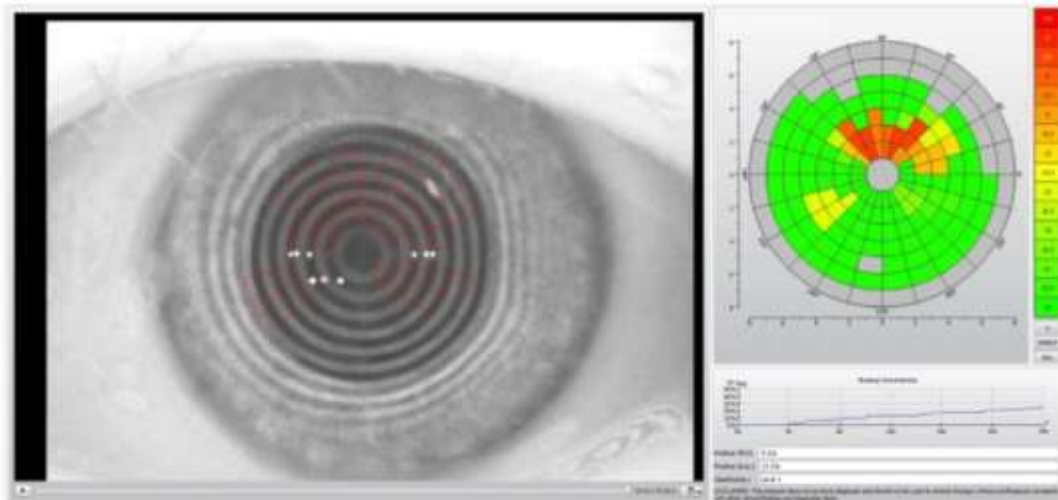
La méthode NIBUT élimine la perturbation physique du film lacrymal, surtout s'il est couplé à des enregistrements vidéographiques qui permettent en outre d'analyser la dynamique des relations entre composants lipidiques et aqueux des larmes.

La fourchette normale pour le NIBUT est de 40–60 secondes. Le NIBUT s'est avéré utile pour diagnostiquer les déficiences de la couche muqueuse du film lacrymal, ainsi que pour différencier la déficience en phase aqueuse du dysfonctionnement meibomien

Cependant, le NIBUT n'a pas encore été accepté par l'ensemble des praticiens en

raison des problèmes de quantification et de reproductibilité(73).

Une valeurs seuil du NIBUT inférieur a 10 secondes a été retenue comme pathologique selon le DEWS II.



**Figure 41.** Kératographie 5 M rapport de l'examen NITBUT.

Sur le côté gauche, une image cornéenne avec la projection du disque de Placido et ses ruptures (carrés rouges) à la fin de la mesure. Sur le côté supérieur droit, une carte à code couleur avec les emplacements des ruptures et le temps. En bas à droite, un graphique avec la progression temporelle et spatiale des caractéristiques des ruptures. Les valeurs de rupture (première et moyenne, ou F-NITBUT et A-NITBUT) sont affichées(74)

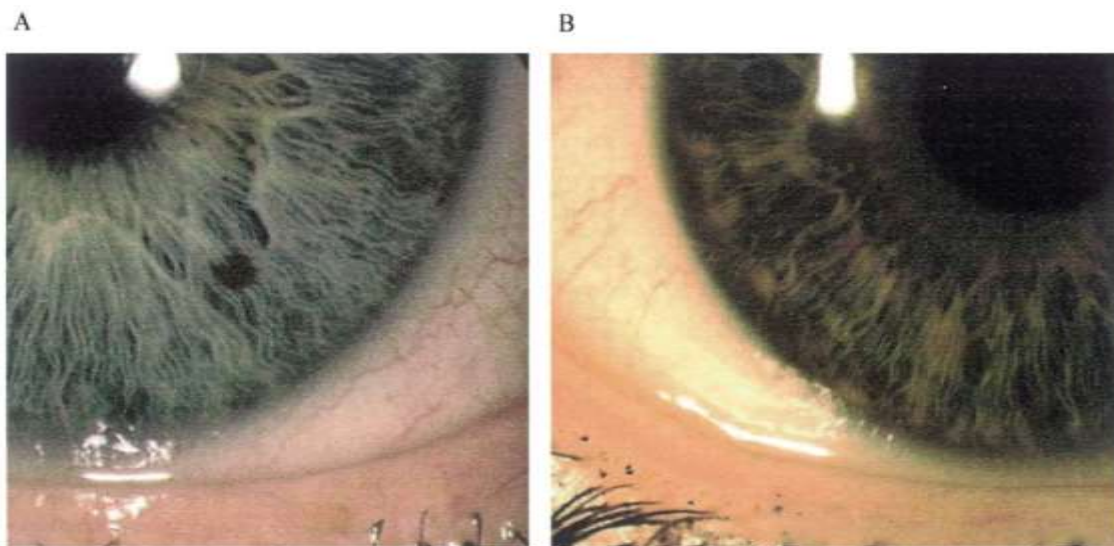
## 1.2. La hauteur du ménisque des larmes.

Comme expliqué dans le chapitre précédent la rivière lacrymale représente un véritable réservoir pour les larmes constituant presque 70 % de leur volume, ce dernier est constamment sous l'influence d'un équilibre établie entre sécrétion et évacuation.

Les rivières lacrymales palpébrales sont immédiatement analysables à la lampe à fente : la hauteur du lit de la rivière lacrymale, sa qualité, normalement « eau de roche», ou charriant des cellules, des filaments muqueux ou mucopurulents, ce qui peut

traduire une inflammation, une infection qui ; entre autres inconvénients ; modifient la viscosité des larmes, ce qui peut participer à l'explication d'un larmoiement.

Il est également intéressant de voir le profil du ménisque, est ce qu'il est uniforme ou en revanche irrégulier ou dentelé en cas de sécheresse oculaire (figure 42). À l'inverse, l'absence des rivières lacrymales constitue un des meilleurs signes de sécheresse oculaire(34)



**Figure 42.**Photos prise à la lampe à fente à faible grossissement montrant une bande lacrymale marginale inférieure uniforme (A) et une bande lacrymale marginale inférieure légèrement irrégulière (B) (75).

Contrairement au test de Schirmer, qui mesure également un contingent de larmes réflexes, la hauteur du ménisque lacrymal correspond au volume des larmes à l'état stable.

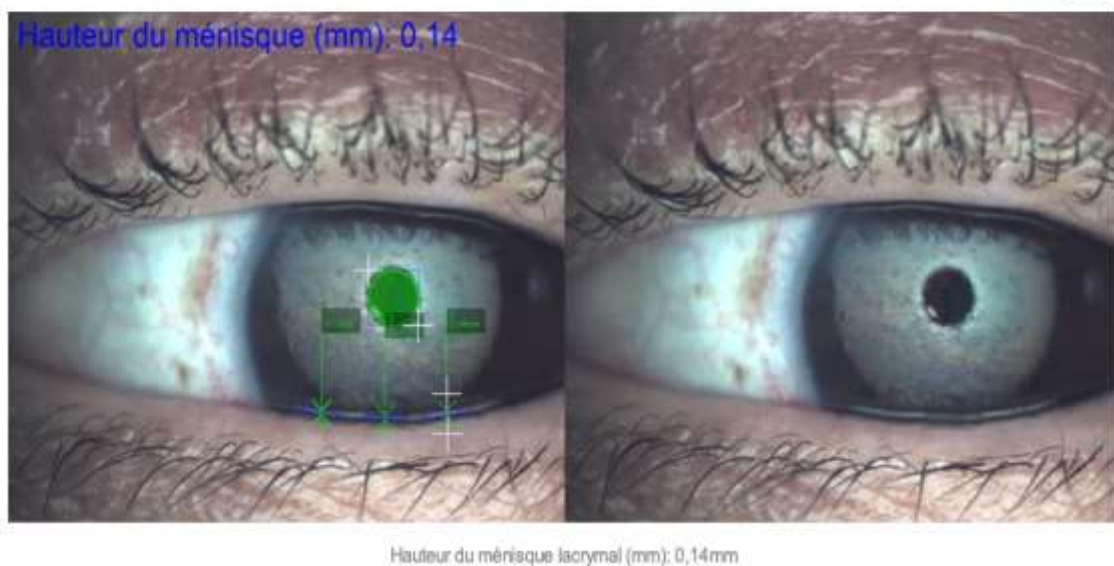
Des techniques de mesure plus précises que l'utilisation d'une simple lampe à fente , basées sur l'utilisation de machines d'imageries de la surface oculaire (photographies, topographies, interférométrie, tomographie par cohérence optique, et autre) permettent d'avoir une grande précision de mesure en plus de la documentation.(figure 43)

La valeur seuil de la hauteur du ménisque lacrymal reste un sujet de débat plusieurs travaux se sont penchée sur cette problématique dont une importante revue de littérature réalisée par Michael J et al. qui a retenu que pour une vue perpendiculaire de la hauteur du ménisque lacrymal inférieure, une valeur de  $\leq 0,1$  mm semblerait être une valeur seuil inférieure appropriée afin d'indiquer une déficience lacrymale, et  $\geq 0,25$  mm devrait être une valeur seuil supérieure appropriée indiquant un larmoiement réflexe et ou une défaillance du drainage naso-lacrymal (75).

cette valeurs seuil a été renforcé par une autre étude affirmant qu'elle présente une sensibilité et une spécificité de 88,9 % et 77,8 %, respectivement (76)

d'autres travaux ont démontré la variation de la hauteur du ménisque lacrymal avec l'âge concluant que ce dernier diminue avec l'âge (77)

Note:  
1: 0,12mm - 2: 0,15mm - 3: 0,16mm - Moyenne: 0,14mm - Hauteur du ménisque (mm): 0,14



**Figure 43.** exemple de l'exploration de la hauteur du ménisque lacrymal chez une patiente de notre série avec une moyenne de 3 mesures ; HML pathologique mesurée à 0.14mm.

### 1.3. L'interférométrie (78)(79)

L'interférométrie décrit un motif d'interférence de couleur produit par la réflexion spéculaire à l'interface lipide-aqueux du film lacrymal lorsque la lumière est projetée sur la cornée. Depuis sa première description en 1968 par McDonald et al, ce phénomène a été utilisé comme un déterminant de l'intégrité de la couche lipidique du film lacrymal. Les lipides produits par les glandes de Meibomius se répartissent généralement de manière dynamique de la région inférieure à la région supérieure de la surface oculaire, puis se stabilisent peu après.

De nombreux appareillages ont été développés permettant les mesures interférométrique :Tearscope, Tearscope Plus ; LipiView, Lacrydiag (figure44)

Actuellement des algorithmes sont développés pour déterminer l'épaisseur de la couche lipidique (LLT) basé sur les franges interférométriques obtenues par le système d'acquisition des images.

Cette épaisseur de la couche lipidique se trouve être un des élément Clé dans le dysfonctionnement meibomien retenant une valeurs seuil de 75 nm dans certaines études avec plus de 60% de sensibilité et spécificité dans le diagnostic des DGM dans certains travaux.

De nos jours de nouvelles plateformes permettent actuellement de réaliser des captures vidéo, permettant une analyse cinétique du temps et du motif de propagation des lipides, de la stabilité de la couche lipidique après la propagation et de sa distribution comme le Lacrydiag

Chez les sujets sains, le temps d'étalement des lipides était de 0,36 secondes, alors que chez les patients souffrant d'une déficience lipidique lacrymale liée à la DGM, il était significativement plus long (3,54 s), avec un modèle d'étalement différent.

Des travaux ont démontré que le temps d'étalement des lipides était significativement plus long chez les sujets atteints d'un DGM avec un mode d'étalement différent.

L'analyse cinétique permet également de comparer la couche lipidique avant et après traitement afin d'évaluer l'efficacité thérapeutique des différentes modalités de traitement



**Figure 44.** Image d'une interférométrie d'une patiente de notre série pathologique mesurée à ~30 nm

#### 1.4. La meibographie

La meibographie permet d'observer les glandes meibomiennes de manière objective et reproductible. Les premiers systèmes de meibographie étaient invasifs et n'étaient pas facilement adoptés par les cliniques d'ophtalmologie. Le développement de la meibographie infrarouge sans contact a permis l'observation rapide et non invasive des glandes de Meibomius, et de tels systèmes ont maintenant été largement adoptés pour les examens standards dans le cadre de la sécheresse oculaire.

La meibographie sans contact a également stimulé la recherche sur les glandes de Meibomius et a été appliquée à l'évaluation de leur structure et de leur état dans diverses maladies de la surface oculaire. Bien que les images obtenues par la meibographie soient objectives et reproductibles, leur interprétation est subjective, la relation entre les caractéristiques de l'image et la structure et la composition réelles de la glande restante floue.

La meibographie conventionnelle révèle les glandes de Meibomius sous forme d'images transilluminées de l'aspect conjonctif lors du placement d'une sonde illuminatrice directement sur la peau du patient (Figure 45). Les glandes de Meibomius apparaissent ainsi comme des zones sombres sur un fond plus clair. En revanche, la meibographie sans contact révèle les glandes de Meibomius sous forme d'images réfléchies, les glandes apparaissant comme des zones claires sur un fond plus sombre



**Figure 45.** Image de la transillumination (meiboscopie) des paupières inférieures montre une disposition normale des glandes de Meibomius (80).

Le Principe de la Meibographie sans contact étant que les régions claires visualisées par la meibographie sans contact sont supposées être attribuables à l'autofluorescence du meibum sain. Les régions sombres correspondantes sont donc supposées indiquer une perte des glandes de Meibomius, des lésions avec une accumulation de substances kératinisées, ou des lésions sans meibum ou avec un état



altéré du meibum. En d'autres termes, il n'est pas toujours clair si les zones sombres reflètent une perte complète de la structure de la glande ; ou une dégénérescence du contenu lipidique au sein d'une structure de glande relativement intacte.

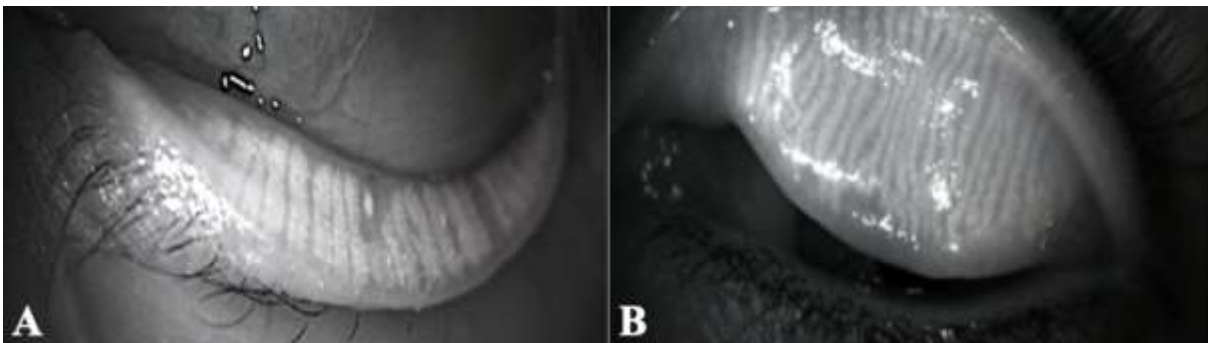
Trois types de meibographie sans contact – à lampe à fente, mobile et avec topographie – sont actuellement disponibles

Tous les types permettent de capturer la morphologie et l'anatomie des glandes Meibomiennes sous forme de photos ou de films (Figure 46)

Actuellement les dispositifs de meibographie permettent de donner des mesures semi-automatique grâce à l'intelligence artificiel incorporer dans les logiciels

Déterminant le pourcentage de perte des glandes de meibomius comme réalisé par le Lacrydiag (figure47)

De plus, des systèmes de meibographie équipés d'interférométrie ou encore de caméra de fond d'œil, combinant conventionnel et sans contact ou plus récemment des téléphones intelligent ont été développés (81)



**Figure 46.**appréciation morphologique des glandes de meibomius par lacrydiag

(A) Perte de moins de trois glandes partielles Et perte de moins de trois glandes totales.

