

## I Revues générales

# Diagnostic et traitement de la sécheresse oculaire : de nouveaux outils pour la pratique quotidienne

**RÉSUMÉ :** La sécheresse oculaire touche 10 à 40 % de la population adulte. L'ampleur du problème a motivé la mise au point de nouvelles techniques diagnostiques permettant de compléter les tests cliniques. Ces technologies sont d'autant plus intéressantes que de nouveaux traitements, plus physiopathologiques, sont venus récemment étoffer l'arsenal à notre disposition. Nous aborderons dans cette revue quelques-unes des innovations diagnostiques et thérapeutiques qui ont été mises à la disposition des ophtalmologistes au cours de ces dernières années.



**A. ROUSSEAU, M. LABETOULLE**  
Service d'Ophtalmologie,  
Hôpital de Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE.

La sécheresse oculaire touche, selon les séries, jusqu'à un tiers de la population adulte. Cette pathologie chronique et souvent multifactorielle retentit de façon significative sur la qualité de vie [1]. Si le diagnostic positif ne pose pas trop de problème, comprendre les mécanismes sous-jacents aux symptômes afin de proposer le meilleur traitement est souvent délicat, ce d'autant plus que la clinique est rarement spécifique. Nous ne prétendons pas aborder l'ensemble de ces innovations et des recherches en cours, mais plutôt une sélection d'outils diagnostiques et thérapeutiques récents et originaux qui sont d'ores et déjà à la disposition des ophtalmologistes.

### Les nouveaux outils pour le diagnostic de la sécheresse oculaire

Les tests cliniques utilisés pour le diagnostic de la sécheresse oculaire ne sont malheureusement pas très fiables et, surtout, ne permettent pas toujours d'identifier quels mécanismes physiopathologiques

sont en jeu. Les nouvelles techniques d'imagerie du segment antérieur et d'analyse des larmes ont désormais des applications dédiées au diagnostic et au suivi de la sécheresse oculaire.

#### 1. Imagerie

>>> **L'OCT de segment antérieur (OCT-SA)** permet d'analyser plusieurs paramètres associés aux syndromes secs. Les mesures du **ménisque lacrymal** inférieur (hauteur, rayon, surface, volume) sont assez faciles à acquérir avec les machines disponibles et semblent bien corrélées aux signes cliniques de sécheresse oculaire, mais il n'existe pas encore de seuils diagnostiques solidement établis, du coup, l'interprétation de ces mesures n'est pas toujours aisée [2]. L'OCT-SA peut également être utilisé pour analyser **la morphologie des glandes de Meibomius (GM)** : des études récentes retrouvent une bonne corrélation entre les dimensions des GM (longueur et largeur) mesurées en OCT-SA et les autres paramètres cliniques chez des patients atteints de dysfonction des glandes meibomiennes (DGM) [3].

>>> **La meibographie** a connu de nombreux développements ces dernières années. Les systèmes non contact à infrarouge permettent d'obtenir simplement et rapidement une image globale de la morphologie des glandes, aussi bien au niveau du tarse supérieur qu'inférieur, moyennant une éversion des paupières. Plusieurs dispositifs sont disponibles. Le système BG-4M, développé par Topcon (Tokyo, Japon) est intégré dans la lampe à fente tandis que celui du LipiviewII (Tearscience, Morrisville, États-Unis, détaillé plus bas) et du Keratograph 5M (Oculus, Wetzlar, Allemagne) (**fig. 1**) associent une caméra infrarouge pour la meibographie à d'autres outils d'évaluation de la surface oculaire (voir ci-dessous, paragraphe interférométrie du film lacrymal). Les différents appareils de la marque BON. DE (Lübeck, Allemagne) –rétinographe Cobra, topographes Antares et Sirius– disposent d'une caméra infrarouge et d'un logiciel intégré d'analyse des images des glandes (Phoenix). Ce logiciel permet de calculer de façon semi-automatisée le pourcentage de surface tarsale occupée par les glandes et donne des résultats assez reproductibles et plus fiables qu'une analyse subjective à l'aide de scores cliniques [4]. De manière simple,

et si l'on ne dispose pas de logiciel d'analyse des images, on peut utiliser le "meiboscore", développé par Arita *et al.* [5]. Ce score permet de grader l'atrophie meibomienne visualisée en meibographie infrarouge de 0 à 3 en fonction de la surface d'atrophie des glandes de Meibomius rapportée à la surface du tarse (0 = pas d'atrophie, 1 : < 1/3 ; 2 = de 1/3 à 2/3 ; 3 : > 2/3). Enfin, certains auteurs utilisent astucieusement la source de lumière infrarouge de l'OCT afin de réaliser des clichés meibographiques [6].

