

I L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en surface oculaire ?



A. ROUSSEAU, M. LABETOULLE

Service d'Ophtalmologie, Hôpital de Bicêtre, Université Paris-Sud, LE KREMLIN-BICÊTRE.

La pandémie de COVID-19 a sensiblement réduit l'activité de recherche clinique et, dans une certaine mesure, les innovations thérapeutiques dans de nombreux domaines. En surface oculaire, quelques nouveautés ont toutefois marqué l'année. Tout d'abord, il faut bien reconnaître que cette maudite COVID-19 entretient quelques relations avec la surface oculaire. Pour changer de thématique, on a également vu des entités décrites depuis de nombreuses années revenir sur le devant de la scène avec une nouvelle dynamique pour la recherche de solutions thérapeutiques : on pense notamment aux douleurs neuropathiques cornéennes et aux blépharites à *Demodex*. Enfin, de nouveaux traitements anti-inflammatoires pour les cas les plus modérés comme pour les cas les plus sévères ont trouvé leur place dans notre "boîte à outils" des pathologies de surface.

■ COVID-19 et surface oculaire

Cette thématique, abordée en détail dans le dossier du numéro de décembre 2020 de *Réalités Ophtalmologiques*, reste malheureusement d'actualité... Nous ferons ici une courte synthèse de ce qu'il faut savoir des relations entre le SARS-CoV-2 et la surface oculaire.

1. Les faits

Tout d'abord, ce virus à ARN enveloppé peut se transmettre *via* des projections contaminées dans la surface oculaire. Les études expérimentales ont mis en évidence que le virus était capable d'infecter et de se répliquer dans les cellules conjonctivales [1]. Une étude chinoise récente a d'ailleurs montré que le fait de porter des lunettes semble être un facteur protecteur contre la contamination par le SARS-CoV-2 [2].

Autre élément notable, la COVID-19 peut s'accompagner de conjunctivites, parfois sévères [1]. Ces dernières sont rares mais elles peuvent inaugurer la maladie, voire en être le principal symptôme, et s'accompagnent d'une sécrétion lacrymale du virus qui peut persister plusieurs semaines (dans ce cas, les larmes peuvent être contagieuses) [1]. Le virus peut aussi être retrouvé dans des écouillons conjonctivaux et les larmes de malades de la COVID-19, parfois sans conjunctivite. La fréquence du portage lacrymal a été évaluée dans des études de taille modeste chez des malades le plus souvent hospitalisés et donc atteints de formes sévères, avec une fréquence qui varie de 2 à 24 % [3, 4]. Le portage conjonctival chez les porteurs asymptomatiques n'a été évalué que dans une seule étude : sur

14 patients asymptomatiques et positifs pour le SARS-CoV-2 (sur écouvillon nasopharyngé), un seul avait un écouvillon conjonctival positif pour le virus [5].

2. En pratique

Ces données ont plusieurs conséquences. Tout d'abord, les mesures préventives : nous devons nous protéger du risque de contamination par les aérosols, en portant un masque bien sûr, mais aussi en équipant nos lampes à fente de plaques de protection en plexiglas, voire en portant des lunettes. Il faut aussi nous méfier des larmes (potentiellement contagieuses, même chez des patients asymptomatiques).

La téléconsultation, si prometteuse dans d'autres domaines, a montré ses limites en surface oculaire. Les tentatives menées pendant les confinements n'ont pas été très convaincantes dans ce domaine où l'examen clinique ne peut pas encore être substitué par de l'imagerie à distance et reste donc indispensable [6]. Enfin, devant une conjunctivite et en période de circulation du virus, la COVID-19 est une hypothèse diagnostique à envisager, d'autant plus en cas de contact ou de signes systémiques évocateurs.

■ L'émergence (ou le retour) de nouvelles entités

1. Douleurs neuropathiques cornéennes

Il n'est pas rare d'être confronté à des patients consultant pour des symptômes de sécheresse très importants (brûlures, photophobie), voire invalidants, alors

I L'Année ophtalmologique

que l'examen clinique de la surface oculaire est normal ou quasi normal. Ces situations peuvent être désarmantes pour le clinicien et parfois sources de crispation dans la relation avec le patient, dont la souffrance peut être importante mais dont la pathologie est difficile à appréhender... Ces tableaux, caractérisés par une discordance majeure entre les signes et les symptômes, peuvent rentrer dans le cadre des "douleurs neuropathiques cornéennes". L'entité ne date pas vraiment de 2020, mais on peut dire qu'elle a fait l'objet d'un intérêt croissant et d'une compréhension qui s'est largement étoffée au cours de ces toutes dernières années. Nous allons tenter ici de faire le point sur cette entité "émergente".