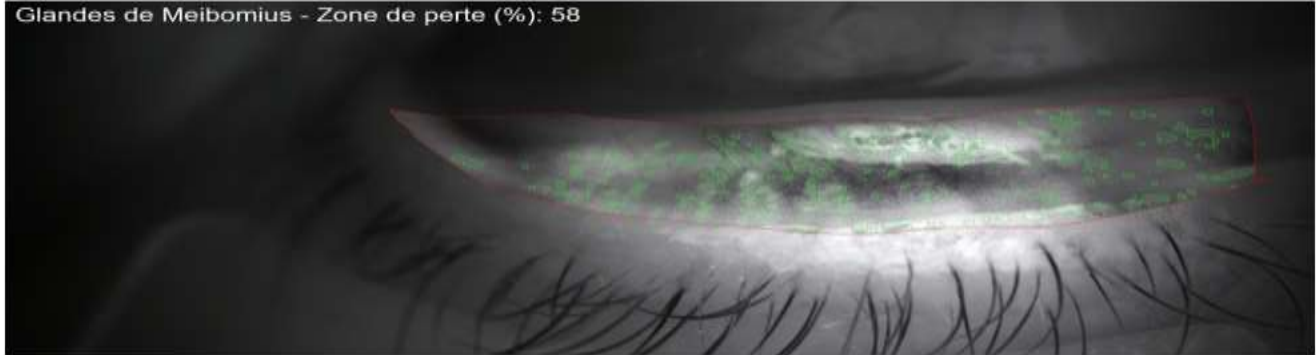
(B) Meibographie normale

Note:  
- Glandes de Meibomius - Zone de perte (%): 58



**OD LL**

Glandes de Meibomius - Zone de perte (%): 58



Glandes de Meibomius - Zone de perte (%): 58%

**Figure 47.** Image de mesure semi-automatique appréciant la zone de perte des glandes meibomiennes donnée par l'appareil en pourcentage de pertes (photo du service).

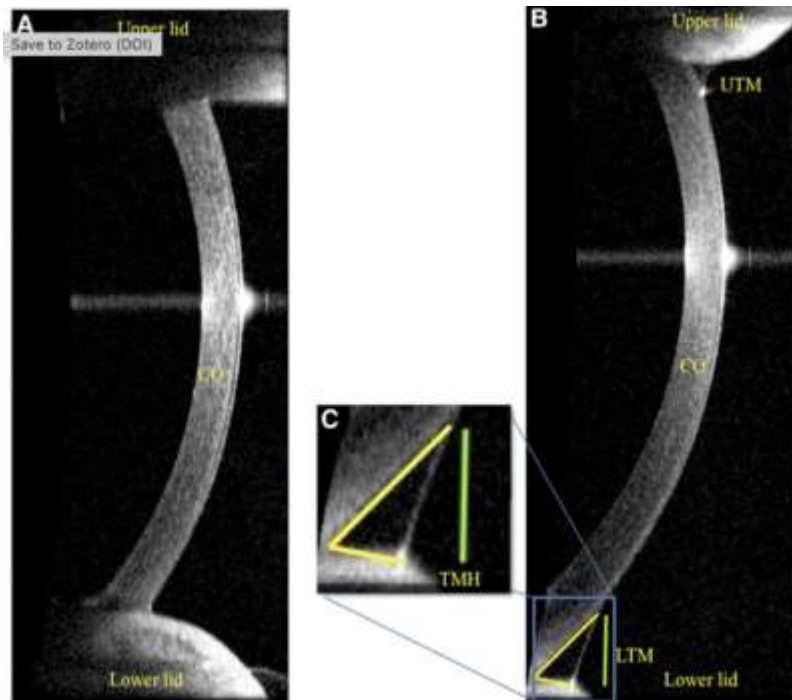
## **2. Tomographie en cohérence optique (OCT) du segment antérieur :**

L'OCT est une technique d'imagerie non-contact qui permet d'obtenir des coupes anatomiques de résolution tissulaire de la surface oculaire et du segment antérieur de l'œil.

En pratique clinique, elle est principalement utilisée pour obtenir des mesures quantitatives des structures cornéennes « analyse biométrique de la surface oculaire, qui seront utiles en chirurgie cornéenne que ce soit dans les greffes de cornée ou en chirurgie réfractive(82).

L'avènement de l'OCT a été d'un grand apport en ce qui concerne l'exploration du syndrome sec oculaire notamment des paramètres du ménisque lacrymal et en premier lieu la hauteur du ménisque lacrymal ( figure 48); d'autres paramètres ont été analysés, notamment, la surface du ménisque lacrymal TMA (Tear Miniscus Area ) ou le volume du ménisque des larmes (tear miniscus volum) qui sont calculés par les logiciels de certains OCT du segment antérieur. Ces paramètres ont été corrélés avec d'autres éléments cliniques de sécheresse oculaire à travers différentes études, à savoir le BUT et le test de Schirmer (83)(84)

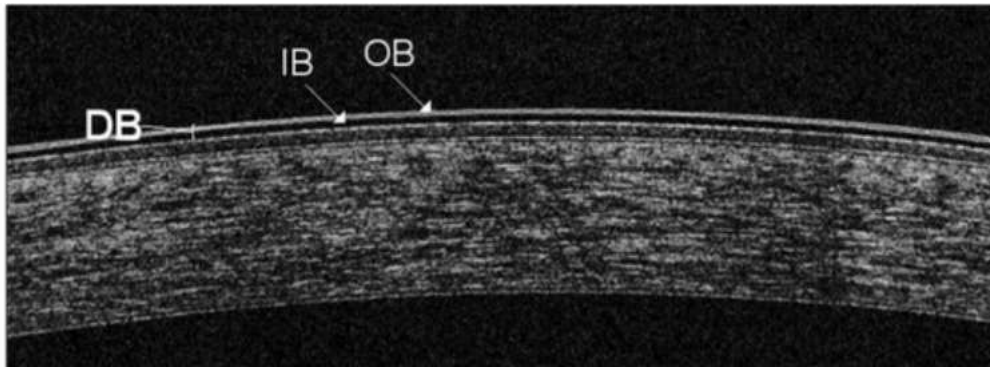
Certains travaux ayant utilisé l'OCT dans l'exploration du syndrome sec oculaire ont permis de faire son diagnostic avec des valeurs limites légèrement variables selon les différentes études, allant de ; pour ce qui concerne la hauteur du ménisque des larmes; 0,30 mm (85) à 0.19mm (82) (82) avec une sensibilité et une spécificité dépassant respectivement (60% et 80%).



**Figure 48.** Images d'OCT Visante,

(A) patient souffrant de sécheresse oculaire et (B) sujet sain. Un balayage vertical de 10 mm de long à travers l'apex de la cornée, obtenu immédiatement après un clignement. Le ménisque lacrymal supérieur (UTM), le ménisque lacrymal inférieur (LTM) et la cornée (CO) sont marqués sur l'image, (C) les lignes jaunes délimitent la surface cornéenne et le bord libre de la paupière inférieure. La ligne perpendiculaire verte indique la hauteur du ménisque lacrymal (TMH) traitée dans le logiciel d'imagerie numérique. Notez la différence entre la TMH supérieure et inférieure entre le sujet atteint d'œil sec et le contrôle sain (85).

Outre la mesure de la hauteur du ménisque lacrymal, la mesure directe de l'épaisseur du film lacrymal reste néanmoins peu évidente en pratique clinique du fait de la résolution actuelle des OCT commercialisés, mais aussi du fait des variations d'épaisseur du film lacrymal au cours du temps, notamment après chaque clignement palpebral (figure 49).



**Figure 49.** Image améliorée du film lacrymal précornéen (TF) par spectral domaine SD-OCT.

Bien que la résolution axiale des systèmes SD-OCT ( $\sim 5 \mu\text{m}$ ) soit proche de l'épaisseur du TF précornéen chez les sujets sains, le TF peut être augmenté en volume au moyen d'un exhausteur afin d'être détecté et suivi dans le temps. Ainsi, une structure à double bande (DB) du TF précornéen est composée d'une couche interne (IB) et d'une couche externe (OB) de réflectivité opposée, peut être visualisée au-dessus de la cornée centrale [27]. Il est nécessaire de maintenir une plage prédéterminée de température ( $15\text{ }^\circ\text{C}$ – $25\text{ }^\circ\text{C}$ ) et d'humidité (30 %–50 %) dans une salle de consultation faiblement éclairée pour standardiser le protocole de balayage OCT (48).

L'OCT offre une évaluation reproductible, répétable et non invasive des paramètres du ménisque lacrymal avec une faible variabilité. Cependant, il est important de tenir compte de l'emplacement du punctum, de l'ouverture palpébrale, de la longueur de la paupière et de la présence d'un conjunctivochalasis dans l'interprétation de ces paramètres du ménisque lacrymal

## **2.1. Mapping épithélial en (OCT) et sécheresse oculaire**

Les récentes évolutions de l'OCT, notamment en matière de résolution axiale, nous permettent grâce à des outils de segmentation de pouvoir isoler la couche de l'épithélium cornéen en détectant automatiquement le film lacrymal en avant, et l'interface basale épithéliale-couche de Bowman en arrière

Les dernières améliorations de la segmentation épithéliale nous ont permis de passer respectivement d'une cartographie épithéliale de 6 à 9 mm de diamètre, voire 10 mm pour certains systèmes OCT.

Il convient d'adapter le pas de l'échelle avec un mode normalisé qui passe respectivement de 5 à 2 microns, soulignant les plus fines modifications de l'épithélium

L'épaisseur épithéliale moyenne selon Li et Huang (86) serait chez un sujet sain de  $52 \pm 3,6 \mu\text{m}$  au centre,  $49 \pm 3,5 \mu\text{m}$  en supérieur et  $51 \pm 3,4 \mu\text{m}$  en inférieur

### **a. Remodelage épithélial et sécheresse oculaire (87) (88)**

La pachymétrie épithéliale met en évidence, au stade débutant de la sécheresse oculaire, une hyperplasie de l'épithélium cornéen avec une prédominance en inférieur de l'apex cornéen.

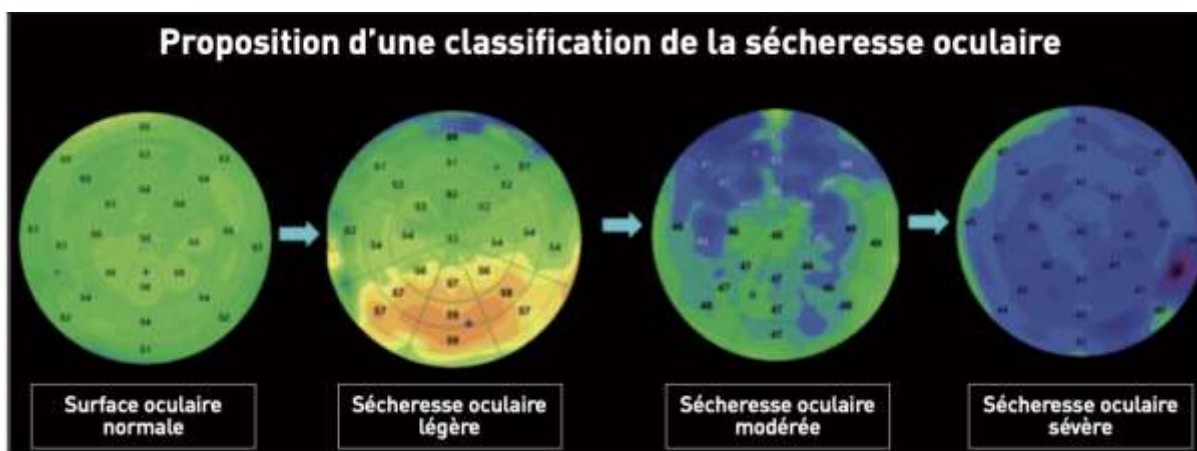
La zone hyperplasique de l'épithélium correspond souvent à la localisation cornéenne où sont observés les premiers signes de rupture du film lacrymal lors de l'examen du break up time.

Les mécanismes impliqués ne sont pas encore totalement élucidés, mais l'hypothèse la plus probable est que le SSO pourrait provoquer une inflammation et une augmentation des cytokines pro-inflammatoires entraînant la prolifération et la différenciation cellulaire.

La régression de l'hyperplasie épithéliale met en évidence le fait que ces modifications sont bien en rapport avec des troubles de la surface oculaire.

L'hyperplasie de l'épithélium cornéen observée sur les topographies épithéliales en OCT dans la sécheresse oculaire pourrait être compensatoire au début de la maladie; ensuite, une dégradation trophique s'installerait au cours de la phase chronique de la maladie, comme en témoignent les amincissements épithéliaux observés. En effet, une diminution des larmes va par la suite induire une augmentation la fréquence de clignement et conduire à un frottement mécanique plus accru, et ainsi à un amincissement plus marqué en supérieur de l'apex. Dans les stades plus sévères, on observe un amincissement épithélial global plus marqué et diffus

L'ensemble de ces éléments ont constitués l'ébauche d'une classification proposée de la sécheresse oculaire en différents stade de sévérité à partir des cartographies épithéliales (figure 50 )



**Figure 50.** proposition de classification de la sécheresse oculaire à partir des cartographies épithéliales selon différents stades

### 3. La topographie cornéenne

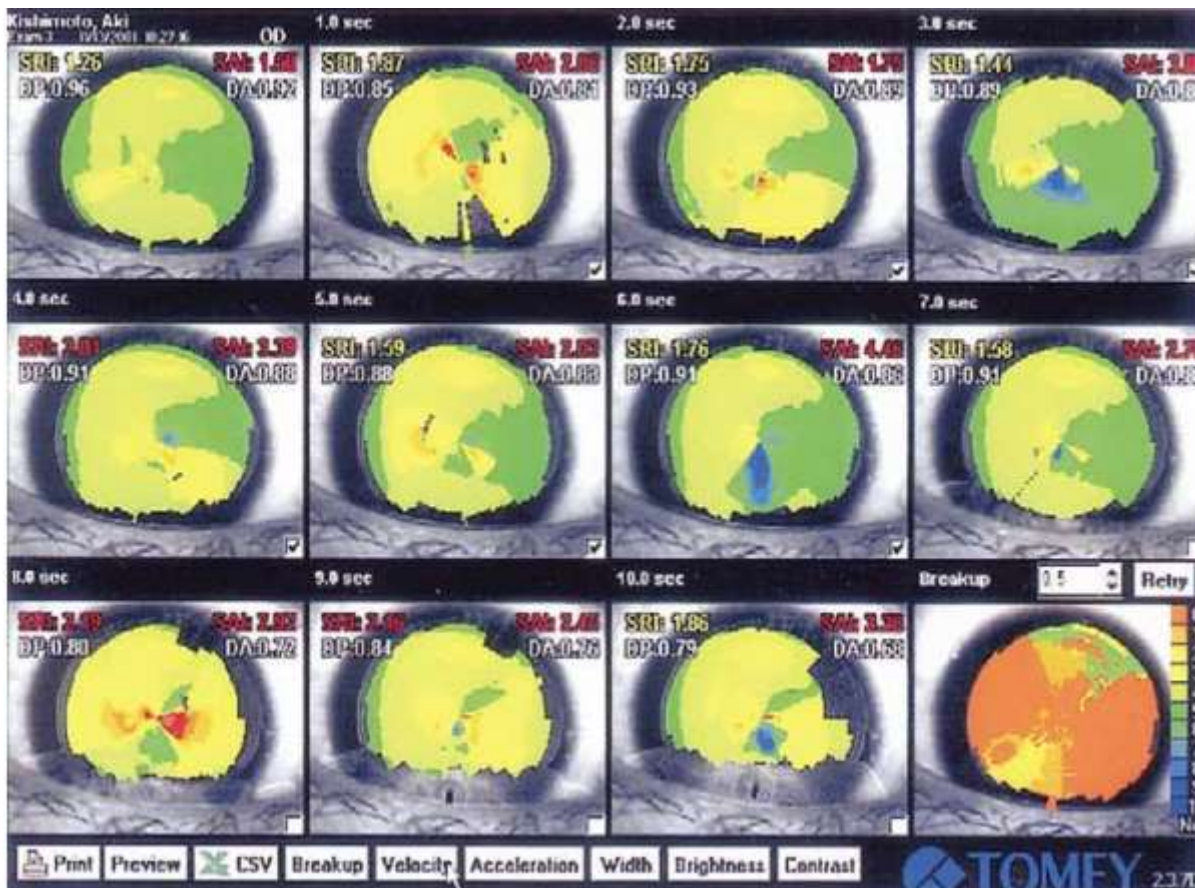
Les topographes cornéens utilisant la technique de Placido ne sont pas, à proprement parler, des appareils destinés à l'étude du film lacrymal. Cependant, l'altération de la surface épithéliale cornéenne secondaire à une diminution quantitative des larmes peut entraîner des modifications kératométriques et topographiques non négligeables.