>>> **L'interférométrie du film lacrymal** permet une mesure de l'épaisseur de la couche lipidique du film lacrymal entre les clignements. Cette technologie pourrait être très utile dans le diagnostic des DGM. En plus de la meibographie et de la topographie, le Keratograph 5M permet une évaluation de la couche lipidique par interférométrie. Cet appareil est également doté d'un système de quantification de la rougeur oculaire, d'une mesure automatisée du ménisque lacrymal ainsi que du temps de rupture du film lacrymal reposant sur l'analyse des mires de Placido. L'ensemble de ces données permet une analyse assez complète de la surface oculaire.

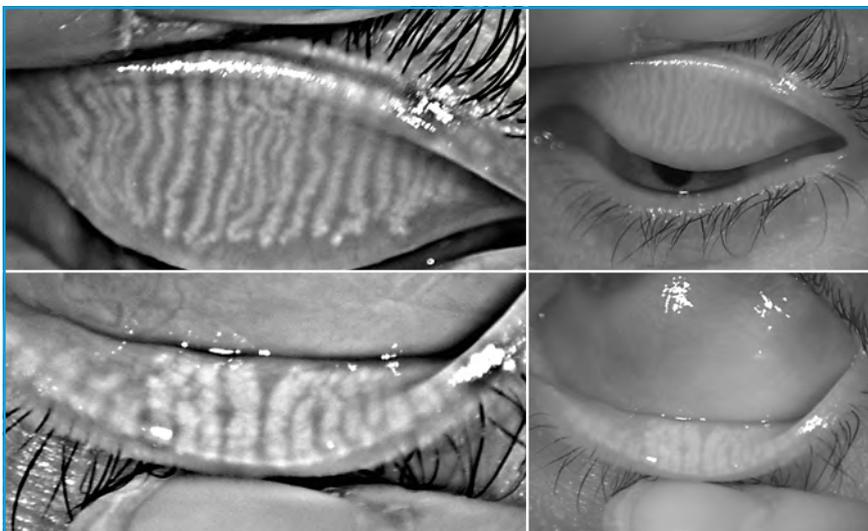
Le LipiviewII fournit aussi une évaluation quantitative de la couche lipidique par interférométrie. Une étude retrouvait une corrélation entre certains paramètres cliniques des DGM (notamment le nombre de glandes expressibles) et les valeurs d'épaisseur de la couche lipidique en interférométrie [7]. Toutefois, ces valeurs peuvent être modifiées par l'âge, le sexe, les antécédents chirurgicaux et le type de DGM et leur analyse pour un patient donné n'est pas encore totalement univoque [8]. Le LipiviewII comprend également une caméra infrarouge pour la meibographie et une caméra standard pour les clichés de la surface oculaire.

## 2. Biologie

Bien que certaines analyses biologiques réalisées sur les larmes puissent être utiles pour comprendre la physiopathologie d'un syndrome sec et fassent l'objet de techniques standardisées, les laboratoires dotés de ce savoir-faire restent très rares. De nouveaux dispositifs visent à rendre ce type d'exploration plus accessibles.

>>> **L'osmolarité lacrymale**, dont l'augmentation est au cœur de la physiopathologie de la sécheresse oculaire, pourrait servir d'élément diagnostique et d'évaluation quantitative de la sévérité de la sécheresse oculaire [9]. Le TearLab (TearLab, San Diego, États-Unis) permet cette mesure de façon très rapide lors de la consultation. Les larmes sont recueillies directement sur la puce électronique qui effectue la mesure (**fig. 2**). Cette dernière est transférée sur la machine et le résultat est obtenu en 30 secondes, la mesure la plus élevée des 2 yeux est utilisée. Le seuil de 312 mOsm/L a été retenu pour détecter les sécheresses modérées à sévères [10]; toutefois, la grande variabilité des mesures peut rendre difficile l'adoption de cette technique dans la pratique quotidienne.