Revenons tout d'abord à des notions de base : on distingue les douleurs nociceptives, liées à une activation des nocicepteurs par des dommages tissulaires non nerveux et avec des nerfs sensitifs intacts (au niveau de la surface oculaire, ces douleurs peuvent être causées par un traumatisme, une conjonctivite ou une kératite inflammatoire ou infectieuse), des douleurs neuropathiques, liées à un dysfonctionnement du système nerveux sensitif en l'absence de lésions tissulaires évidentes. Quand on sait que la surface cornéenne a la densité d'innervation sensitive la plus importante du corps humain (environ 7 000 nocicepteurs par mm²) [7], on comprend mieux l'impact que peut avoir un dysfonctionnement de ce système complexe...

>>> Physiopathologie des douleurs neuropathiques cornéennes : le rôle des nocicepteurs

La cornée est donc innervée par un réseau très dense de fibres sensitives du nerf naso-ciliaire, lui-même branche du nerf ophtalmique, convergeant vers le nerf trijumeau. Au niveau de la surface oculaire, les nocicepteurs s'intercalent littéralement entre les membranes des cellules épithéliales. Il en existe 3 grandes catégories : les nocicepteurs mécaniques, les nocicepteurs ther-

miques ("au froid") et les nocicepteurs polymodaux (majoritaires), sensibles aux stimuli mécaniques, aux modifications de température, de pH et de composition chimique des larmes et donc de l'environnement [7, 8]. On sait désormais rattacher des sensations perçues à des types de nocicepteurs stimulés. Par exemple, la sensation de piquûre est associée aux mécanorécepteurs, celle de brûlure aux récepteurs polymodaux, tandis que la sensation de sécheresse est générée par les nocicepteurs thermiques [8, 9].

Les différents nocicepteurs sont caractérisés par des canaux ioniques propres, activés par des stimuli spécifiques (par exemple TRPA1¹ et TRPV1², détectant les modifications thermiques et chimiques à la surface des nocicepteurs polymodaux [10], et TRPM8³, sensibles à l'évaporation à la surface des nocicepteurs thermiques [11]). L'expression des nocicepteurs est influencée par la présence dans les larmes d'espèces réactives de l'oxygène, de médiateurs de l'inflammation, de métalloprotéinases, de facteurs neurotrophiques et de neuropeptides (CGRP, substance P).

Les nocicepteurs peuvent être "sensibilisés" par de nombreuses agressions (traumatismes, chirurgie, hyperosmolarité, inflammation), avec une modification de l'expression des canaux ioniques et de leurs réponses aux stimuli : on parle de sensibilisation périphérique [8].

>>> Rôle du ganglion trigéminé et du système nerveux central

Les corps cellulaires des nocicepteurs se trouvent dans le ganglion trigéminé, où ils sont connectés par des synapses avec des neurones de 2^e ordre situés dans le thalamus, eux-mêmes connec-

tés aux neurones de 3^e ordre dont les corps cellulaires se trouvent dans des zones précises du cortex somesthésique. Mais pour compliquer le tout, cette voie afférente de la douleur est régulée par des connexions avec, entre autres, des fibres du système limbique, largement impliqué dans les émotions [8]. Ces composantes centrales de la perception de la douleur peuvent également être "sensibilisées" à la suite de stimuli périphériques prolongés ou bien de dysfonctionnements des systèmes de régulation, dont les causes sont multiples...

>>> Diagnostic clinique

Les douleurs neuropathiques cornéennes surviennent souvent sur un terrain particulier. Certaines maladies auto-immunes sont connues pour être pourvoyeuses de douleurs neuropathiques : on pense notamment au syndrome de Sjögren, où se mêlent parfois véritables lésions de la surface (kératoconjonctivite sèche) et douleurs neuropathiques cornéennes. D'autres pathologies générales, sources de douleurs diffuses et également caractérisées par une discordance entre les signes et les symptômes, sont parfois présentes à l'anamnèse, telles que la fibromyalgie, le syndrome de l'intestin irritable ou encore les douleurs faciales atypiques [8]. Des troubles psychiatriques, tels que l'anxiété ou la dépression, sont également fréquents [12].