La technique de vidéokératographie a montré que les indices topographiques les plus importants à analyser en matière de surface oculaire sont l'index de régularité de surface (SRI) et l'index d'asymétrie de surface (SAI), ils sont très atteints dans les syndromes secs. Des logiciels spécifiques qui analysent ces indices chaque seconde pendant 10 secondes augmentent considérablement la sensibilité de l'analyse de la stabilité du film lacrymal.

Cette technique nécessite une anesthésie topique, de manière à ce que les patients puissent garder l'œil ouvert pendant 10 secondes, mais cette instillation ne semble pas influencer la stabilité du film lacrymal. Un autre ajustement similaire des mesures obtenues en vidéokératographie, utilisant un enregistrement successif du SRI et du SAI quatre fois par seconde pendant 15 secondes, offre également un moyen pour suivre dans le temps la formation et la rupture du film lacrymal après le clignement. L'étalement optimal du film lacrymal prend quelques secondes et les indices diminuent dans la plupart des cas, mais pas systématiquement, quand progressivement ils s'approchent du temps de rupture du film lacrymal.

Parce que la vidéokératographie est une technique accessible à un grand nombre de cliniciens et disponible dans la plupart des centres ophtalmologiques, cette procédure peut devenir une technique simple et non invasive pour une évaluation cinétique du film lacrymal (89) (figure 51)





**Figure 51.** Principe du système d'analyse de la stabilité des larmes (TSAS).

Le TSAS est conçu pour capturer des topographies cornéennes en continu toutes les secondes pendant 10 secondes. Au total, 11 images sont prises, et le temps de rupture du film lacrymal à chaque point de la surface cornéenne est additionné pour former une carte de rupture (dernière carte de chaque panneau). Un changement de la puissance cornéenne (couleur) reflète la fluctuation de la stabilité du film lacrymal.

(En haut) Les topographies avec une puissance cornéenne stable montrent une stabilité élevée du film lacrymal (TMS-BUT 10 secondes.), (Au milieu) Une faible stabilité du film lacrymal est facilement détectable à partir du changement de la puissance cornéenne dès la première seconde de détection (TMS-BUT 1,0 seconde.). (En bas) Le système de modélisation topographique-BUA est défini comme le rapport entre la zone dont le temps de rupture des larmes est égal ou inférieur à 5 secondes et la zone totale du code couleur (TMS-BUA 0,89)(90).

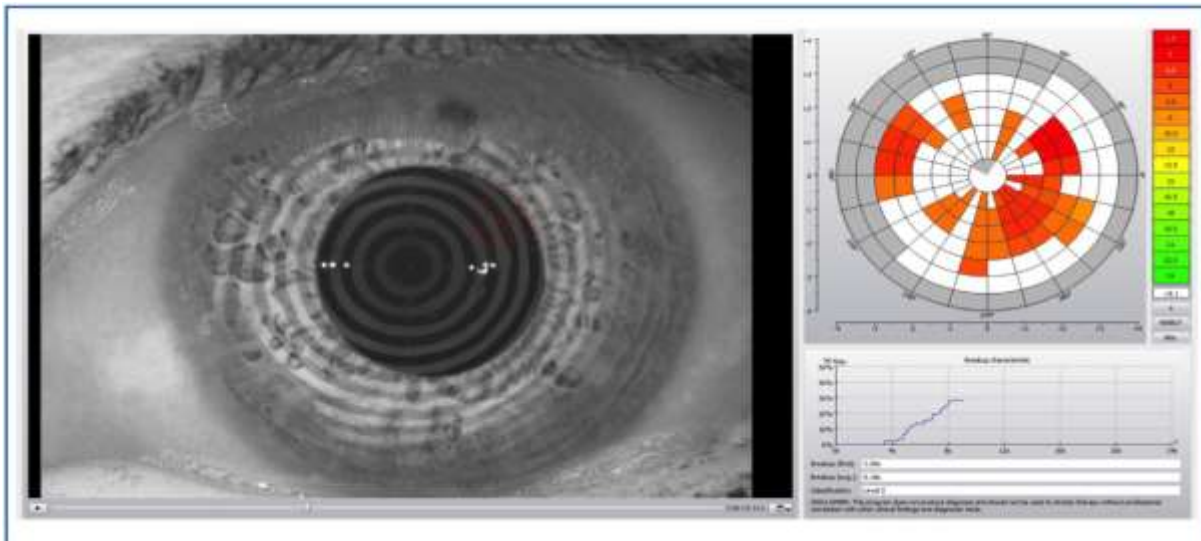
Les derniers modèles de topographes cornéens possèdent des fonctions supplémentaires d'analyse d'image. Ils permettent une évaluation objective du film lacrymal et de son comportement, grâce à une analyse non invasive de la rupture du film lacrymal NIBUT (figure 52), ainsi qu'une mesure non invasive de la hauteur du ménisque lacrymal

Actuellement il est intéressant d'évaluer la progression de la rupture du film lacrymal sur la surface cornéenne

L'avantage majeur est d'enregistrer le profil et les zones de rupture en plus de l'évaluation quantitative du temps de la première rupture et du temps moyen de toutes les ruptures

Ainsi une rupture précoce et ponctuelle lors du clignement des yeux représente une mauvaise distribution de l'eau sur une couche muqueuse déficiente, tandis que des ruptures progressives pourraient représenter une hyperévaporation (8) .

A partir de la topographie d'élévation, il est également possible d'analyser les aberrations optiques induites par la cornée antérieure et le film lacrymal. Le calcul des aberrations du front d'onde de la cornée est effectué par ordinateur, en utilisant les coefficients de Zernicke jusqu'au 6ème ordre (53).



**Figure 52.** Image d'évaluation non invasive du film lacrymal chez un patient atteint de sécheresse oculaire sur le Keratograph 5M.

La première rupture du film lacrymal et sa localisation. Nous pouvons voir la première rupture du film lacrymal et son emplacement marqués par les 2 rectangles rouges à 3,5 secondes sur l'image Placido, ainsi qu'une carte à code couleur avec toutes les ruptures tout au long du test, et la courbe temporelle de rupture du film lacrymal avec un premier NIBUT à 3,5 secondes et un NIBUT moyen de 6,1 secondes (53).

#### **4. L'aberrrometrie**

L'abérrométrie permet une mesure quantitative objective des propriétés optiques totales de l'œil et la détermination de la qualité de l'image rétinienne.

Elle s'est attachée à renseigner ce que l'acuité visuelle ne reflète pas en termes de confort de vue par le patient, à acuité visuelle égale. Ainsi la qualité de vision peut être définie à la fois dans sa composante optique, incluant la traversée des milieux du globe en commençant par le film lacrymal, et dans une composante neurosensorielle, après stimulation des photorécepteurs rétiniens par traitement du signal recueilli au niveau des aires corticales visuelles. C'est principalement à la première composante « réfractive » que le clinicien pourra tenter d'analyser le retentissement d'un

dysfonctionnement, notamment lacrymal, sur la vision (8)

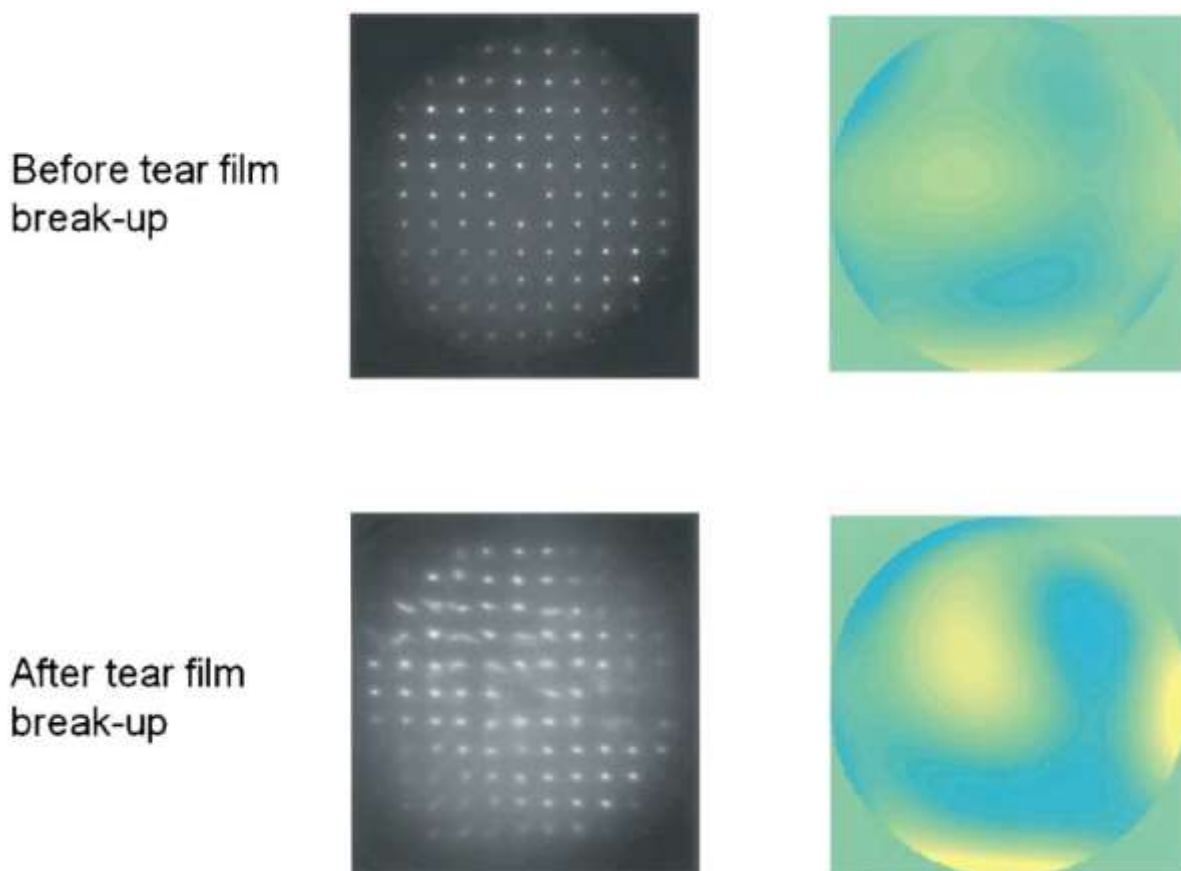
Il existe plusieurs types d'aberromètres, les deux principaux sont les aberromètres *Hartmann-Shack* qui étudient la distorsion du front d'onde au plan pupillaire et les aberromètres de type *Tscherning* qui, contrairement aux premiers, étudient la distorsion du front d'onde au plan rétinien.

L'aberrométrie Hartmann-Shack est la plus répandue, son principe est d'analyser la réflexion d'un faisceau unique (ou front d'onde) après projection sur la fovéola. Ce front d'onde revient déformé par l'influence du milieu oculaire, puis il est filtré par une collection de microlentilles à la sortie de l'œil. Celles-ci fragmentent le front d'onde en plusieurs parties avant d'être enregistré par un capteur numérique. Les aberrations optiques de l'œil sont calculées à partir des différences enregistrées entre le front d'onde déformé et le front d'onde idéal. Différents indices de mesure sont ensuite utilisés (figure 53), particulièrement, le root mean square score (RMS) qui correspond au taux d'aberrations optiques totales.

Les aberromètres permettent de quantifier les aberrations de haut degré (HOA) causée par l'instabilité du film lacrymal. La mesure du RMS a permis de démontrer une fluctuation physiologique des HOA entre deux clignements, même chez des sujets sains. De plus, il a été démontré que les HOA sont plus importantes entre deux clignements chez les patients atteints de sécheresse oculaire (figure 49). Pour plus de précision, des aberromètres couplés à un topographe à disque de Placido ont été développés, permettant l'analyse simultanée des aberrations oculaires totales et des aberrations cornéennes antérieures calculées à partir de la topographie. Ainsi, ils permettent de différencier les aberrations oculaires antérieures (liées au film lacrymal et à la cornée antérieure) des aberrations oculaires internes (en rapport avec la cornée postérieure, le cristallin, le vitré et la fovéa).

Par la suite, des indices supplémentaires ont été établies par des chercheurs pour permettre une analyse beaucoup plus approfondie. Nous parlons notamment de l'indice de progression (PI = RMS/secondes) des HOA sur une période de 10 secondes, en mesurant le RMS chaque seconde. Les résultats ont montré une progression dans le temps des HOA des yeux liées à des HOA cornéennes chez les patients atteints de sécheresse oculaire par rapport aux sujets sains.

Cet indice de progression a également été corrélé avec le BUT et l'OSDI,(91)



**Figure 53.** à gauche image du Hartmann original obtenue par le capteur de front d'onde, à droite la carte à code couleur des aberrations d'ordre supérieur. L'altération de la carte codée en couleur entre avant et après la rupture du film lacrymal montre l'augmentation des aberrations d'ordre supérieur causée par la rupture du film lacrymal(92)

Récemment un index objectif de diffusion lumineuse (OSI) mesuré par aberrométrie double passage a fait l'Object de récente recherches

L'étude de la variance de l'OSI apparaît comme un moyen objectif d'évaluer l'intensité des troubles visuels subjectifs rapportés par les patients présentant un syndrome sec.

Ce dernier a été corrèle avec la sévérité du syndrome sec oculaire et de ce faite ce dernier constituera un nouvel outil pour évaluer la sévérité de l'atteinte de la surface oculaire (93).

### **5. La microscopie confocale in vivo (IVCM)**

La microscopie confocale in vivo (IVCM) offre la possibilité d'extraire une image de la microstructure en face à face au niveau cellulaire en temps réel.

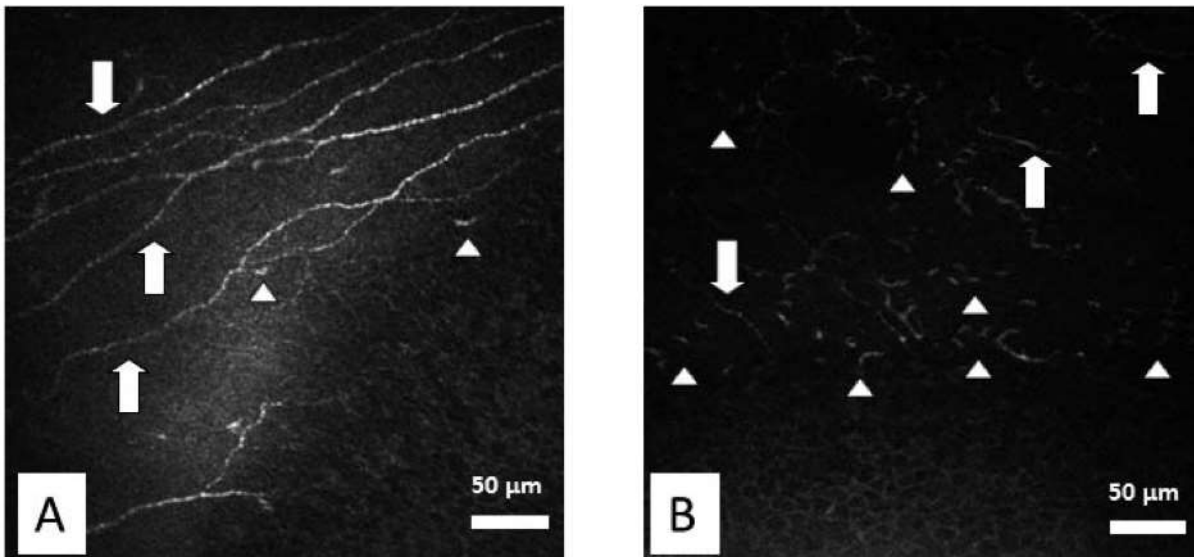
Par rapport à l'OCT, elle offre une résolution latérale plus élevée d'environ 1,0  $\mu\text{m}$ , mais avec un champ de vision nettement plus petit. Bien qu'il soit possible d'explorer toutes les couches de la cornée, le foyer ne peut être réglé que sur un seul plan d'intérêt à la fois et les différentes couches cornéennes doivent être visualisées séparément .