>>> **La recherche de métalloprotéinases matricielles 9 (MMP-9)** pourrait devenir un examen de routine de l'œil



**Fig. 1 :** Meibographie infrarouge réalisée à l'aide du Keratograph 5M Oculus (Cliché Ghislaine Rabut, Service d'Ophtalmologie du Pr Baudouin).

## I Revues générales



Fig. 2 : Mesure de l'osmolarité lacrymale avec le Tearlab.

sec. Ces enzymes, qui participent normalement au remodelage des tissus, sont augmentées dans les larmes en cas d'inflammation de la surface oculaire. Leur présence pourrait donc être utile pour décider d'instaurer et suivre l'efficacité d'un traitement immunomodulateur. Ce d'autant plus que l'examen clinique ne permet pas toujours d'évaluer la responsabilité de l'inflammation dans la sécheresse oculaire [11]. Le test *Inflammadry*, qui repose sur une réaction immunologique, permet de rechercher les MMP-9 lacrymales en consultation [12, 13]. Il doit être réalisé avant toute instillation de collyres (notamment fluorescéine ou anesthésie) qui pourrait négativer les résultats. L'écouvillon est frotté sur la conjonctive tarsale inférieure puis clippé sur le dispositif dont une extrémité est immergée dans un tampon pendant 20 secondes. Ce dernier imbibe l'écouvillon et entraîne ainsi les éventuels MMP-9 vers la zone où se produit la réaction colorée. Le résultat peut être lu après 10 minutes. La coloration du premier témoin (bleu) indique la validité du test, du second (rouge) sa positivité.

### ■ Nouveautés thérapeutiques

#### 1. Traitements physiques et mécaniques des DGM

Un des principaux éléments physiopathologiques de la DGM est l'obstruction des glandes meibomiennes causée par la

kératinisation de l'épithélium canalaire et une augmentation de la viscosité des sécrétions meibomiennes, en grande partie secondaire à des modifications de la composition lipidique de ces dernières. La pierre d'angle du traitement des DGM repose donc sur les soins de paupières (réchauffement puis massage), qui permettent de liquéfier le meibum et de vidanger les glandes de Meibomius. Toutefois, la force exercée lors du massage varie considérablement selon les patients et l'efficacité du traitement est tributaire de la compliance à ces soins quotidiens et consommateurs de temps. Plusieurs dispositifs plus ou moins complexes essaient d'améliorer la reproductibilité et la commodité des soins. Nous avons sélectionné quelques nouveautés parmi les nombreuses nouveautés mises à la disposition des ophtalmologistes.

>>> **Le Blephasteam** (Théa, Clermont-Ferrand, France) est un dispositif constitué d'une paire de lunettes dont le cadre, relié à une source électrique, est chauffant. Des tampons annulaires imbibés d'eau sont placés dans les lunettes permettant de constituer une chambre humide. Le traitement doit être idéalement réalisé pendant 10 minutes deux fois par jour. Le patient peut continuer ses activités (lecture, ordinateur, télévision) durant les traitements, suivis à chaque fois d'un massage des paupières et d'un rinçage des yeux au sérum physiologique. Dans une étude sur 102 patients atteints de DGM traités par Blephasteam pendant 21 jours, Doan *et al.* retrouvaient une amélioration nette et significative des symptômes de sécheresse oculaire, de l'hyperhémie conjonctivale et de la qualité du meibum [14].

>>> **Le Lipiflow** (Tearscience, Morrisville, États-Unis) permettrait de réduire considérablement la fréquence des traitements. Le dispositif se compose d'un "activateur" qui prend littéralement les paupières en étai. La partie postérieure, au contact de la conjonctive tarsale permet une application contrôlée de chaleur sur les glandes de Meibomius, tandis que

la partie antérieure comprime les paupières par l'intermédiaire d'un coussinet gonflable. Le traitement dure 12 minutes. Plusieurs études ont montré qu'un seul traitement permet une augmentation du temps de rupture du film lacrymal et une amélioration des symptômes efficace pendant plusieurs mois [15]. L'efficacité sur les symptômes et les sécrétions meibomiennes pourrait être encore plus durable. Les résultats de Greiner sur des études, certes non contrôlées, à 12 mois et 3 ans, vont dans ce sens [16, 17]. Les résultats des études ayant comparé le Lipiflow aux soins de paupières conventionnels sont discordants. Dans une étude menée à Singapour sur 50 patients pendant 3 mois, Zhao *et al.* ne retrouvaient pas de différence significative d'efficacité [18] entre les deux méthodes, tandis que les résultats de Finis *et al.* avec une étude de méthodologie assez similaire sur 31 patients caucasiens, étaient clairement en faveur du Lipiflow [15]. La diffusion du Lipiflow est encore limitée par le coût de la machine et des dispositifs à usage unique nécessaires pour chaque patient.