Comme dans toutes les douleurs neuropathiques, les symptômes comportent des éléments d'allodynie (douleur à un stimulus non douloureux) et d'hyperalgésie (douleur exagérée lors d'un stimulus douloureux). Dans le contexte de la surface oculaire, les stimuli sont le vent, la lumière, le clignement, les changements de température... L'examen clinique s'efforcera de chercher toute anomalie de la surface oculaire qui pourrait contribuer à la survenue des douleurs. La mesure de la sensibilité cornéenne (à l'aide d'un esthésiomètre de Cochet-Bonnet) peut être utile pour objectiver une hyperesthésie. La

¹ *Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1.*

² *Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1.*

³ *Transient receptor potential cation channel subfamily M (melastatin) member 8.*

présence d'un temps de rupture du film lacrymal raccourci, témoignant d'une anomalie qualitative ou quantitative du film lacrymal, peut constituer le seul signe indirect d'un stimulus des nocicepteurs cornéens. Le test à l'oxybutyprocaine (soulagement des symptômes après instillation d'une goutte de collyre anesthésique) peut aider à différencier une sensibilisation périphérique d'une sensibilisation centrale [8], de même que certains éléments d'imagerie (voir ci-dessous).

L'imagerie cornéenne est parfois utile pour trouver des éléments objectifs sur lesquels s'appuyer. La microscopie confocale *in vivo* des nerfs cornéens peut montrer des micronévromes des nerfs du plexus sous-basal (fig. 1) [13]. Les micronévromes et la présence de kératocytes activés seraient plus fréquents chez les patients présentant une sensibilisation périphérique [14].

>>> La stratégie thérapeutique est encore très loin d'être standardisée

En effet, on comprend bien, au vu des multiples mécanismes physiopathologiques impliqués, que plusieurs approches thérapeutiques sont possibles. Bien évidemment, les anomalies de la surface oculaire, aussi minimes soient-elles, doivent être prises en compte et traitées. Parmi les traitements locaux qui peuvent apporter un soulagement (outre les collyres lubrifiants [12]), des études récentes montrent que certains patients atteints de sensibilisation périphérique peuvent être soulagés par les verres scléaux, qui protègent la surface cornéenne des stimuli mécaniques, ou encore par des instillations de collyre au sérum autologue [15]. Les collyres anti-inflammatoires voire immunosuppresseurs sont parfois efficaces, mais rappelons que le collyre à la ciclosporine est normalement réservé aux kératoconjunctivites sévères. Enfin, de nouvelles voies visant directement les canaux des nocicepteurs (TRPM8 et TRPV1) sont à l'étude [11, 16, 17].

POINTS FORTS

- Un rapide retour sur les relations entre COVID-19 et surface oculaire.
- Une mise au point synthétique sur les douleurs neuropathiques cornéennes, une entité récemment décrite qui permet de mieux appréhender la souffrance des patients.
- Le retour des pathologies de surface liées au *Demodex*, déjà connues depuis des années mais qui reviennent dans l'actualité à la faveur de nouveaux traitements disponibles.
- La mise à disposition de nouveaux collyres anti-inflammatoires et immunosuppresseurs pour combattre l'inflammation de la surface, des formes les plus légères aux plus sévères.

D'autres thérapeutiques visent à soulager les mécanismes centraux et relèvent parfois d'une collaboration avec un médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur. On pense notamment à la gabapentine, à la prégabaline ou encore aux antidépresseurs tricycliques, qui ont montré une certaine efficacité dans de petits essais cliniques [8, 18]. La naltrexone à faible dose (un antagoniste des opiacés utilisé habituellement pour traiter la dépendance à l'alcool ou aux opiacés) a montré des résultats très encourageants dans une étude récente [19]. Les traitements alternatifs (relaxation, acupuncture, psychothérapie) sont parfois utiles dans ces contextes souvent multifactoriels [8].

2. Pathologies de surface liées aux *Demodex*

Là encore, on ne peut pas vraiment dire que les pathologies de surface oculaire liées aux *Demodex* sont une nouveauté, mais la mise à disposition de nouveaux traitements a replacé les conséquences de l'infestation des paupières par ces acariens dans l'actualité [20].