Un autre inconvénient est que l'examen est qu'il nécessite un contact direct avec l'œil, ce qui entraîne une gêne pour le patient et un léger risque d'infection cornéenne.

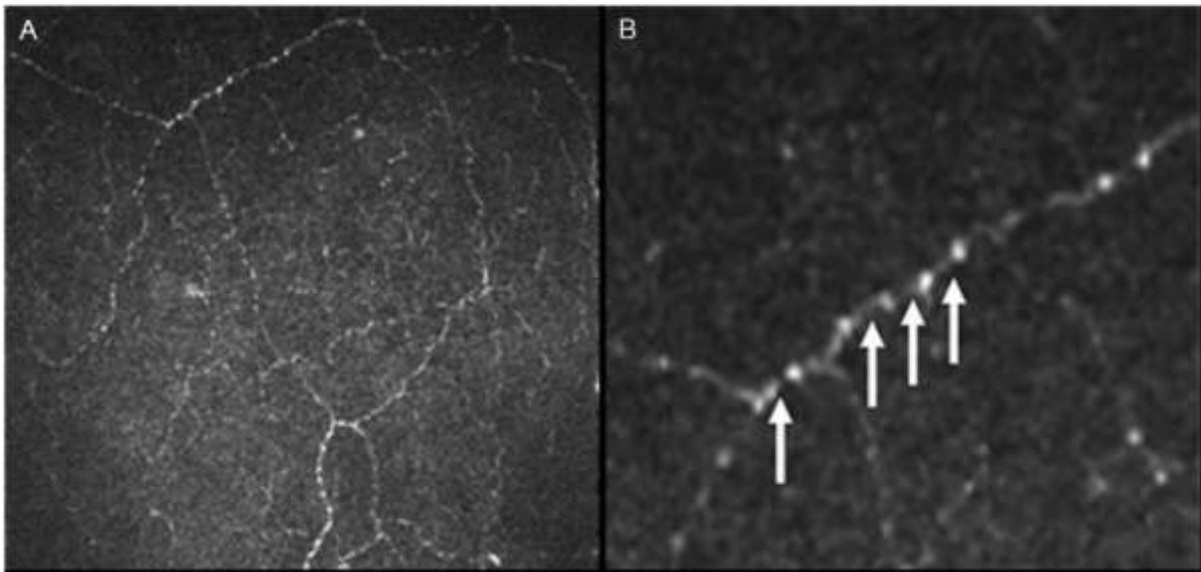
L'IVCM offre la possibilité d'obtenir des informations sur les nerfs cornéens in vivo, comme ce que permet la microscopie optique ou électronique avec coloration d'obtenir in vitro.

Les paramètres des nerfs cornéens à analyser par l'IVCM incluent le nombre de nerfs par image, la réflectivité de ces nerfs, leur largeur et longueur. Ces paramètres ayant été corrélé dans certaines études avec l'OSDI et d'autres paramètres cliniques du SSO.

Des changements morphologiques ont également été étudiés, les résultats rapportent une augmentation significative du nombre de renflements avec une tortuosité nerveuse associée à l'augmentation des cellules inflammatoires dans le syndrome sec oculaire (figure 54;55).



**Figure 54.** Images de microscopie confocale in vivo des nerfs sous-basaux cornéens. (A) Image d'un sujet témoin sain montrant les fibres nerveuses sous-basales (flèches) et quelques cellules inflammatoires (pointes de flèche), (B) Image d'un patient atteint de syndrome de Gougerot Sjögren montrant une raréfaction des fibres nerveuses sous-basales (flèches) et de nombreuses cellules inflammatoires (pointes de flèches)(94).

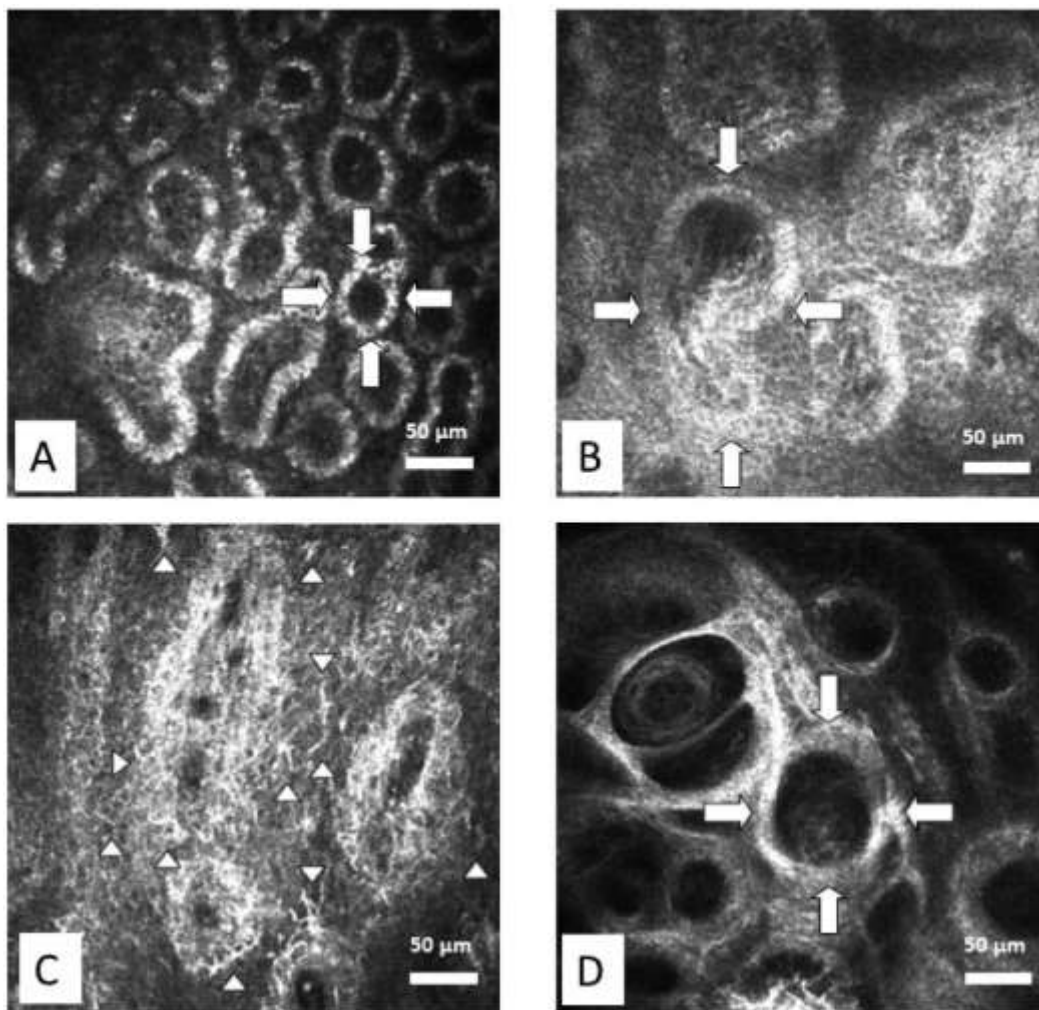


**Figure 55.**Aspect IVCM du plexus sous-basal Les fibres nerveuses présentent une tortuosité accrue (A) et des formations perlées évidentes (B, flèches)(95).

Outre la cornée, la conjonctive peut être également étudiée à l'aide de l'IVCM. Elle permet d'apprécier la densité des cellules caliciformes conjonctivale, ce qui n'était auparavant possible qu'avec des technologies invasives et chronophages telles que la cytologie des empreintes conjonctivales.

L'IVCM offre également la possibilité de visualiser la microstructure des glandes de Meibomius. Nous observons une diminution significative de la densité des unités acineuses, une augmentation de leur diamètre le plus long le plus court, ainsi qu'une élévation de la densité des cellules inflammatoires des glandes de Meibomius chez les patients présentant un dysfonctionnement meibomien (figure 56 )





**Figure 56.**microscopie confocale in vivo d'une glande de meibomus d'un sujet témoin sain et d'un patient atteint de DGM.

(A) L'image d'un sujet témoin montre une unité acineuse ronde et compacte (entourée de flèches) dans la glande de Meibomius, (B) image d'un patient atteint de DGM montrant une unité acineuse élargie (entourée de flèches), (C) image d'un patient atteint de DGM objectivant de nombreuses cellules inflammatoires (pointes de flèches) autour des unités acineuses de la glande de Meibomius légèrement atrophiées, (D) image d'un patient atteint de DGM montrant une atrophie des glandes de Meibomius avec une fibrose périglandulaire étendue (entourée de flèches) (94).

Sur la base des images obtenues avec l'IVCM, les glandes de Meibomius peuvent être classées de la même manière que le score de meibographie (96).

En résumé, l'IVCM est un outil précieux aussi bien pour le diagnostic et pour le suivi des patients présentant un syndrome sec oculaire, dans la mesure où cette exploration met en évidence les changements morphologiques de la surface oculaire y compris la cornée, la conjonctive, les glandes de Meibomius et la glande lacrymale. Néanmoins, le besoin d'un contact avec la surface oculaire et son accessibilité difficile empêche son application à de larges populations de patients (94).

## C. Explorations biologiques des larmes

### 1. Osmolarité des larmes

L'osmolarité des larmes a été largement étudiée à la fois dans le cadre de la recherche et en milieu clinique et est considérée comme l'un des meilleurs marqueurs globaux du SSO. Un film lacrymal insuffisant ou instable deviendrait par définition hyperosmolaire. Le DEWS a démontré son rôle central dans la physiopathogénie de l'œil sec.

L'évaluation de l'osmolarité des larmes a été largement développée avec l'introduction de nouveaux osmomètres qui recueillent un échantillon de 50 nL de larmes et analysent son impédance électrique (1).

Dans la littérature, les valeurs seuils d'osmolarité des larmes varient de 305 mOsm/L à 316 mOsm/L. . L'une des raisons signalées pour expliquer la variabilité des valeurs seuils d'osmolarité des larmes est l'instabilité du film lacrymal, caractéristique de la maladie, ainsi qu'à la différence de sévérité de la maladie dans les groupes testés, étant donné la forte corrélation entre l'osmolarité des larmes et la gravité de la maladie.

Un seuil d'osmolarité des larmes de 308 mOsm/L est maintenant considéré comme un seuil largement accepté. Un seuil d'osmolarité des larmes de 308 mOsm/L

a permis de diagnostiquer correctement l'œil sec sévère et les patients normaux dans 90,7 % et 81,3 % des cas respectivement. Cette valeur semble être la plus sensible pour distinguer les yeux normaux de ceux présentant des stades précoces de SSO.

Actuellement, nous estimons que le seuil de 316 mOsm/L permet de mieux distinguer la sécheresse oculaire minime de celle modérée/sévère.

L'impact des facteurs environnementaux, tels que la température, l'humidité sur l'osmolarité des larmes n'est pas clair, de même que l'effet des hormones sexuelles (97)

Vu la variabilité des résultats, il existe des patients présentant des symptômes de SSO dont l'osmolarité des larmes peut être mesurée comme normale.

Une valeur normale n'exclut pas toujours le SSO ; par conséquent, une osmolarité élevée des larmes ne doit pas être considérée comme une condition préalable au diagnostic. Cependant, une osmolarité élevée suggère fortement la présence d'un film lacrymal inadéquat compatible avec un SSO. En outre, il convient de noter que l'osmolarité ne doit pas être utilisée comme une mesure statique, elle est plutôt de type dynamique chez un patient dont le film lacrymal est instable. L'osmolarité moyenne du film lacrymal sur une période spécifique sera probablement élevée, et donc une seule mesure peut ne pas refléter au mieux l'état général du film lacrymal.

Par conséquent, en standardisant la mesure clinique pour minimiser la variabilité de l'environnement et de l'opérateur, et en se concentrant sur les tendances et les moyennes, l'osmolarité des larmes peut offrir des informations précieuses sur l'état du film lacrymal et potentiellement guider le traitement dans de nombreux sous-types du SSO(98).

## 2. Le prélèvement des larmes

Le facteur limitant de l'exploration biologique du film lacrymal réside dans le prélèvement de larmes et ce, malgré le développement de techniques de plus en plus sensibles et utilisant des volumes de plus en plus faibles.

La technique de référence reste le prélèvement de larmes à la pipette de transfert, de préférence sans stimulation (figure 57). Le volume précis de larmes ainsi prélevé permet des résultats quantitatifs précis et sensibles.

Le véritable déficit du prélèvement des larmes étant le faible volume du prélèvement, nécessitant une stimulation mécanique ou chimique qui peut fausser l'analyse biologique par phénomène d'exsudation vasculaire ;leur concentration peut alors être multipliée par 20 par rapport à la sécrétion basale normale. Aussi, les taux lacrymaux d'albumine, d'IgG, de transferrine, de fibronectine et de protéines non synthétisées par la glande lacrymale se voient augmentée lors de la sécrétion reflexe (40).



**Figure 57.**photo d'un Prélèvement de larmes à la pipette de transfert (8)

Différentes méthodes pour dépasser ce problème de recueil de larmes ont été essayées, notamment, en collectant les larmes à partir des papiers de test de Schirmer ou de membranes en papier-filtre. Si elle est simple et pratique, cette technique peut

cependant altérer certains constituants des larmes qui peuvent être adsorbées sur le papier-filtre et plus ou moins relâchées dans la solution. Une autre technique consiste à rincer la surface oculaire avec du sérum physiologique et analyser la solution obtenue.

#### **D. L’empreinte conjonctivale**

Développée à la fin des années 1970, elle permet le recueil des cellules épithéliales conjonctivales d’une manière non ou très peu invasive, rapide et quasiment indolore, pour une analyse biologique des maladies de la surface oculaire (97).

Les empreintes conjonctivales permettent le recueil des cellules localisées dans les couches superficielles de la conjonctive.

Il est alors possible de réaliser 2 types d’études :

1. Une étude cytologique qui évalue la richesse cellulaire de l’épithélium, les signes de souffrance cellulaire, la présence de cellules inflammatoires et le nombre de cellules à mucus (diminué en cas de sécheresse).

Plusieurs systèmes de classification ont été développés. Le plus répandu étant le Nelson. C’est une classification en quatre étapes de la métaplasie squameuse basée sur la morphologie des cellules épithéliales, la densité et la forme des cellules à mucus.

2. Une étude immunocytochimique par technique directe de l’empreinte par des anticorps monoclonaux marqués permettant d’analyser de façon semi-quantitative, au moyen d’un microscope confocal de multiples marqueurs cellulaires d’inflammation ou d’apoptose.

Les techniques de biologie moléculaire appliquées aux empreintes conjonctivales offrent la possibilité d’analyser plusieurs transcrits simultanément sur une même empreinte et ainsi la possibilité de découvrir de nouveaux biomarqueurs pour les diagnostics des pathologies de la surface oculaire.