>>> **La thérapie par lumière pulsée** (ou *Intense Pulsed Light*: IPL) est utilisée depuis plusieurs années en dermatologie pour traiter des taches vasculaires mais également l'acné et la rosacée, les rides et l'hyperlaxité cutanée. L'IPL repose sur une source de lumière polychromatique de large spectre (500 à 1 200 nm) dont l'énergie lumineuse est convertie en chaleur par les chromophores présents dans le derme [19]. L'IPL réduit les télangiectasies et diminuerait ainsi l'extravasation de médiateurs inflammatoires vers les glandes de Meibomius.

Dans la DGM, les autres effets thérapeutiques potentiels de l'IPL sont un remodelage du tissu conjonctif désorganisé par la blépharite, une diminution de la flore locale et un effet thermique bénéfique pour les sécrétions meibomiennes [19]. En pratique, le phototype cutané doit être pris en compte pour le réglage des paramètres de la machine.

Une coque de protection est placée sur les yeux et la peau située latéralement et en inférieur des bords palpébraux est traitée. Le traitement est suivi d'un massage des paupières et, pour certains auteurs, d'une prescription de collyres anti-inflammatoires. Les études cliniques sont peu nombreuses et très hétérogènes au regard des protocoles utilisés, mais les résultats semblent favorables. Une étude prospective réalisée avec la machine française E-Eye (E-Swin, Paris, France), adaptée spécialement pour l'ophtalmologie, rapportait des résultats un peu plus robustes. Pour les 28 patients inclus, tous atteints de sécheresse évaporative secondaire à une DGM, un œil était traité par 3 séances d'IPL (à J1, J15 et J45) et l'autre par placebo, sans collyres postopératoires. L'œil traité avait une amélioration significative de la couche lipidique, du BUT, et du score de symptômes à 45 jours [20]. Sur la base de cette étude, le fabricant recommande deux séances espacées de 15 jours et un traitement d'entretien qui peut être répété tous les mois [21]. Ces résultats mériteraient d'être confirmés dans d'autres études de plus grande ampleur, mais leur caractère prometteur mérite d'être souligné.

**>>> Le débouchage des orifices des glandes de Meibomius** à l'aide de sondes à usage unique de Maskin aurait une efficacité durable (plusieurs mois) en cas d'engorgement des glandes de meibomius [22]. Le dispositif Blephex (Scope Ophthalmics, Londres, Royaume-Uni), muni d'une brosse rotative, permet de réaliser un nettoyage en profondeur du bord libre et des orifices meibomiens.

D'autres dispositifs beaucoup plus simples permettent de faciliter les soins de paupières : les masques Thera-Pearl (Thera Pearl, États-Unis) et Meibopatch, qui doivent tous les deux être passés quelques secondes au micro-ondes avant utilisation rendent plus confortable l'application de chaleur sur les paupières.

Dans une autre catégorie, internet offre également un outil pédagogique très

utile pour faciliter la compréhension des soins de paupières. Citons le tutoriel mis en ligne par les Dr Ricaud et Constantini sur Youtube, remarquablement bien fait.