>>> Physiopathologie et sémiologie

Ces saprophytes des phanères – et notamment des follicules ciliaires – peuvent, dans certaines circonstances, proliférer au niveau de la peau du visage et sur le bord palpébral. Deux espèces sont

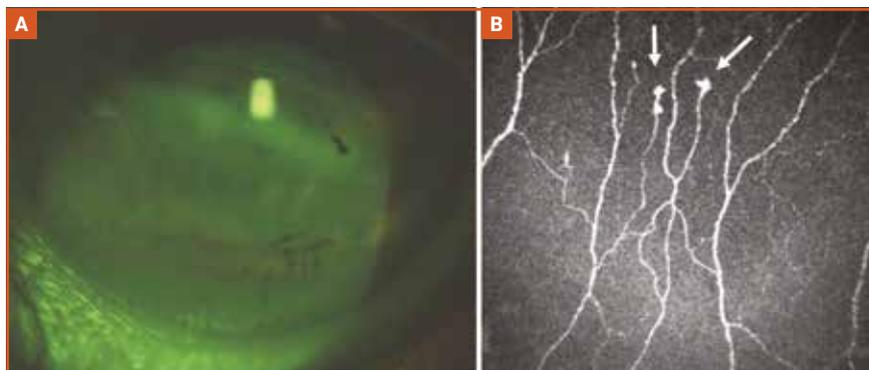


Fig. 1 : Patientte souffrant de douleur neuropathique cornéenne. **A :** l'examen de la surface oculaire est quasi normal, avec une absence de kératoconjunctivite, mais un film lacrymal instable avec un temps de rupture raccourci. **B :** la microscopie confocale *in vivo* met en évidence des micronévromes du plexus sous-basal: terminaison irrégulière et élargie des nerfs cornéens.

I L'Année ophtalmologique

présentes chez l'homme : *D. folliculorum* colonise les cils, tandis que *D. brevis* colonise plus volontiers les glandes sébacées et meibomiennes. En dermatologie, il est désormais admis qu'ils sont impliqués dans certaines formes papulopustuleuses de rosacée du visage [21]. En ophtalmologie, ils participent au développement ou à l'aggravation de blépharites antérieures et/ou postérieures [20].

>>> Diagnostic

Les symptômes sont aspécifiques, mais le diagnostic doit être évoqué chez les patients souffrant de blépharites résistantes aux traitements conventionnels. À l'examen clinique, la présence de manchons cylindriques périciliaires est très évocatrice d'une infestation [22]. On peut visualiser les parasites *in situ* à l'examen biomicroscopique à fort grossissement en tirant latéralement les cils suspects à la pince de Troutman pour en exposer la base [23]. La microscopie confocale *in vivo* permet de distinguer tous les détails du parasite (fig. 2).

La confirmation microbiologique n'est pas obligatoire mais peut être utile en cas de doute. Le prélèvement consiste à épiler 5 cils non adjacents par paupière en préférant ceux gainés d'un manchon, puis de les adresser rapidement en parasitologie pour identifier et quantifier le nombre de parasites observés sur chaque cil. La simple présence de *Demodex* sur

les cils prélevés n'est pas suffisante pour incriminer le saprophyte dans la symptomatologie, mais la présence d'1 à 3 parasites par cil sur un prélèvement (selon les laboratoires) aurait une signification pathologique.

L'inflammation palpébrale chronique peut, comme dans les autres formes de blépharites, être à l'origine de kératoconjonctivites avec infiltrats périphériques stériles et néovascularisation cornéenne périphérique [24].

>>> Traitements

L'hygiène des paupières et les pomades grasses constituent la base du traitement. De nouveaux traitements spécifiques, notamment les topiques contenant de l'huile essentielle d'arbre à thé (mousses micellaires ou lingettes pour hygiène palpébrale), de l'ivermectine en crème cutanée à 1 % [25], mais aussi la thérapie par lumière pulsée et la micro-exfoliation du bord libre palpébral, permettent de diminuer la charge parasitaire et d'améliorer les symptômes.