## **IV. Discussion de nos résultats avec la littérature**

### **A. Données épidémiologiques relatives à la polyarthrite rhumatoïde.**

Au Maroc, les publications relatives à la PR après 1998 ont montré que cette maladie représente 38.5% des pathologies rhumatismales, avec une nette prédominance féminine (sexe ratio de 4/1) (99).

La comparaison de nos résultats épidémiologiques relatifs à la PR ont été comparés principalement à 4 grandes études dont deux grandes études internationales :étude QUSETRA (100) et COMORA(101) dont la singularité tient du fait d'avoir inclus plusieurs pays, parmi eux un grand nombres de patients marocains dans le but de comparer les différences sociodémographiques liées à la maladie et deux cohortes exclusivement marocaines relativement récentes la cohorte EL AYACHI (102)ainsi que la cohorte ESPRIM(103) l'analyse comparative des différents résultats est illustrée dans le tableau 14 ci-dessous

**Tableau 14:résumé comparative des Données épidémiologiques relatives à la polyarthrite Rhumatoïde**

Études	Age	Sexe en pourcentage de femmes	Durée d'évolution
QUESTRA(100)	56.1 ±14.1	65	11.4± 9.7
COMORA (101)	56 ± 13	81.7	9.6± 8.7
COHORTE ESPRIM (103)	45,5± 11,6	80.5	--
COHORTE EL AYACHI (102)	46.9 ±10.8	88	--
<i>Notre série</i>	47.8± 12.9	89.7	6.98 ± 6.95

L'Age moyen mesuré dans notre série est en accord avec les résultats des deux études internationales (100)(101)qui ont prouvées que les patients marocains atteints de PR sont plus jeunes et plus fréquemment de sexe féminin par rapport aux autres pays

L'Age et le sexe ratio mesurée concorde à peu de chose près avec les résultats de la littérature marocaine (102)(103)(99)

Pour la durée d'évolution de notre série de 6.9ans ,elle Concorde avec les différentes études qui confirment que la PR au Maroc atteint des patients plus jeunes (100)(101)et donc ces derniers présentent une durée d'évolution inferieure aux autres séries internationales au moment de leurs explorations lors du choix d'un échantillon dit accidentel

## **B. Analyse des données cliniques et paracliniques**

Notre travail a été initié devant la grande hétérogénéité de la littérature en ce qui concerne le diagnostic de la sécheresse oculaire, bien que ce thème ait été traité par plusieurs comités dont le plus important étant le DEWS II en vue de standardiser le diagnostic du SSO. Ainsi, nous avons essayé de rechercher les différentes corrélations possibles entre les différents paramètres de sécheresse oculaire mesurés qu'ils soient anamnestiques, cliniques et via les paramètres non invasifs mesurés par LACRYDIAG® du fait de l'avènement de nombreux outils ou plateformes d'exploration de la sécheresse oculaire prônant leurs caractères non invasifs ainsi que l'objectivité des résultats mesurés



## **1. Corrélation entre le score de qualité de vie OSDI et le score clinique ARITA avec le NBUT**

### **1.1. La corrélation entre le NBUT et le score OSDI :**

Le Résultat de notre travail contraste avec différents travaux (104)(105)(106) ayant retrouvé une corrélation significativement négative de force variable entre l'OSDI et le NBUT retrouvé par différentes technologies d'acquisition du NBUT, à savoir, le Lacrydiag (104) ,le tearscope(105) et le Keratograph 5M (106)

Une probable explication à cette discordance étant l'absence de score OSDI traduit et valide en arabe dialectale malgré l'existence de la nouvelle traduction valide en arabe classique (ARB OSDI) par M. Bakkar et al (107) qui demeure non compréhensible par une partie des marocains analphabètes

Ceci ouvre la discussion sur la pertinence d'un prochain travail qui essaiera de le valider en arabe dialectale vu son importance dans la pratique courante.

### **1.2. La corrélation entre le NBUT et le Meiboscore d'ARITA**

Dans notre série nous n'avons pas retrouvé d'association entre le NBUT et le score d'ARITA ceci est en accord avec les différents travaux réalisés dans ce sens que cela soit avec le Lacrydiag (6) (6) ou le Kératograph 5M (108) Cependant, il a été rapporté l'existence d'une corrélation entre l'un de ces paramètres à savoir la vascularisation anormale et le NBUT (108)

Ceci ne remet pas en question le grand apport de ce score dans le diagnostic des DGM ainsi que sa reproductibilité en plus de sa facilité d'utilisation par l'ensemble de la communauté des ophtalmologistes.

Ce score est devenu un outil intéressant permettant une meilleure évaluation de la maladie de manière précise et aide à proposer un traitement ciblé aux patients dont la gravité varie en conséquence et en apprécier l'efficacité par la suite(109)(110).

**2. Corrélation entre le score OSDI avec les principaux paramètres cliniques :test de Schirmer et Break up time**

L'absence de corrélation mesurée dans notre série entre l'OSDI avec le BUT et le test de Schirmer a également été rapportée par différents travaux (106)(111) alors que d'autres études réalisées dans ce sens ont mesuré une corrélation inverse statistiquement significative avec le BUT (104)(112) sans trouver également une association avec le Schirmer au sein du même échantillon.

Les résultats de ces différents travaux sont illustrés dans le tableau 15 ci-dessous.

**Tableau 15.résumé des différentes associations mesurées entre L'OSDI, le BUT et le test de Schirmer**

	Corrélation entre OSDI- Schirmer		Corrélation entre OSDI - Break up time	
Série de Tae Hoon et al (106)	$p=0.575$		$p =0.173$	
Série deN Best et al (111)	$p =0.0047$	$p =0.97$	$P=0.0856$	$p =0.554$
Série de et Cihane al (112)	$R =-0.133$	$p =0.445$	$r = -0,385.$	$p = 0,022$
Série d'Alix et al. (104).	$p =0.22$		$p \leq 0.001$	
Notre série	$R2=-0.16$	$p =0.21$	$R2=-0.25$	$p=0.058$

Cette absence de corrélation du test de Schirmer avec la symptomatologie

fonctionnelle a fait l'objet de nombreuses recherches dont Singh Bhinder et al (113) qui ont signalé que les résultats du test Schirmer changeaient en fonction de l'épiphora réflexe, et qu'il n'y avait donc pas de corrélation avec les symptômes de sécheresse oculaire.

Un sujet peut ne présenter aucun symptôme en dehors de la fatigue oculaire, même si le résultat d'un test de Schirmer est inférieur à 5 mm, voire nul (114) .

Ce test seul ne semble pas être un bon test pour le diagnostic du syndrome sec oculaire par la grande variabilité de ses résultats et sa faible reproductibilité (115) (115), car l'obtention de valeurs normales n'exclut pas une sécheresse oculaire, elle indique simplement une production plus élevée de larmes, et il serait approprié de le combiner avec d'autres moyens diagnostiques.

### **3. Corrélation entre la meibographie et l'interférométrie**

Peu d'études se sont intéressées à cette corrélation qui, cependant, s'est révélée d'une grande importance. Une corrélation faible (116) à bonne a été rapportée par Pult et ses collaborateurs (117) (117) qui ont mesuré cette association via un indice de perte des glandes de meibomius nommées MGL (meibomian gland loss) défini par la surface de glande meibomienne perdue sur la surface totale. Cet indice est presque similaire à la méthodologie d'analyse des glandes de meibomius par la meibographie au niveau du Lacrydiag dont l'indice est appelé "pourcentage de perte".

Hyo et ces collaborateurs (118) ont rapporté quelques cas de DGM avec une discordance entre la fonction et la morphologie des glandes de Meibomius. Cela peut être expliqué par le fait que l'évolution du DGM se fait en 2 phases, la première phase est caractérisée par une fonction de la glande de Meibomius réduite mais dont la morphologie est normale. Il y a donc, au cours de cette phase, une discordance entre la fonction et la morphologie de la glande de Meibomius. En revanche, c'est dans un

second temps appelé "temps atrophique" que la fonction et la morphologie de la glande de meibomius coïncident.

Une seconde explication proposée par HYO et al. serait la présence d'une hypersécrétion compensatrice suite à l'obstruction ou l'atrophie de certaines glandes

Dans ces cas, la fonction de la glande de Meibomius évaluée par l'épaisseur de la couche lipidique est normale, mais la morphologie montre une chute typique des glandes de Meibomius. Malgré que d'autres études antérieures ont montré que la quantité de la couche lipidique est liée au nombre et à la fonction des glandes de Meibomius (119)(108)(120)

Et puisque de nombreux patients présentent des caractéristiques à la fois de type hyper sécrétoire et obstructif ; il serait judicieux de rapporter sur la base de ces études un type mixte, tel qu'il est utilisé dans la classification de l'œil sec.

Le contraste de ces études (117)(116) avec nos résultats pourrait être expliqué par l'utilisation du programme de quantification semi-automatique du Lacrydiag. L'obligation pour l'observateur de sélectionner manuellement les régions d'intérêt en utilisant ce programme a augmenté le biais subjectif de la mesure.

Ceci a permis de constater des différences significatives entre les observateurs en ce qui concerne le pourcentage de perte des glandes de Meibomius.

Cameron D et ses collaborateurs (121) ont publié un travail tout récemment prouvant cette hypothèse, la meibographie réalisée à l'aide du Lacrydiag avec quantification *automatisée* pour calculer le pourcentage de perte des glandes meibomiennes était significativement différente entre les observateurs (P = 0,008, test t apparié).

**Tableau 16: Tableau comparatif des principaux résultats de la littérature avec notre série, en ce qui concerne la corrélation entre interférométrie et meibographie.**

Corrélation entre Meibographie et interférométrie	Résultats statistiques		Interprétation
Eom Y et al. (116)	R <sup>2</sup> =0.14	$p=0,0041$	Faible corrélation significative
Pults et al. (117)	$r=-0,68,$	$p=0,001$	Forte corrélation significative
<i>Notre série</i>	R <sup>2</sup> =-0.04	$p=0.74$	Absence de corrélation significative

#### **4. Corrélation entre la meibographie et le score ARITA :**

Notre étude a clairement démontré la corrélation du score d'Arita avec la meibographie mesurée en pourcentage de perte par méthode semi-automatique avec le Lacrydiag

(R<sup>2</sup>=0.363,  $p<0.001$ ) cette corrélation a été très peu explorée dans la littérature.

Le travail d'Arita et al (122) (122) a également mis en évidence cette corrélation (R<sup>2</sup>= 0.359;  $P<0.0001$ ), mais avec un système de cotation de la perte meibomienne qui diffèrent par classe et non pas exprimé en pourcentage de perte. Ce résultat vient renforcer l'utilité et la fiabilité du score d'Arita.

Le Score d'ARITA et al a pu prouver sa capacité de reproductibilité et sa spécificité diagnostique dans la mise en évidence du DGM à travers différentes études ; ainsi que son accessibilité à l'ensemble des ophtalmologistes sans expertise spéciale.

Le système de classification clinique permet, en outre, de nous aider à mieux évaluer la maladie de manière précise et à proposer un traitement ciblé aux patients dont la gravité varie en conséquence puis à en apprécier l'efficacité par la suite.

Actuellement, ce score est devenu un outil incontournable pour la comparaison des différents résultats d'études menées à travers différents centres d'ophtalmologies.

### 5. Corrélation NBUT avec autres paramètres

Plusieurs travaux se sont penchés sur la corrélation entre le NBUT et les autres paramètres mesurés de la sécheresse oculaire, afin de démontrer la pertinence du non invasive break up time dans le diagnostic du SSO comme proposé par le DEWS II. Évalué par différents moyens d'imagerie, le NBUT n'a jamais été corrélé à l'ensemble des paramètres. Cependant, des associations ponctuelles ont été retrouvées dans différents travaux (Tableau 17).

Dans notre série, nous avons trouvé une corrélation positive de force Modérée très significative entre le NBUT et le BUT ( $r_s=+0.48$  ;  $p<0.001$ ) ceci est en accord avec plusieurs travaux (105)(120)(121) ) basés respectivement sur des mesures par Lacrydiag, kératographe 5M et puis la topographie sirius, avec une corrélation de force variable selon les différentes séries. Cependant, le sens de cette corrélation est appelé "biais de corrélation" reste encore controversée.

Certaines études (123)(124) ont mesurées un  $BUT > NBUT$  incriminant l'impact de la quantité de Fluorescéine utilisée (125)

Alors que des travaux plus récents retrouvent un biais inverse :  $NBUT > BUT$  (6)(126)(126) ces travaux vont dans le même sens du résultat obtenu dans notre série, cela peut être expliqué par :

1. Le Larmolement réflexe induit par la luminosité de la machine
2. La Disponibilité du NBUT average par certaine version du Lacrydiag et non le NBUT first
3. Le Potentiel d'instabilité lacrymal induit par la fluorescéine (127)(128)

Sur notre analyse de Bland et Altman nous avons mesuré un NBUT > BUT avec une moyenne de 1.5 seconde va dans le sens d'une publication très récente obtenue par Lacrydiag retrouvant un NBUT supérieur au BUT de 2.7 secondes (6)

Avec une tendance significative à la hausse du NBUT en fonction des valeurs de BUT. En d'autres termes, leur corrélation diminue avec l'augmentation de la stabilité des larmes

**Tableau 17:résumé des résultats de corrélation entre le NBUT et les différents paramètres de sécheresse oculaire mesurés dans différents travaux en comparaison avec les résultats de notre série.**

Corrélation Avec le NBUT	OSDI /NBUT	BUT /NBUT	Schirmer /NBUT	Hauteur ménisque lacrymal /NBUT	Meiboscore /NBUT
ALIX al.(104) (LacryDiag)	P<0. 001	VNA	VNA	VNA	VNA
Et hong al. (123) (Keratographe*) (OCT**)	VNA	P=0.55 ;p<0.001*	P=0.55 ; p<0.001	P=0.231; p<0.033**	VNA
Pult et al .(105) (Tearscope plus)	R=0.591 p<0.001	VNA	VNA	r =0.461 , p=0.001	VNA
Kemal Ozulken et al. (129) (Sirius topography)	VNA	r = 0.947. p < 001,	r =0.166 p = 0.030,	VNA	VNA
M. Labetoulle et al. (6) (LacryDiag)	R2=0.018 ; p=0.479	R2=0,139 ;p=0,042.	R2 = 0,120 ; p = 0,061	R2 =0.036; p = 0.148	R2 <0.0001; p =0.933
Notre série (LacryDiag)	Rs=-0.22 ; p=0.094	Rs=+0.48 ;p<0.0001	Rs =-0.03; p = 0.81	Rs =-0.04; p = 0.73	Rs=-0.12; p =0.34

Variable non analysée (VNA)

# LIMITES ET PERSPECTIVES



Certains paramètres analysés via le Lacrydiag peuvent comporter des biais de mesures, de par leurs caractères subjectifs et par manque de reproductibilité de certains tests. La hauteur du ménisque lacrymale (HML) peut être notamment influencée par la luminosité émanant de la machine pouvant enclencher une hypersécrétion réflexe et biaiser l'analyse. L'examen de l'interférométrie reste subjectif sans automatisation.

Les résultats de la meibographie ont également été répétés afin de contrôler le calcul automatisé du déficit, mais la qualité de l'image peut parfois amener des difficultés dans l'analyse fine de l'anatomie des glandes de Meibomius.

Le LACRYDIAG® apporte des pistes intéressantes sur l'aide diagnostique de cette pathologie courante, par sa facilité et sa rapidité de fonctionnement. Plus d'automatisation et de reproductibilité et bientôt, l'avènement de l'Intelligence artificielle dans ce domaine pourraient aider davantage les cliniciens dans cette voie de diagnostic complexe permettant de déléguer l'analyse de ces différents paramètres afin d'en généraliser l'utilisation, ce qui permettrait de favoriser le dépistage systématique du SSO.

Enfin, les rapports et illustrations permettent de faciliter une information plus didactique auprès des patients, indispensable à leur bonne adhésion au traitement. Les courbes graphiques proposées apportent également une aide afin de mieux visualiser l'évolution des différentes atteintes cliniques. Le but final étant de diminuer au maximum l'impact de ce problème de santé publique extrêmement fréquent en pratique courante.