## 2. Du nouveau pour les lentilles sclérales

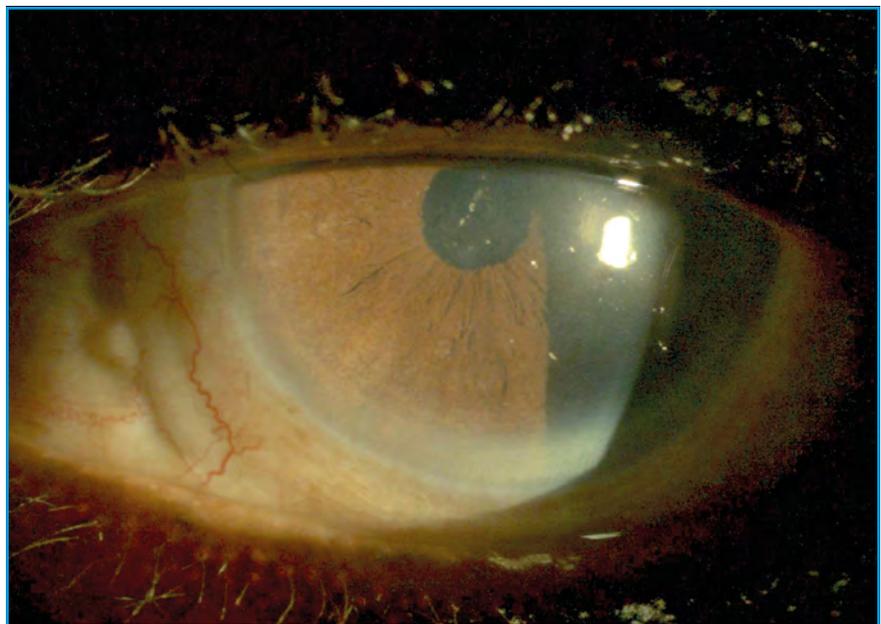
Les lentilles sclérales n'ont plus besoin de prouver leur efficacité pour le traitement des sécheresses oculaires réfractaires, comme celles associées au syndrome du Goujerot-Sjögren ou encore de la maladie du greffon contre l'hôte [23]. L'adaptation des modèles de référence (lentilles SPOT, LAO, Amphion-les-Bains, France), avec des lentilles sur mesure permet de faire face aux surfaces oculaires les plus complexes, mais requiert une certaine expertise. L'adaptation des lentilles mini-sclérales ICD (LCS, France), d'un diamètre constant de 16,5 mm, serait beaucoup plus accessible mais leur remboursement n'est malheureusement pas encore pris en charge. Dans notre expérience, la tolérance et les résultats de ces lentilles, tant sur les symptômes que sur la kératoconjonctivite sèche sont remarquables (**fig. 3**).

## 3. Les nouveaux collyres de la sécheresse oculaire

### >>> Substituts lacrymaux : plus que de simples lubrifiants

La prévention des dégâts induits par l'hyperosmolarité lacrymale est devenue une des cibles clef des substituts lacrymaux.

**La lévocarnitine, l'érythritol et le glycérol** entrent dans la composition de l'Optive (Allergan, Dublin, Irlande), en association avec la carboxyméthylcellulose à 0,3 % et la glycérine. *In vitro*, la lévocarnitine (un acide aminé) et l'érythritol (un polyol) protègent les cellules épithéliales cornéennes humaines contre le stress osmotique [24]. Des études sur l'animal ont confirmé l'effet protecteur de ces composés [25]. Dans un essai multicentrique randomisé, Optive était non inférieur au collyre à l'acide hyaluronique, mais était jugée comme plus confortable par les patients de l'essai [26]. Une nouvelle version d'Optive, combinée à de l'acide hyaluronique (Optive Fusion) est disponible depuis peu.



**Fig. 3 :** Lentille sclérale ICD en place chez un patient atteint de GVH oculaire.

## Revue générale

**Le tréhalose** est un disaccharide naturel présent dans de nombreux organismes mais absents des cellules des mammifères [27]. Il est synthétisé en réponse à différentes situations de stress tels que la chaleur, le froid, l'oxydation ou la dessiccation. Le tréhalose agirait en partie comme un osmorégulateur, mais également comme un stabilisateur des protéines et de la bicouche phospholipidique [27, 28]. Le Théalose (Théa, Clermont Ferrand, France) associe l'acide hyaluronique à 0,15 % à du tréhalose à 3 % dans un flacon sans conservateur. Une étude multicentrique randomisée contre l'acide hyaluronique a démontré sa non infériorité sur les signes de kératites, avec un taux de satisfaction des patients statistiquement supérieur dans le groupe Théalose [29].

L'autre axe de développement est la reconstitution des propriétés mécaniques de protection du film lacrymal. **L'hydroxy-propyl guar** est un polysaccharide d'origine végétal ayant la propriété de former un gel par formation d'un réseau de molécule reliée entre elle (réticulation). Le Systane (Alcon, Fort Worth, USA) et sa version unidose utilisent cette propriété de manière très astucieuse : dans le flacon, l'acide borique empêche la réticulation et maintient la fluidité de la solution, tandis qu'il est dilué sur la surface oculaire, permettant la réticulation et la protection de la surface oculaire.