Autres nouveautés thérapeutiques

1. Le retour de l'hydrocortisone

L'inflammation est au cœur des mécanismes physiopathologiques de la

plupart des pathologies de la surface oculaire [26]. La stratégie pour combattre l'inflammation dépend des situations, mais les corticoïdes sont souvent utiles. Nous disposons depuis quelques années de 2 alternatives en matière de collyres corticoïdes : les collyres contenant de la dexaméthasone, ayant l'avantage d'être très puissants mais pourvoyeurs des effets secondaires que l'on connaît (hypertonie et cataracte), et ceux contenant de la fluorométholone, un corticoïde de faible puissance pénétrant très peu le stroma cornéen et l'humeur aqueuse, disponibles en flacon conservé et ayant un profil bien meilleur en termes d'effets secondaires.

L'hydrocortisone, un autre corticoïde de faible puissance autrefois disponible en association avec un antibiotique, n'était plus en vente depuis quelques années. Cette molécule, qui a une faible affinité pour le récepteur aux glucocorticoïdes (et donc un bon profil de tolérance) mais également une certaine pénétration correcte dans le stroma cornéen et l'humeur aqueuse, est à nouveau disponible sous forme d'unidoses sans conservateur à la concentration de 3,35 mg/mL. Ce traitement, qui n'est malheureusement pas remboursé, a d'ores et déjà montré son efficacité pour améliorer les symptômes et l'inflammation dans les formes légères à modérées de sécheresse oculaire [27, 28], mais pourrait avoir un intérêt pour soulager les symptômes de surface dans d'autres situations où les traitements conventionnels ne suffisent pas.

2. De nouveaux immunosuppresseurs topiques à notre disposition en ATU

On change de catégorie avec la mise à disposition de 2 nouveaux collyres aux immunosuppresseurs. Tout d'abord, la ciclosporine à 2 % en unidoses sans conservateur. Cette alternative aux préparations hospitalières a été mise à disposition en ATU (autorisation temporaire d'utilisation) en fin d'année 2020, principalement pour la prévention primaire (greffes à risque) ou secondaire du

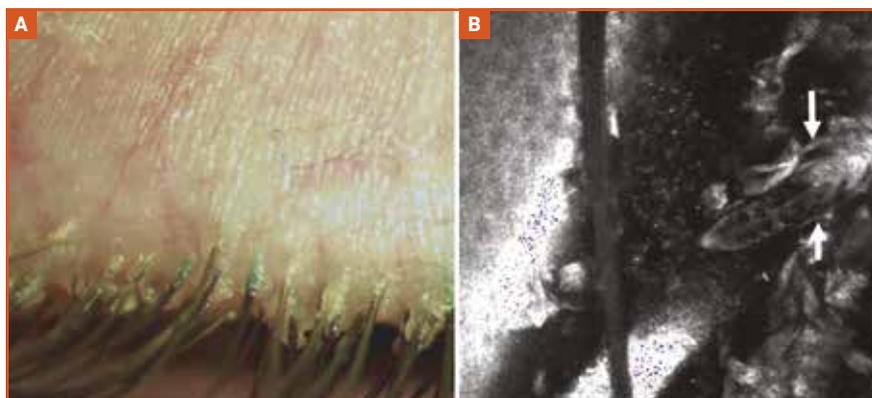


Fig. 2A : Blépharite à *Demodex* avec inflammation du bord libre et manchons périciliaires. B : *Demodex* à la base d'un cil visualisé en microscopie confocale *in vivo* (cliché Dr Ben Hadj Salah).

rejet de greffe de cornée (**fig. 3**), mais on imagine qu'elle pourra aussi être utilisée dans les pathologies inflammatoires réfractaires de la surface oculaire.

Pour les patients intolérants à la ciclosporine ou dont les pathologies sont réfractaires, nous disposons également depuis peu d'un collyre au tacrolimus à 0,1 % importé du Japon et disponible en ATU. Rappelons que le tacrolimus est un inhibiteur de calcineurine 50 à 100 fois plus puissant (à concentration égale) que la ciclosporine. Les pommades cutanées à 0,03 % et 0,1 % de tacrolimus ont déjà largement fait leurs preuves pour traiter la composante palpébrale des formes sévères d'allergie oculaire (kérato-conjonctivite allergique principalement) et étaient parfois utilisées (hors autorisation de mise sur le marché [AMM]) en application oculaire dans les situations difficiles, au prix d'une tolérance souvent médiocre. De nombreuses études ont par ailleurs démontré l'efficacité de préparations hospitalières de collyre ou de pommade au tacrolimus dans des pathologies inflammatoires sévères et/ou réfractaires de la surface oculaire (atteinte oculaire de la réaction du greffon contre l'hôte [29], formes sévères d'allergie [30]), mais aussi en prévention du rejet de greffe de cornée [31]. La mise à disposition de cette formulation spécifique, qui a montré son efficacité dans les formes sévères d'allergie [32], nous donne une arme de plus pour les cas les plus sévères.