# CONCLUSION

Le Rapport sur la Méthodologie diagnostique du TFOS DEWS II a identifié un algorithme diagnostique pour une analyse par étapes qui comprend, après des questions de triage, l'évaluation des symptômes et des marqueurs d'homéostasie (temps de rupture non invasif ou à la fluorescéine, osmolarité des larmes et coloration de la surface oculaire).

Bien que notre travail ait pu prouver la corrélation entre le NBUT et le BUT via les mesures obtenues par Lacrydiag en précisant le sens de cette corrélation. Le rapport reconnaît qu'aucun test de référence unique n'a encore été établi et qu'il est nécessaire de trouver de nouveaux biomarqueurs diagnostiques fiables.

Ces dernières années, un grand nombre de techniques et de dispositifs d'imagerie pour l'examen de la surface oculaire ont été développés et mis sur le marché.

Ces dispositifs présentent l'avantage de fournir des résultats automatisés des tests examinés, évitant ainsi le biais de l'observateur ; de plus, comme la plupart de ces examens sont non invasifs, ils ne modifient pas les résultats des tests ultérieurs, représentant ainsi des outils de dépistage utiles pour distinguer les sujets sains des patients atteints ou à risque de SSO; ainsi que le sous type de sécheresse oculaire pouvant orienter la thérapeutique

Enfin, la combinaison de différentes techniques dans un bilan complet de la surface oculaire peut augmenter la sensibilité et la spécificité pour diagnostiquer la maladie et suivre son évolution après des traitements spécifiques.

Dans ce sens, d'autres essais cliniques à plus grande échelle devraient fournir davantage de preuves sur le rôle de ces techniques diagnostiques émergentes dans la batterie diagnostique du SSO en établissant des valeurs seuils universelles pour chaque examen.

# RESUMES

## Résumé

### **Introduction**

La sécheresse oculaire constitue de loin la manifestation oculaire la plus fréquente au cours de La polyarthrite rhumatoïde (PR). En plus de la symptomatologie rapportée par les patients, les signes cliniques communément retrouvés sont la diminution de la sécrétion lacrymale évaluée par le test de Schirmer et la diminution du temps de rupture du film lacrymal (BUT). Récemment plusieurs plateformes d'exploration non invasive et semi-automatique de la surface oculaire ont vu le jour, permettant d'évaluer plusieurs paramètres cliniques dont la mesure du non-invasive BUT (NBUT).

Les objectifs de notre travail étaient premièrement l'évaluation de la sensibilité et la spécificité des paramètres cliniques habituels et ceux évalués de façon automatisée dans le diagnostic du syndrome sec oculaire, et deuxièmement la détermination de la corrélation entre ces paramètres de diagnostic de la sécheresse oculaire.

### **Matériels et Méthodes**

Étude transversale descriptive et analytique, menée du 01 avril au 30 juillet 2021. Les patients diagnostiqués de PR et consultants pendant cette période et ayant un score de qualité de vie OSDI  $> 20$  ont été inclus. Les données recueillies étaient le niveau d'inconfort par le score OSDI, le test de Schirmer, le BUT, l'évaluation du dysfonctionnement meibomien par le score ARITA, ainsi que le NBUT, la hauteur du ménisque lacrymal, l'interférométrie et la meibographie évalués par la plateforme Lacrydiag. La corrélation des différents paramètres quantitatifs a été réalisée par le test de Spearman Rho et le test de Pearson après vérification de la normalité des paramètres par les tests de Kolmogorov- Smirnov et Shapiro-Wilk.

## Résultats

58 yeux de 29 patients ont été examinés dont 26 femmes et 3 hommes. L'âge était  $47.8 \pm 12.9$  ans, la durée d'évolution de la PR était  $6.98 \pm 6.95$  ans. La valeur moyenne du score OSDI était  $38,6 \pm 23.1$ . Les valeurs moyennes des différents paramètres cliniques habituels de diagnostic de la sécheresse oculaire étaient respectivement  $8.1 \pm 7.4$  mm pour le Schirmer,  $11.9 \pm 7.4$  secondes pour le BUT et  $4.5 \pm 1.9$  pour score ARITA. Pour ce qui est des paramètres évalués par Lacrydiag le NIBUT moyen était  $10.4 \pm 3.4$  secondes, la hauteur du ménisque lacrymal était de  $0.25 \pm 0.14$  mm, le pourcentage moyen de perte des glandes de meibomius supérieures et inférieures  $31.4 \pm 11\%$ . Concernant l'interférométrie 31% de nos patients avaient une épaisseur moyenne de la couche lipidique mesurée à  $15 \mu\text{m}$ . Nous avons trouvé une corrélation de force modérée entre le BUT et le NBUT ( $r_s = 0,48$  ;  $p < 0,001$ ) et une corrélation entre le score Arita et la meibographie faible à modérée très significative ( $R^2 = 0.363$ ;  $p < 0,001$ ).

Par ailleurs, aucune corrélation n'a été retrouvée entre le NBUT avec le test de Schirmer ; hauteur du ménisque lacrymal ; score ARITA ; Score OSDI. De même aucune corrélation croisée n'a été approuvée ni entre interférométrie,, meibographie ni entre l'OSDI, le BUT et le test de Schirmer.

## Discussion

Notre résultat concernant la corrélation significative entre le NBUT et le BUT rejoint celui de plusieurs études publiées. Cependant, la littérature rapporte également une grande hétérogénéité des résultats de comparaison et de corrélation des différents paramètres quantitatifs diagnostiquant la sécheresse oculaire.

### **Conclusion**

Malgré la corrélation du BUT avec le NBUT et malgré que ce dernier soit proposé par le DEWS 2 parmi les 5 paramètres prioritaires pour affirmer une sécheresse oculaire, le diagnostic de cette dernière reste basée sur une analyse conjointe des paramètres subjectifs et objectifs dont la mesure est automatisée, notamment devant l'absence de corrélation entre l'ensemble de ces paramètres.

## **Abstract**

### **Introduction**

Dry eye is by far the most frequent ocular manifestation in rheumatoid arthritis (RA). In addition to the symptomatology reported by the patients, the clinical signs commonly found are the decrease in tear secretion evaluated by the Schirmer test and the decrease in tear film break-up time (BUT). Recently, several platforms that permit non-invasive and semi-automatic exploration of the ocular surface have been developed, allowing the evaluation of several clinical parameters including the measurement of the non-invasive BUT (NBUT).

The objectives of our work were firstly to evaluate the sensitivity and specificity of the usual clinical parameters and those evaluated by an automated manner in the diagnosis of dry eye syndrome, and secondly to determine the correlation between these parameters for the diagnosis of dry eye.

### **Materials and Methods**

Our study is a Descriptive and analytical cross-sectional study, conducted from April 01 to July 30, 2021. Patients diagnosed with RA and consulting during this period and having an OSDI quality of life score  $> 20$  were included. The data collected were the level of discomfort by OSDI score, Schirmer test, BUT, assessment of meibomian dysfunction by ARITA score, as well as NBUT, lacrimal meniscus height, interferometry, and meibography assessed by the Lacrydiag platform. Correlation of the different quantitative parameters was performed by Spearman Rho test and Pearson test after verification of the normality of the parameters by the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests.



## Results

58 eyes of 29 patients were examined, including 26 women and 3 men. The age was  $47.8 \pm 12.9$  years, the mean RA duration was  $6.98 \pm 6.95$  years. The mean value of the OSDI score was  $38.6 \pm 23.1$ . The mean values of the different usual clinical parameters for the diagnosis of dry eye were respectively  $8.1 \pm 7.4$  mm for the Schirmer,  $11.9 \pm 7.4$  seconds for the BUT and  $4.5 \pm 1.9$  for the ARITA score. Regarding the parameters evaluated by Lacrydiag, the average NIBUT was  $10.4 \pm 3.4$  seconds, the height of the lacrimal meniscus was  $0.25 \pm 0.14$  mm, the average percentage of loss of the upper and lower meibomian glands  $31.4 \pm 11\%$ . Regarding interferometry 31% of our patients had a mean lipid layer thickness measured at  $15 \mu\text{m}$ . We found a moderate strength correlation between BUT and NBUT ( $r_s = 0.48$ ;  $p < 0.001$ ) and a highly significant correlation between Arita score and low to moderate meibography ( $R^2 = 0.363$ ;  $p < 0.001$ ).

Furthermore, no correlation was found between NBUT with Schirmer test; lacrimal meniscus height; ARITA score; OSDI score. Similarly, no cross-correlation was approved between interferometry, meibography or between OSDI, BUT and Schirmer's test.

## Discussion

Our result concerning the significant correlation between the NBUT and the BUT agrees with that of several published studies. However, the literature also reports an heterogeneity in the results of comparison and correlation of the different quantitative parameters diagnosing dry eye.

## **Conclusion**

Despité the correlation of the BUT with the NBUT and despité the fact that the latter is proposed by the DEWS 2 among the 5 priority parameters for affirming ocular dryness, the diagnosis of dry eye deseas remains based on a joint analysis of subjective and objective parameters whose measurement is automated, especially due to the lack of correlation between all these parameters.

## ملخص

### مقدمة

يعتبر جفاف العين أكثر المظاهر العينية شيوعاً في التهاب المفاصل الروماتويدي (RA). بالإضافة إلى الأعراض التي أبلغ عنها المرضى ، فإن العلامات السريرية المتكررة هي انخفاض إفراز الدموع الذي تم تقييمه بواسطة اختبار شيرمر وانخفاض وقت تكسير الدموع (BUT). في الأونة الأخيرة، ظهرت العديد من الوسائل الاستكشافية الغير الغازية وشبه الآلية لتحليل جفاف العين ، مما يسمح بتقييم العديد من المعلمات السريرية بما في ذلك قياس (NBUT) BUT الغير الغازي.

كانت أهداف عملنا أولاً تقييم حساسية ونوعية المعايير السريرية المعتادة وتلك التي تم تقييمها بطريقة آلية في تشخيص متلازمة العين الجافة ، وثانياً تحديد الارتباط بين هذه المعايير التشخيصية للعين الجافة.

### المواد والأساليب

دراسة وصفية وتحليلية مقطعية أجريت في الفترة من 01 أبريل إلى 30 يوليو 2021. تم تضمين المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بالتهاب المفاصل الروماتويدي و المتواجدين خلال هذه الفترة ولديهم درجة جودة حياة  $OSDI < 20$ . كانت البيانات التي تم جمعها هي مستوى الانزعاج من نتيجة OSDI ، واختبار Schirmer ، و BUT ، وتقييم الخلل الوظيفي لعدد ميوموس من خلال درجة ARITA ، وكذلك NBUT ، و قياس الغضروف الدمعي ، و قياس التداخل ، و دراسة غدد ميوموس بالمبيوغرافيا تم تقييمها من قبل منصة Lacrydiag. أجرى اختبار سبيرمان رو واختبار بيرسون الارتباط بين المعلمات الكمية المختلفة بعد التحقق من الحالة الطبيعية للمعلمات من خلال اختبارات كولموغوروف-سميرنوف وشابيرو-ويلك.

### نتائج

تم فحص 58 عين من 29 مريضاً من بينهم 26 امرأة و 3 رجال. كان العمر  $47.8 \pm 12.9$  سنة ، وكانت مدة تطور RA  $6.95 \pm 6.98$  سنة. كان متوسط قيمة درجة OSDI  $38.6 \pm 23.1$ . كانت القيم المتوسطة لمختلف المعايير السريرية المعتادة لتشخيص جفاف العين على التوالي  $7.4 \pm 8.1$  ملم بالنسبة إلى Schirmer ، و  $7.4 \pm 11.9$  ثانية لـ BUT و  $1.9 \pm 4.5$  لدرجة ARITA. بالنسبة للمعلمات التي تم تقييمها بواسطة Lacrydiag ، كان متوسط NIBUT  $10.4 \pm 3.4$  ثانية ، وكان ارتفاع الغضروف الدمعي  $0.14 \pm 0.25$  مم ، ومتوسط النسبة المئوية لفقدان الغدد المبيومية العلوية والسفلية  $11 \pm 31.4\%$ . فيما يتعلق بقياس التداخل ، كان لدى 31% من مرضانا سماكة متوسطة للطبقة الدهنية تم قياسها عند 15 ميكرومتر. وجدنا علاقة قوة معتدلة بين NBUT/BUT

(rs = 0,48 ; p < 0,001) وعلاقة بين درجة Arita و المبيوغرافيا منخفضة إلى معتدلة

(.001> p R2 = 0.363 )

علاوة على ذلك ، لم يتم العثور على أي ارتباط بين اختبار NBUT مع اختبار شيرمر. و الغضروف الدمعي. ;درجة ARITA ؛ درجة OSDI. وبالمثل ، لم تتم الموافقة على الارتباط المتبادل بين قياس التداخل أو الميبوغرافيا أو بين اختبار OSDI و BUT واختبار شيرمر.

### مناقشة

تتوافق النتائج التي توصلنا إليها فيما يتعلق بالعلاقة المهمة بين NBUT و BUT مع تلك التي توصلت إليها العديد من الدراسات المنشورة. ومع ذلك ، تشير الأدبيات أيضًا إلى عدم تجانس كبير في نتائج المقارنة والارتباط بين مختلف المعايير الكمية لتشخيص جفاف العين.

### خاتمة

على الرغم من ارتباط BUT مع NBUT وعلى الرغم من حقيقة أن هذا الأخير تم اقتراحه من قبل DEWS 2 من بين المعايير الخمسة ذات الأولوية لتأكيد جفاف العين ، يظل تشخيص جفاف العين على تحليل مشترك لهذه العناصر الذاتية والموضوعية بالقياس الآلي ، لا سيما بالنظر إلى عدم وجود ارتباط بين جميع هذه العناصر

# ANNEXES

**Annexe 1**

**Score OSDI**

Aviez-vous vécu les situations suivantes au cours de la dernière semaine :

	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais
1) Yeux qui sont sensibles à la lumière ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Impression de sable dans les yeux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Yeux douloureux ou irrités ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Vision floue ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Baisse de vision ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Aviez-vous eu des problèmes oculaires qui vous ont gênés lors des tâches suivantes au cours de la dernière semaine :

	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	Non concerné
6) Lecture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Conduite de nuit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) Travail sur ordinateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) Regarder la télévision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Aviez-vous subi un inconfort oculaire dans les situations suivantes au cours de la dernière semaine :

	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	Non concerné
10) Conditions venteuses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) Lieu avec faible humidité (air très sec)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) Lieu avec air conditionné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Comptez le nombre de points (D) en fonction du barème suivant :

Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelque fois	jamais
4 points	3 points	2 points	1 points	0 points