Les substituts lacrymaux, qui remplaçaient jusqu'ici les couches muciniques et aqueuses, permettent également **de reconstituer le film lipidique** défaillant grâce à l'ajout de lipides dans leur composition. Le Liposic et l'Aquarest en unidose (Chauvin, Bausch + Lomb, Montpellier France), sont des gels lacrymaux contenant triglycérides à chaînes moyenne. Le Cationorm (Santen, Osaka, Japon) contient une émulsion lipidique à base d'huiles minérales. Enfin, le Systane Balance ajoute aux composants du Systane, une huile minérale, et des phospholipides anioniques visant

à reconstituer la couche lipidique du film lacrymal.

### >>> La ciclosporine, bientôt en officine ?

La ciclosporine en collyre trouve sa place dans le traitement des sécheresses oculaires, s'accompagnant d'une kératoconjonctivite sévère, et résistantes à un traitement par substituts lacrymaux bien conduit. Jusqu'en 2015, le prescripteur avait le choix entre des préparations magistrales, préparées en salle blanche dans certaines pharmacies hospitalières et le Restasis (Allergan, Dublin, Irlande) en autorisation temporaire d'utilisation. L'Ikervis (Santen, Osaka, Japon) collyre à la ciclosporine en émulsion cationique dosé à 0,1 % et prescrit à la posologie de 1 goutte par jour est le premier traitement de cette catégorie ayant reçu son AMM dans l'Union Européenne (en mars 2015). L'étude SANSIKA a permis de démontrer l'efficacité d'Ikervis à la posologie de 1 goutte par jour pour réduire l'inflammation de la surface

## POINTS FORTS

- Le diagnostic de dysfonction meibomienne et d'instabilité lacrymale peut être facilité par la meibographie infrarouge, l'interférométrie du film lacrymal et éventuellement l'OCT des glandes de Meibomius.
- Le test immuno-chromatographique de recherche des MMP-9 lacrymaux permet de détecter une inflammation de la surface oculaire, parfois impossible à déceler cliniquement.
- Les nouvelles procédures physiques/mécaniques utilisées pour le traitement des dysfonctions meibomiennes devraient permettre d'améliorer les résultats tout en simplifiant les traitements.
- Bien plus que de simples lubrifiants, les nouveaux substituts lacrymaux visent désormais à reproduire les propriétés du film lacrymal et agissent comme de véritables protecteurs de la surface oculaire.
- La délivrance prochaine de la ciclosporine en officine constitue une avancée majeure dans le traitement des formes sévères de kératoconjonctivite sèche. L'emploi de ce médicament immunosuppresseur nécessite une bonne connaissance des outils d'évaluation et de suivi de l'œil sec.

oculaire et les lésions de kératoconjonctivite sèche chez les patients atteints de sécheresse sévère. Le collyre se présente sous la forme d'unidoses non conservées qu'il est recommandé d'instiller le soir. Sa délivrance est encore réservée aux pharmacies hospitalières mais il y a bon espoir pour que l'Ikervis devienne disponible en officine au cours de l'année 2017. Cela pourrait constituer une avancée majeure pour le traitement des formes sévères de kératoconjonctivite sèche. En contrepartie, l'emploi de ce médicament immunosuppresseur nécessite une bonne connaissance des outils d'évaluation et de suivi de l'œil sec.

### BIBLIOGRAPHIE

1. LABETOULLE M, ROLANDO M, BAUDOUIN C *et al.* Patients' perception of DED and its relation with time to diagnosis and quality of life: an international and multi-lingual survey. *The British journal of ophthalmology*, 2016 <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309193>