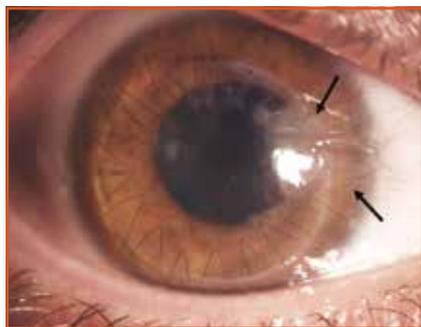


Fig. 3 : Début de rejet d'une greffe transfixiante (précipités rétrodescemétiques) causé par une rupture du surjet avec néovascularisation : une indication au collyre à la ciclosporine 2 % en prévention secondaire.

3. Extension de la gamme des membranes amniotiques lyophilisées

Les membranes amniotiques déshydratées par lyophilisation facilitent la logistique des greffes de membrane amniotique, souvent réalisées en urgence, puisqu'elles permettent de disposer d'un stock au bloc opératoire. Ces membranes s'hydratent au contact des larmes, se suturent facilement et seraient aussi efficaces que les membranes amniotiques classiques. De nouveaux modèles de membranes, plus épaisses, sont désormais disponibles pour les chirurgies pourvoyeuses de défauts conjonctivaux, comme l'exérèse de ptérygion. Des études restent toutefois nécessaires pour comparer cette technique avec celle de référence (autogreffe conjonctivale ou conjonctivo-limbique).

BIBLIOGRAPHIE

1. ROUSSEAU A, FENOLLAND JR, LABETOULLE M. [SARS-CoV-2, COVID-19 and the eye: An update on published data]. *J Fr Ophthalmol*, 2020;43:642-652.
2. ZENG W, WANG X, LI J *et al.* Association of daily wear of eyeglasses with susceptibility to coronavirus disease 2019 infection. *JAMA Ophthalmol*, 2020;138:1196-1199.
3. ARORA R, GOEL R, KUMAR S *et al.* Evaluation of SARS-CoV-2 in tears of patients with moderate to severe COVID-19. *Ophthalmology*, 2020 [online ahead of print].
4. KARIMI S, ARABI A, SHAHRAKI T *et al.* Detection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 in the tears of patients with Coronavirus disease 2019. *Eye*, 2020;34:1220-1223.
5. KUMAR K, PRAKASH AA, GANGASAGARA SB *et al.* Presence of viral RNA of SARS-CoV-2 in conjunctival swab specimens of COVID-19 patients. *Indian J Ophthalmol*, 2020;68:1015-1017.
6. LABETOULLE M, SAHYOUN M, ROUSSEAU A *et al.* Ocular surface assessment in times of sanitary crisis: What lessons and solutions for the present and the future? *Eur J Ophthalmol*, 2020; 1120672120978881.
7. MÜLLER LJ, MARFURT CF, KRUSE F *et al.* Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*, 2003;76:521-542.
8. MEHRA D, COHEN NK, GALOR A. Ocular surface pain: a narrative review. *Ophthalmol Ther*, 2020;9:1-21.
9. ROSENTHAL P, BORSOOK D. The corneal pain system. Part I: the missing piece of the dry eye puzzle. *Ocul Surf*, 2012;10: 2-14.
10. LI F, YANG W, JIANG H *et al.* TRPV1 activity and substance P release are required for corneal cold nociception. *Nat Commun*, 2019;10:5678.
11. FAKIH D, BAUDOIN C, RÉAUX-LE GOAZIGO A *et al.* TRPM8: A therapeutic target for neuroinflammatory symptoms induced by severe dry eye disease. *Int J Mol Sci*, 2020;21:8756.
12. SIEDLECKI AN, SMITH SD, SIEDLECKI AR *et al.* Ocular pain response to treatment in dry eye patients. *Ocul Surf*, 2020;18:305-311.
13. MOEIN HR, AKHLAQ A, DIECKMANN G *et al.* Visualization of microneuromas by using in vivo confocal microscopy: An objective biomarker for the diagnosis of neuropathic corneal pain? *Ocul Surf*, 2020;18:651-656.
14. ROSS AR, AL-AQABA MA, ALMAAZMI A *et al.* Clinical and in vivo confocal microscopic features of neuropathic corneal pain. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:768-775.
15. AGGARWAL S, COLON C, KHEIRKHAH A *et al.* Efficacy of autologous serum tears for treatment of neuropathic corneal pain. *Ocul Surf*, 2019;17:532-539.
16. YOON HJ, KIM J, YANG JM *et al.* Topical TRPM8 agonist for relieving neuropathic ocular pain in patients with dry eye: a pilot study. *J Clin Med*, 2021;10:250.
17. BENITEZ-DEL-CASTILLO JM, MORENO-MONTAÑÉS J, JIMÉNEZ-ALFARO I *et al.* Safety and efficacy clinical trials for SYL1001, a novel short interfering RNA for the treatment of dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:6447-6454.
18. SMALL LR, GALOR A, FELIX ER *et al.* Oral gabapentinoids and nerve blocks for the treatment of chronic ocular pain. *Eye Contact Lens*, 2020;46:174-181.
19. DIECKMANN G, OZMEN MC, COX SM *et al.* Low-dose naltrexone is effective and well-tolerated for modulating symptoms in patients with neuropathic corneal pain. *Ocul Surf*, 2021;20:33-38.
20. BEN HADJ SALAH W, BAUDOIN C, DOAN S *et al.* [Demodex and ocular surface disease]. *J Fr Ophthalmol*, 2020;43:1069-1077.