D=

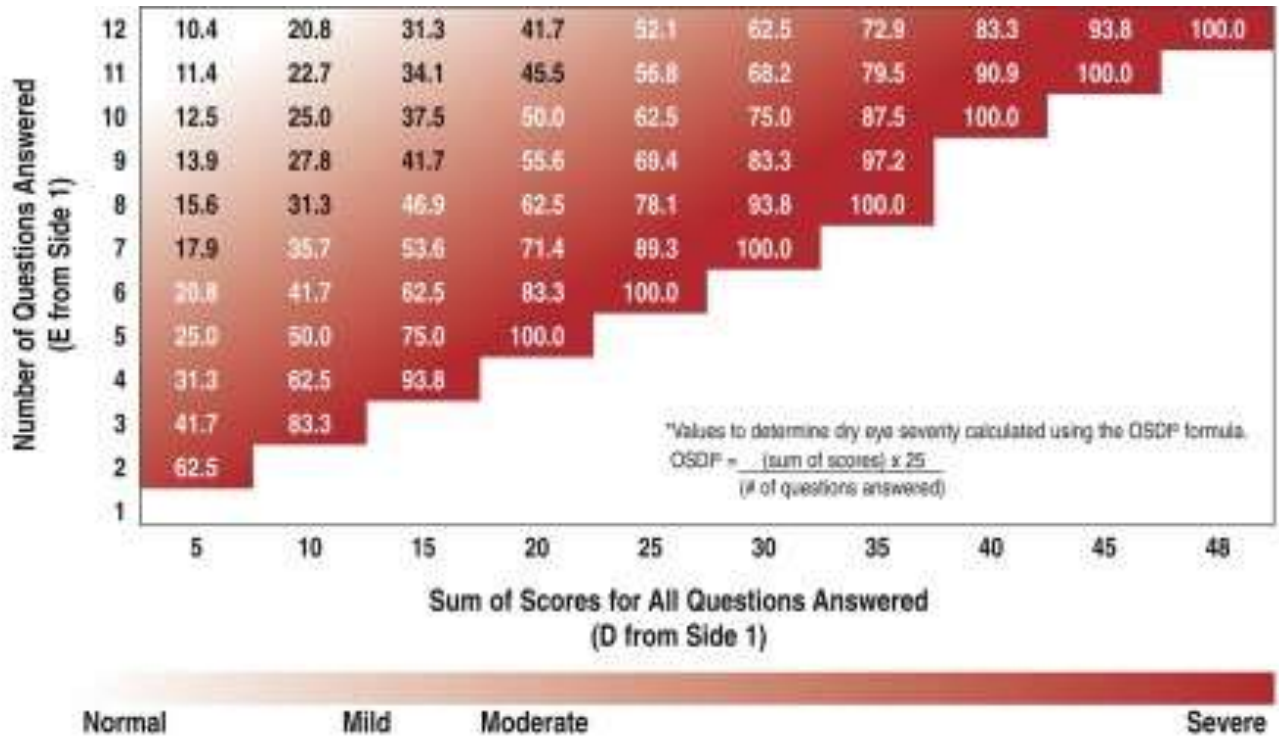
Comptez le nombre de questions (E) auxquelles la personne a répondu

E=

Score OSDI = Nombre de points (D) x 25 / nombre de questions répondues (E)

ODSI =

En fonction du score, regardez la couleur de rouge correspondant pour analyser si le score indique un « syndrome d'œil sec » normal, moyen, modéré, sévère





## Annexe 2

### La fiche d'exploitation :

Identité :

L'âge :            ans ; le sexe : homme         femme

a. Interrogatoire :

Les ATCD

Pathologie générale (diabète, maladie de système, Zona), prise médicamenteuse

Port de lentille de contact

Tabagisme

Atteinte du V (traumatisme, chirurgie)

b. Le score OSDI

c. L'examen clinique :

	Œil droit	Œil gauche
AV sans correction		
Réfraction		
AV avec correction		
Examen des annexes		
Bords libres :.		
La conjonctive :		
Aspect du film lacrymal	Normal <input type="checkbox"/> Mousseux <input type="checkbox"/> Filamenteux <input type="checkbox"/>	Normal <input type="checkbox"/> Mousseux <input type="checkbox"/> Filamenteux <input type="checkbox"/>
Cornée		
Test a la Fluorescéine	BUT (break up time): Staining conjonctival Staining cornéen	BUT (break up time): Staining conjonctival Staining cornéen
Test de shirmer à 5 min		
Reste du segment antérieur		
Tonus oculaire		

d. Examen paraclinique

1. NIBUT (non invasif break up time)
2. Hauteur du ménisque lacrymal
3. Interféromètre
4. Meibographie

e. Score ARITA :

### **Annexe 3**

#### **Échelle de classification clinique du dysfonction meibomienne proposée par Arita.**

##### **Découverte d'une vascularisation anormale du bord palpébral**

0 = aucune ou une légère rougeur du bord de la conjonctive palpébrale et aucune télangiectasie ne dépassant les orifices de glandes de meibomius

1 = rougeur du bord de la conjonctive palpébrale et aucune télangiectasie ne dépassant les orifices de glandes de meibomius

2 = rougeur du bord de la conjonctive palpébrale et présence de télangiectasies dépassant les orifices des glandes de meibomius sans dépasser la moitié du bord palpébral

3 = rougeur du bord de la conjonctive palpébrale et présence de télangiectasies dépassant les orifices des glandes de meibomius dépassant la moitié du bord palpébral

##### **Orifice des glandes de meibomius**

0 = aucune glande de meibomius bouchée

1 = moins de trois glandes de meibomius bouchées

2 = trois glandes de meibomius ou plus bouchées réparties sur une longueur de moins de la moitié de la longueur palpébrale

3 = trois glandes de meibomius ou plus bouchées réparties sur une longueur de plus de la moitié de la longueur palpébrale

##### **Irrégularité du bord palpébral**

0 = aucune irrégularité du bord palpébral

1 = moins de 3 irrégularités du bord palpébral associées à des échancrures superficielles

2 = trois irrégularités ou plus du bord palpébral associées à des échancrures profondes

### **Glandes de meibomisu partielles**

0 = aucune glande partielles

1 = moins de trois glandes partielles

2 = trois glandes partielles ou plus et moins de 3 de ces glandes ayant perdu plus de la moitié de leur longueur totale

3 = trois glandes partielles ou plus ayant perdus plus de moitié de leur longueur totale

### **Pertes de glandes de meibomius**

0 = aucune perte de glande

1 = perte de moins de trois glandes de meibomius

2 = perte de trois glandes de meibomius ou plus

# REFERENCES

1. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *The Ocular Surface*. juill 2017;15(3):366-403.
2. Tong L, Thumboo J, Tan YK, Wong T-Y, Albani S. The eye: a window of opportunity in rheumatoid arthritis? *Nat Rev Rheumatol*. sept 2014;10(9):552-60.
3. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. déc 2006;36(3):182-8.
4. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic. *EMC – Appareil locomoteur*. janv 2007;2(3):1-15.
5. Tukenmez-Dikmen N, Yildiz EH, Imamoglu S, Turan-Vural E, Sevim MS. Correlation of Dry Eye Workshop Dry Eye Severity Grading System With Tear Meniscus Measurement by Optical Coherence Tomography and Tear Osmolarity. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. mai 2016;42(3):153-7.
6. Remongin P-E, Rousseau A, Best A-L, Ben Hadj Salah W, Legrand M, Benichou J, et al. Place du NIBUT automatisé dans l'évaluation multimodale de la surface oculaire dans le syndrome sec avec le Lacrydiag. *Journal Français d'Ophtalmologie*. mars 2021;44(3):313-20.
7. J.-R. Fenolland. *Conjonctive*.
8. Pierre-Jean Pisella, Christophe Baudouin, Thanh Hoang-Xuan. *rapport de surface*.
9. ANATOMY OF THE HUMAN EYE: Conjunctiva [Internet]. [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.images.missionforvisionusa.org/anatomy/2005/11/conjunctiva.html>
10. Freddo TF, Chaum E. *Anatomy of the eye and orbit: the clinical essentials*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
11. Nichols BA. Conjunctiva. *Microsc Res Tech*. 1 mars 1996;33(4):296-319.

12. Takahashi Y, Watanabe A, Matsuda H, Nakamura Y, Nakano T, Asamoto K, et al. Anatomy of Secretory Glands in the Eyelid and Conjunctiva: A Photographic Review. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. mai 2013;29(3):215-9.
13. Snell RS. *Clinical Anatomy of the Eye*. [Internet]. 2013 [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1205845>
14. Shumway CL, Motlagh M, Wade M. *Anatomy, Head and Neck, Eye Conjunctiva*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519502/>
15. AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. 2020–2021 BASIC AND CLINICAL SCIENCE COURSE (BCSC), COMPLETE SET. S.I.: AMER ACADEMY OF OPHTHALMO; 2020.
16. Mannis MJ, Holland EJ, éditeurs. *Cornea*. Fourth edition. Edinburgh ; N.Y: Elsevier; 2017. 2 p.
17. Müller LJ, Pels L, Vrensen GF. Novel aspects of the ultrastructural organization of human corneal keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. déc 1995;36(13):2557-67.
18. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human Corneal Anatomy Redefined. *Ophthalmology*. sept 2013;120(9):1778-85.
19. Brar VS, American Academy of Ophthalmology. *Fundamentals and principles of ophthalmology*. 2020.
20. Allouch–Nahmias C, Goldschmit P, Borderie V, Touzeau O, Gaujoux T, Laroche L, et al. Anatomie de la cornée. *EMC – Ophtalmologie*. janv 2011;8(3):1-16.
21. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental Eye Research*. mai 2003;76(5):521-42.
22. Van Buskirk EM. The anatomy of the limbus. *Eye*. mars 1989;3(2):101-8.

23. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the human eye: an atlas and textbook. Philadelphia: Saunders; 1971. 687 p.
24. Michel Mouillon M-MB. Anatomie de l'angle iridocornéen.
25. Atlas of ocular anatomy. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
26. I. Larré. Anatomie chirurgicale des paupières et des sourcils. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1252111/anatomie-chirurgicale-des-paupieres-et-des-sourcil>
27. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F Pearlman, Eric. The eye: basic sciences in practice [Internet]. 2021 [cité 26 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20180038347>
28. 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. In: Brewitt H, éditeur. Developments in Ophthalmology [Internet]. Basel: KARGER; 2010 [cité 26 févr 2022]. p. 108-22. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/315024>
29. Holland EJ, Mannis MJ, Lee WB, éditeurs. Ocular surface disease: cornea, conjunctiva and tear film. London: Elsevier/Saunders; 2013. 452 p.
30. Yanoff M, Duker JS, Augsburger JJ, éditeurs. Ophthalmology. Premium ed., 3. ed. Edinburgh: Mosby, Elsevier; 2009. 1528 p. (An expert consult title online + print).
31. Dutton JJ. Atlas of clinical and surgical orbital anatomy. 2. ed. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2011. 262 p.
32. American Academy of Ophthalmology. Orbit, eyelids, and lacrimal system. 2017.
33. Katowitz WR, Katowitz JA. Orbitofacial Neurofibromatosis 1: Current Medical and Surgical Management. In: Guthoff RF, Katowitz JA, éditeurs. Oculoplastics and Orbit [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [cité 26 févr 2022]. p. 79-94. (Kriegelstein GK, Weinreb RN. Essentials in Ophthalmology).



Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-85542-2\\_5](http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-85542-2_5)

34. Bernard J-A, Ritleng P, Ducasse A, Ameline V, Mann F. Physiologie de l'excrétion des larmes : les voies lacrymales. EMC – Ophtalmologie. janv 2008;5(2):1-12.
35. Prydal JI, Artal P, Woon H, Campbell FW. Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. Invest Ophthalmol Vis Sci. mai 1992;33(6):2006-11.
36. Dr. Arantxa Acera and al. Tear Biomarkers and Biomaterials for ocular surface regeneration. Disponible sur: <https://www.ehu.eus/en/web/gobe/research-biomarkers>
37. Messmer EM, von Lindenfels V, Garbe A, Kampik A. Matrix Metalloproteinase 9 Testing in Dry Eye Disease Using a Commercially Available Point-of-Care Immunoassay. Ophthalmology. nov 2016;123(11):2300-8.
38. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. The Ocular Surface. juill 2017;15(3):438-510.
39. Kopacz D, Niezgoda Ł, Fudalej E, Nowak A, Maciejewicz P. Tear Film – Physiology and Disturbances in Various Diseases and Disorders. In: Kopacz D, éditeur. Ocular Surface Diseases – Some Current Date on Tear Film Problem and Keratoconic Diagnosis [Internet]. IntechOpen; 2021 [cité 26 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/ocular-surface-diseases-some-current-date-on-tear-film-problem-and-keratoconic-diagnosis/tear-film-physiology-and-disturbances-in-various-diseases-and-disorders>
40. Pflugfelder SC, éditeur. Dry eye and ocular surface disorders. New York Basel: Dekker; 2004. 428 p.
41. Hof W van't, Blankenvoorde MFJ, Veerman ECI, Amerongen AVN. The Salivary Lipocalin Von Ebner's Gland Protein Is a Cysteine Proteinase Inhibitor. Journal of Biological Chemistry. janv 1997;272(3):1837-41.

42. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Experimental Eye Research*. mars 2004;78(3):409-16.
43. Baudouin C. Un nouveau schéma pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire. *Journal Français d'Ophtalmologie*. mars 2007;30(3):239-46.
44. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, Geerling G, Akova YA, Benítez-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*. mars 2016;100(3):300-6.
45. Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The Ocular Surface*. avr 2007;5(2):108-52.
46. Fuentes-Páez G, Herreras JM, Cordero Y, Almaraz A, González MJ, Calonge M. Falta de concordancia entre los cuestionarios y las pruebas diagnósticas en el síndrome de ojo seco. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. janv 2011;86(1):3-7.
47. Dr. med. Messmer. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. Disponible sur: [10.3238/arztebl.2015.0071](https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0071)
48. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The Ocular Surface*. juill 2017;15(3):539-74.
49. Okumura Y, Inomata T, Iwata N, Sung J, Fujimoto K, Fujio K, et al. A Review of Dry Eye Questionnaires: Measuring Patient-Reported Outcomes and Health-Related Quality of Life. *Diagnostics*. 5 août 2020;10(8):559.
50. Grubbs JR, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, Davis RM. A Review of Quality of Life Measures in Dry Eye Questionnaires. *Cornea*. févr 2014;33(2):215-8.

51. Friedman NJ. Impact of dry eye disease and treatment on quality of life. *Current Opinion in Ophthalmology*. juill 2010;21(4):310-6.
52. Szczotka-Flynn LB, Maguire MG, Ying G, Lin MC, Bunya VY, Dana R, et al. Impact of Dry Eye on Visual Acuity and Contrast Sensitivity: Dry Eye Assessment and Management Study. *Optom Vis Sci*. juin 2019;96(6):387-96.
53. Herbaut A, Liang H, Denoyer A, Baudouin C, Labbé A. Tear film analysis and evaluation of optical quality: A review of the literature. *Journal Français d'Ophtalmologie*. févr 2019;42(2):e21-35.
54. Uchino M, Schaumberg DA. Dry Eye Disease: Impact on Quality of Life and Vision. *Curr Ophthalmol Rep*. juin 2013;1(2):51-7.
55. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Definition and Classification Subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 30 mars 2011;52(4):1930.
56. B. Chaput. Chirurgie esthétique des paupières. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1373228/chirurgie-esthetique-des-paupieres>
57. Fu J, Chou Y, Hao R, Jiang X, Liu Y, Li X. Evaluation of ocular surface impairment in meibomian gland dysfunction of varying severity using a comprehensive grading scale. *Medicine*. août 2019;98(31):e16547.
58. Schulze MM, Hutchings N, Simpson TL. The Perceived Bulbar Redness of Clinical Grading Scales. *Optometry and Vision Science*. nov 2009;86(11):E1250-8.
59. Schulze M. The evaluation of bulbar redness grading scales. undefined [Internet]. 2010 [cité 28 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-evaluation-of-bulbar-redness-grading-scales-Schulze/3a9e60459d4c4f6942d6ddc274e6ff8075392bc4>

60. Di Pascuale MA. Clinical characteristics of conjunctivochalasis with or without aqueous tear deficiency. *British Journal of Ophthalmology*. 1 mars 2004;88(3):388-92.
61. Yang S, Lee HJ, Kim D-Y, Shin S, Barabino S, Chung S-H. The Use of Conjunctival Staining to Measure Ocular Surface Inflammation in Patients With Dry Eye. *Cornea*. juin 2019;38(6):698-705.
62. Tabery HM. Dual appearance of fluorescein staining in vivo of diseased human corneal epithelium. A non-contact photomicrographic study. *British Journal of Ophthalmology*. 1 janv 1992;76(1):43-4.
63. Creuzot-Garcher C. Examen de la sécrétion lacrymale. *EMC – Ophtalmologie*. janv 2006;3(3):1-7.
64. Abelson MB, Ousler GW, Nally LA, Welch D, Krenzer K. Alternative Reference Values for Tear Film Break up Time in Normal and Dry Eye Populations. In: Sullivan DA, Stern ME, Tsubota K, Dartt DA, Sullivan RM, Bromberg BB, éditeurs. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2002 [cité 21 févr 2022]. p. 1121-5. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 506). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-0717-8\\_157](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-0717-8_157)
65. de Monchy I, Gendron G, Miceli C, Pogorzalek N, Mariette X, Labetoulle M. Combination of the Schirmer I and Phenol Red Thread Tests as a Rescue Strategy for Diagnosis of Ocular Dryness Associated with Sjögren's Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 15 juill 2011;52(8):5167.
66. M Labetoulle,. Le test au fil au rouge phénol pour le diagnostic d'oeil sec ; détermination de la valeur seuil et évaluation de la concordance avec le test de Schirmer I. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/112272/le-test-au-fil-au-rouge-phenol-pour-le-diagnostic->
67. Srinivasan S, Jones L. Contemporary dry eye tests. In: *Dry Eye Syndrome: Basic and Clinical Perspectives* [Internet]. Unitec House, 2 Albert Place, London N3 1QB, UK: Future Medicine Ltd; 2013 [cité 21 févr 2022]. p. 30-49. Disponible sur:

<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/ebo.13.94>

68. updated DDBE. Cranial Nerve Examination – OSCE Guide | Geeky Medics [Internet]. 2010 [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://geekymedics.com/cranial-nerve-exam/>
69. Van Went C, Alalwani H, Brasnu E, Pham J, Hamard P, Baudouin C, et al. Évaluation de la sensibilité cornéenne chez les patients traités médicalement pour un glaucome ou une hypertonie oculaire. *Journal Français d’Ophtalmologie*. déc 2011;34(10):684-90.
70. Han SB, Liu Y-C, Mohamed-Noriega K, Tong L, Mehta JS. Objective Imaging Diagnostics for Dry Eye Disease. *Journal of Ophthalmology*. 22 juill 2020;2020:1-11.
71. Sweeney DF, Millar TJ, Raju SR. Tear film stability: A review. *Experimental Eye Research*. déc 2013;117:28-38.
72. Bandlitz S, Peter B, Pflugi T, Jaeger K, Anwar A, Bikhu P, et al. Agreement and repeatability of four different devices to measure non-invasive tear breakup time (NIBUT). *Contact Lens and Anterior Eye*. oct 2020;43(5):507-11.
73. Dogru M, Tsubota K. New Insights into the Diagnosis and Treatment of Dry Eye. *The Ocular Surface*. avr 2004;2(2):59-75.
74. Guarnieri A, Carnero E, Bleau A-M, López de Aguilera Castaño N, Llorente Ortega M, Moreno-Montañés J. Ocular surface analysis and automatic non-invasive assessment of tear film breakup location, extension and progression in patients with glaucoma. *BMC Ophthalmol*. déc 2020;20(1):12.
75. Doughty MJ, Laiquzzaman M, Oblak E, Button N. The tear (lacrimal) meniscus height in human eyes: a useful clinical measure or an unusable variable sign? *Contact Lens and Anterior Eye*. juin 2002;25(2):57-65.
76. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Experimental Eye Research*. mars 2004;78(3):399-407.

77. Qiu X, Gong L, Sun X, Jin H. Age-related Variations of Human Tear Meniscus and Diagnosis of Dry Eye With Fourier-domain Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Cornea*. mai 2011;30(5):543-9.
78. Chan TCY, Wan KH, Shih KC, Jhanji V. Advances in dry eye imaging: the present and beyond. *Br J Ophthalmol*. mars 2018;102(3):295-301.
79. Finis D, Pischel N, Schrader S, Geerling G. Evaluation of Lipid Layer Thickness Measurement of the Tear Film as a Diagnostic Tool for Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea*. déc 2013;32(12):1549-53.
80. A Better Meibomian Gland Work-up: See What You've Been Missing [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.reviewofoptometry.com/article/a-better-meibomian-gland-workup-see-what-youve-been-missing>
81. Fineide F, Arita R, Utheim TP. The role of meibography in ocular surface diagnostics: A review. *The Ocular Surface*. janv 2021;19:133-44.
82. Akiyama R, Usui T, Yamagami S. Diagnosis of Dry Eye by Tear Meniscus Measurements Using Anterior Segment Swept Source Optical Coherence Tomography. *Cornea*. nov 2015;34(Supplement 11):S115-20.
83. Wang J, Palakuru JR, Aquavella JV. Correlations Among Upper and Lower Tear Menisci, Noninvasive Tear Break-up Time, and the Schirmer Test. *American Journal of Ophthalmology*. mai 2008;145(5):795-800.e1.
84. Nguyen P, Huang D, Li Y, Sadda SR, Ramos S, Pappuru RR, et al. Correlation Between Optical Coherence Tomography-Derived Assessments of Lower Tear Meniscus Parameters and Clinical Features of Dry Eye Disease. *Cornea*. juin 2012;31(6):680-5.
85. Ibrahim OMA, Dogru M, Takano Y, Satake Y, Wakamatsu TH, Fukagawa K, et al. Application of Visante Optical Coherence Tomography Tear Meniscus Height Measurement in the Diagnosis of Dry Eye Disease. *Ophthalmology*. oct 2010;117(10):1923-9.

86. Li Y, Tan O, Brass R, Weiss JL, Huang D. Corneal Epithelial Thickness Mapping by Fourier–Domain Optical Coherence Tomography in Normal and Keratoconic Eyes. *Ophthalmology*. déc 2012;119(12):2425-33.
87. Adil el Maftouhi, alexander Denoyer. OCT :l'intelligence de l'épithélium. avr 2022;
88. Ederh NA, El Maftouhi A, Djerada Z, Arndt C, Denoyer A. New model to better diagnose dry eye disease integrating OCT corneal epithelial mapping. *Br J Ophthalmol*. 24 mai 2021;bjophthalmol–2021–318826.
89. Labbé A, Brignole–Baudouin F, Baudouin C. Méthodes d'évaluation de la surface oculaire dans les syndromes secs. *Journal Français d'Ophtalmologie*. janv 2007;30(1):76-97.
90. Goto T, Zheng X, Klyce SD, Kataoka H, Uno T, Karon M, et al. A new method for tear film stability analysis using videokeratography. *American Journal of Ophthalmology*. mai 2003;135(5):607-12.
91. Marcos S. Aberrometry: basic science and clinical applications. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2006;(302):197-213.
92. Koh S, Maeda N, Kuroda T, Hori Y, Watanabe H, Fujikado T, et al. Effect of tear film break–up on higher–order aberrations measured with wavefront sensor. *American Journal of Ophthalmology*. juill 2002;134(1):115-7.
93. Habay T, Majzoub S, Perrault O, Rousseau C, Pisella PJ. Évaluation objective de l'impact fonctionnel de la sévérité de la sécheresse oculaire sur la qualité de vision par aberrométrie double passage. *Journal Français d'Ophtalmologie*. mars 2014;37(3):188-94.
94. Matsumoto Y, Ibrahim OMA. Application of In Vivo Confocal Microscopy in Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 27 nov 2018;59(14):DES41.
95. 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. *Optometry and Vision Science*. juin 2013;90(6):576-86.

96. Schmidl D, Schlatter A, Chua J, Tan B, Garhöfer G, Schmetterer L. Novel Approaches for Imaging-Based Diagnosis of Ocular Surface Disease. *Diagnostics*. 13 août 2020;10(8):589.
97. Potvin R, Makari S, Rapuano C. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *OPHTH*. nov 2015;2039.
98. Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of Tear Osmolarity Compared to Previous Diagnostic Tests for Dry Eye Diseases. *Current Eye Research*. juill 2010;35(7):553-64.
99. Ibtissam Bentaleb, Samira Rostom, Meryem Eddaoudi, Sara Bouayad, Rachid Bahiri. Etat des lieux du profil épidémiologique de la polyarthrite rhumatoïde au Maroc. 2020 [cité 20 févr 2022]; Disponible sur: <https://rmr.smr.ma/386-la-gonarthrose-point-de-vue-du-mpr>
100. Jawaheer D, Olsen J, Lahiff M, Forsberg S, Lähteenmäki J, da Silveira IG, et al. Gender, body mass index and rheumatoid arthritis disease activity: results from the QUEST-RA Study. *Clin Exp Rheumatol*. août 2010;28(4):454-61.
101. Mistretta F, Ferlet JF, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, et al. Étude transversale internationale de la prévalence des comorbidités dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et évaluation de leur suivi (COMORA study: COMOrbidities in Rheumatoid Arthritis). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. févr 2014;62:S14.
102. Benbouazza K, Benchekroun B, Rkain H, Amine B, Bzami F, Benbrahim L, et al. Profile and course of early rheumatoid arthritis in Morocco: a two-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord*. déc 2011;12(1):266.
103. N Hajjaj-Hassouni. La cohorte ESPOIR Maroc (Étude et Suivi des POlyarthrites rhumatoïdes et arthrites Indifférenciées Récentes): méthodologie et caractéristiques initiales de 200 patients [Internet]. Disponible sur: <http://mediatheque.larhumatologie.fr/mediatheque/media.aspx?mediaId=6472&channel=5730>



104. ALIX C. analyse multimodale du syndrome sec oculaire au decours de la chirurgie de cataracte [Internet]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02961409/document>
105. Pult H, Purslow C, Murphy PJ. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. *Eye*. avr 2011;25(4):502-10.
106. Lee JH, Kim CH, Choe CM, Choi TH. Correlation Analysis between Ocular Surface Parameters with Subjective Symptom Severity in Dry Eye Disease. *Korean J Ophthalmol*. 28 mai 2020;34(3):203-9.
107. Department of Allied Medical Sciences, Faculty of Applied Medical Sciences, Jordan University of Science and Technology, Irbid 22110, Jordan, Bakkar MM, Qadire MA, Department of Adult Health, Faculty of Nursing, Al Al-Bayt University, Mafrq 25113, Jordan; College of Nursing, Sultan Qaboos University, Muscat 123, Oman. Validation of the Arabic version of the Ocular Surface Disease Index Questionnaire. *Int J Ophthalmol*. 18 oct 2021;14(10):1595-601.
108. Koh S, Ikeda C, Fujimoto H, Oie Y, Soma T, Maeda N, et al. Regional Differences in Tear Film Stability and Meibomian Glands in Patients With Aqueous-Deficient Dry Eye. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. juill 2016;42(4):250-5.
109. Fu J, Chou Y, Hao R, Jiang X, Liu Y, Li X. Evaluation of ocular surface impairment in meibomian gland dysfunction of varying severity using a comprehensive grading scale. *Medicine*. août 2019;98(31):e16547.
110. Amano S. Meibomian Gland Dysfunction: Recent Progress Worldwide and in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 27 nov 2018;59(14):DES87.
111. Senior Resident, Department of Ophthalmology, L N Medical College Bhopal, MP, India, Raghuwanshi DS, Agarwal DR, Associate Professor, Department of Ophthalmology, L N Medical College, Bhopal, MP, India, Raghuwanshi DS, Associate Professor, Department of ENT, L N Medical College Bhopal, MP, India, et al. Correlation between ocular-surface disease index questionnaire, tear film break-up time and schirmer tests for evaluation of the tear film in patients of dry eye syndrome. *Int J Med Res Rev*. 31 mars 2016;4(3):309-13.
-

112. Ünlü C, Guney E, Sezgin Akçay BI, Erdogan G, Akcali G, Bayramlar H. Comparison of ocular-surface disease index questionnaire, tearfilm break-up time, and Schirmer tests for the evaluation of the tearfilm in computer users with and without dry-eye symptomatology. *OPHTH.* août 2012;1303.
113. Singh Bhinder G, Singh Bhinder H. Reflex Epiphora in Patients with Dry Eye Symptoms: Role of Variable Time Schirmer-1 Test. *European Journal of Ophthalmology.* juill 2005;15(4):429-33.
114. Nichols KK, Nichols JJ, Mph M, Mitchell GL. The Lack of Association Between Signs and Symptoms in Patients With Dry Eye Disease: *Cornea.* nov 2004;23(8):762-70.
115. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The Repeatability of Clinical Measurements of Dry Eye: *Cornea.* avr 2004;23(3):272-85.
116. Eom Y, Lee J-S, Kang S-Y, Kim HM, Song J-S. Correlation Between Quantitative Measurements of Tear Film Lipid Layer Thickness and Meibomian Gland Loss in Patients With Obstructive Meibomian Gland Dysfunction and Normal Controls. *American Journal of Ophthalmology.* juin 2013;155(6):1104-1110.e2.
117. Pult H, Riede-Pult BH. Non-contact meibography: Keep it simple but effective. *Contact Lens and Anterior Eye.* avr 2012;35(2):77-80.
118. Kim HM, Eom Y, Song JS. The Relationship Between Morphology and Function of the Meibomian Glands. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice.* janv 2018;44(1):1-5.
119. Korb DR, Greiner JV. Increase in Tear Film Lipid Layer Thickness Following Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. In: Sullivan DA, éditeur. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes [Internet].* Boston, MA: Springer US; 1994 [cité 2 mars 2022]. p. 293-8. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 350). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-2417-5\\_50](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-2417-5_50)
120. Ekins MBC, Waring GO. Absent Meibomian Glands and Reduced Corneal Sensation in Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* juill

1981;18(4):44-7.

121. Ward CD, Murchison CE, Petroll WM, Robertson DM. Evaluation of the Repeatability of the LacryDiag Ocular Surface Analyzer for Assessment of the Meibomian Glands and Tear Film. *Trans Vis Sci Tech.* 2 août 2021;10(9):1.
122. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact Infrared Meibography to Document Age-Related Changes of the Meibomian Glands in a Normal Population. *Ophthalmology.* mai 2008;115(5):911-5.
123. Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, et al. Assessment of Tear Film Stability in Dry Eye With a Newly Developed Keratograph. *Cornea.* mai 2013;32(5):716-21.
124. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Current Eye Research.* janv 1985;4(1):9-12.
125. Johnson ME, Murphy PJ. The Effect of Instilled Fluorescein Solution Volume on the Values and Repeatability of TBUT Measurements. *Cornea.* oct 2005;24(7):811-7.
126. Tian L, Qu J, zhang X, Sun X. Repeatability and Reproducibility of Noninvasive Keratograph 5M Measurements in Patients with Dry Eye Disease. *Journal of Ophthalmology.* 2016;2016:1-6.
127. Patel S, Murray D, McKENZIE A, Shearer DS, McGRATH BD. Effects of Fluorescein on Tear Breakup Time and on Tear Thinning Time: *Optometry and Vision Science.* mars 1985;62(3):188-90.
128. Cho P, Brown B. Review of the Tear Break-Up Time and a Closer Look at the Tear Break-Up Time of Hong Kong Chinese: *Optometry and Vision Science.* janv 1993;70(1):30-8.
129. Ozulken K, Aksoy Aydemir G, Tekin K, Mumcuoğlu T. Correlation of Non-invasive Tear Break-Up Time with Tear Osmolarity and Other Invasive Tear Function Tests. *Seminars in Ophthalmology.* 2 janv 2020;35(1):78-85.



أطروحة رقم 22/150

سنة 2022

**جفاف العين المرتبط بداء التهاب المفاصل الروماتويدي:  
العلاقة بين نتائج الفحص السريري، الاستقصاء الوظيفي واستطلاع  
الرأي حول جودة الحياة خلاله**

## الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/04/15

## من طرف

السيد حمزة بنموسى  
المزداد في 21 أكتوبر 1994 بفاس

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

## الكلمات المفتاحية

جفاف العين - التهاب مفاصل الروماتويدي - وسائل استكشاف جفاف العين

## اللجنة

الرئيس	.....السيد إدريس ابن عطية الأندلسي أستاذ في طب العيون
المشرف	.....السيدة عبدلاوي مريم أستاذة مبرزة في طب العيون
أعضاء	.....السيد فؤاد الشرايبي أستاذ مبرز في طب العيون
	.....السيدة نسرین أقصبي أستاذة في مبرزة العظام والمفاصل
مساعد المشرف	.....السيدة مريم الدهلول أستاذة مساعدة في طب العيون