2. TUKENMEZ-DIKMEN N, YILDIZ EH, IMAMOGLU S *et al.* Correlation of Dry Eye Workshop Dry Eye Severity Grading System With Tear Meniscus Measurement by Optical Coherence Tomography and Tear Osmolarity. *Eye & contact lens*, 2016;42:153-157.
3. LIANG Q, PAN Z, ZHOU M *et al.* Evaluation of Optical Coherence Tomography Meibography in Patients With Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea*, 2015;34:1193-1199.
4. PULT H, RIEDE-PULT B. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. *Contact lens & anterior eye: the journal of the British Contact Lens Association*, 2013;36:22-27.
5. ARITA R, SUEHIRO J, HARAGUCHI T *et al.* Objective image analysis of the meibomian gland area. *The British journal of ophthalmology*, 2014;98:746-755.
6. NAPOLI PE, CORONELLA F, SATTI GM *et al.* A Simple Novel Technique of Infrared Meibography by Means of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: A Cross-Sectional Clinical Study. *PloS one*, 2016;11:e0165558.
7. FINIS D, PISCHEL N, SCHRADER S *et al.* Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 2013;32:1549-1553.
8. JUNG JW, PARK SY, KIM JS *et al.* Analysis of Factors Associated With the Tear Film Lipid Layer Thickness in Normal Eyes and Patients With Dry Eye Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:4076-4083.
9. LABBE A, BATELLIER L, BAUDOUIN C. Exploration clinique et biologique du film lacrymal. In: Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T, editors. *Surface Oculaire*. Paris: Elsevier Masson; 2015, 106-115.
10. LEMP MA, BRON AJ, BAUDOUIN C *et al.* Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol*, 2011;151:792-798.
11. LANZA NL, MCCLELLAN AL, BATAWI H *et al.* Dry Eye Profiles in Patients with a Positive Elevated Surface Matrix Metalloproteinase 9 Point-of-Care Test Versus Negative Patients. *Ocul Surf*, 2016;14:216-223.
12. MESSMER EM, VON LINDENFELS V, GARBE A *et al.* Matrix Metalloproteinase 9 Testing in Dry Eye Disease Using a Commercially Available Point-of-Care Immunoassay. *Ophthalmology*, 2016;123:2300-2308.
13. SAMBURSKY R, DAVITT WF, LATKANY R *et al.* Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. *JAMA ophthalmology*, 2013;131:24-28.
14. DOAN S, CHIAMBARETTA F, BAUDOUIN C. Evaluation of an eyelid warming device (Blephasteam) for the management of ocular surface diseases in France: the ESPOIR study. *Journal francais d'ophtalmologie*, 2014;37:763-772.
15. FINIS D, HAYAJNEH J, KONIG C *et al.* Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf*, 2014;12:146-154.
16. GREINER JV. Long-term (12-month) improvement in meibomian gland function and reduced dry eye symptoms with a single thermal pulsation treatment. *Clin Exp Ophthalmol*, 2013;41:524-530.
17. GREINER JV. Long-Term (3 Year) Effects of a Single Thermal Pulsation System Treatment on Meibomian Gland Function and Dry Eye Symptoms. *Eye & contact lens*, 2016;42:99-107.
18. ZHAO Y, VEERAPPAN A, YEO S *et al.* Clinical Trial of Thermal Pulsation (LipiFlow) in Meibomian Gland Dysfunction With Pre-treatment Meibography. *Eye & contact lens*, 2016;42:339-346.
19. VORA GK, GUPTA PK. Intense pulsed light therapy for the treatment of evaporative dry eye disease. Current opinion in *ophthalmology*, 2015;26:314-318.
20. CRAIG JP, CHEN YH, TURNBULL PR. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:1965-1970.
21. <https://www.e-swin.com/prostore/fr/4-traitement-de-la-secheresse-oculaire-e-ye> - 6.
22. MASKIN SL. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 2010;29:1145-1152.
23. ROSSI P, DELCAMPE A, GUEUDRY J *et al.* Gas-permeable scleral lens for management of severe keratoconjunctivitis sicca secondary to chronic graft-versus-host disease. *Journal francais d'ophtalmologie*, 2015;38:793-799.
24. CORRALES RM, LUO L, CHANG EY *et al.* Effects of osmoprotectants on hyperosmolar stress in cultured human corneal epithelial cells. *Cornea*, 2008;27:574-579.
25. CHEN W, ZHANG X, LI J *et al.* Efficacy of osmoprotectants on prevention and treatment of murine dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:6287-6297.
26. BAUDOUIN C, COCHENER B, PISELLA PJ *et al.* Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol*, 2012;22:751-761.
27. JAIN NK, ROY I. Effect of trehalose on protein structure. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 2009;18:24-36.
28. LUYCKX J, BAUDOUIN C. Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. *Clin Ophthalmol*, 2011;5:577-581.
29. Thealose. Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé; [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-08/thealose\\_21\\_juillet\\_2015\\_4921\\_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-08/thealose_21_juillet_2015_4921_avis.pdf)

Antoine Rousseau est consultant occasionnel pour les laboratoires Alcon, Théa et Allergan. Marc Labetoulle est consultant occasionnel pour les laboratoires Alcon, Théa, Allergan, MSD, Horus et Santen.