I L'Année ophtalmologique

21. EBBELAAR CCF, VENEMA AW, VAN DIJK MR. Topical ivermectin in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of evidence and clinical guideline recommendations. *Dermatol Ther*, 2018;8:379-387.
22. GAO YY, DI PASCUALE MA, LI W *et al*. High prevalence of Demodex in eyelashes with cylindrical dandruff. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005;46:3089-3094.
23. MUNTZ A, PURSLOW C, WOLFFSOHN JS *et al*. Improved Demodex diagnosis in the clinical setting using a novel in situ technique. *Cont Lens Anterior Eye*, 2020;43:345-349.
24. KHEIRKHAH A, CASAS V, LI W *et al*. Corneal manifestations of ocular Demodex infestation. *Am J Ophthalmol*, 2007; 143:743-749.
25. NAVEL V, MULLIEZ A, BENOIST D'AZY C *et al*. Efficacy of treatments for Demodex blepharitis: A systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf*, 2019;17:655-669.
26. BRON AJ, DE PAIVA CS, CHAUHAN SK *et al*. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*, 2017;15:438-510.
27. KALLAB M, SZEGEDI S, HOMMER N *et al*. Topical low dose preservative-free hydrocortisone reduces signs and symptoms in patients with chronic dry eye: a randomized clinical trial. *Adv Ther*, 2020;37:329-341.
28. KUZMANOVIĆ ELABJER B, MARKOVIĆ L, BJELOŠ M *et al*. A retrospective data review confirms that topical preservative-free hydrocortisone improves inflammation in dry eye disease. *Clin Ophthalmol*, 2020;14:3691-3697.
29. ABUD TB, AMPARO F, SABOO US *et al*. A clinical trial comparing the safety and efficacy of topical tacrolimus versus methylprednisolone in ocular graft-versus-host disease. *Ophthalmology*, 2016;123:1449-1457.
30. PUCCI N, CAPUTO R, DI GRANDE L *et al*. Tacrolimus vs. cyclosporine eyedrops in severe cyclosporine-resistant vernal keratoconjunctivitis: A randomized, comparative, double-blind, crossover study. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015; 26:256-261.
31. MAGALHAES OA, MARINHO DR, KWITKO S. Topical 0.03% tacrolimus preventing rejection in high-risk corneal transplantation: a cohort study. *Br J Ophthalmol*, 2013;97:1395-1398.
32. MIYAZAKI D, FUKUSHIMA A, OHASHI Y *et al*. Steroid-sparing effect of 0.1% tacrolimus eye drop for treatment of shield ulcer and corneal epitheliopathy in refractory allergic ocular diseases. *Ophthalmology*, 2017;124:287-294.

A. Rousseau a déclaré être consultant pour Théa, Horus Pharma, Alcon et Allergan. M. Labetoulle a déclaré être consultant pour Théa, Alcon, Allergan, Dompé et Santen.