

Revue générale de la sécheresse oculaire (SO) à l'intention des professionnels des soins oculovisuels au Canada

Clara C. Chan,

MD, FRCSC, FACS

Département d'ophtalmologie
et des sciences de la vision,
Université de Toronto

Mahshad Darvish-Zargar,

MDCM, MBA, FRCSC

Département d'ophtalmologie,
Université McGill

Jitendra Gohill,

MD, Ph.D., FRCSC

Cumming School of Medicine,
Université de Calgary

Setareh Ziai, MD

Département d'ophtalmologie,
Université d'Ottawa

Résumé

La sécheresse oculaire est un trouble de la surface oculaire d'origine multifactorielle très prévalent, souvent chronique, qui impose un fardeau important. Le rapport de 2017 du Tear Film & Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II (TFOS DEWS II) est un examen approfondi de tous les aspects de la sécheresse oculaire. Bien que le TFOS DEWS II ait défini et classé la maladie de façon exhaustive et ait résumé la documentation actuelle sur la SO à l'échelle mondiale, il n'a pas mis en évidence les aspects du diagnostic et les options de traitement de la SO propres à chaque pays. Dans cet examen, nous donnons un aperçu de la SO dans le contexte canadien, en mettant l'accent sur l'identification, le diagnostic et les options de traitement de la SO disponibles au Canada. En outre, nous discutons des besoins et des possibilités liés à la SO présents au sein de la communauté ophtalmique canadienne.

MOTS CLÉS :

Sécheresse oculaire, TFOS DEWS II, inflammation, Canada

ABRÉVIATIONS

AC, climatisation; SODA, sécheresse oculaire par déficience aqueuse; C.-B., Colombie-Britannique; BID, deux fois par jour; SO, sécheresse oculaire; DREAM, Dry Eye Assessment and Management (évaluation et prise en charge de la sécheresse oculaire); SOÉ, sécheresse oculaire par évaporation; QVLS, qualité de vie liée à la santé; LFA-1, antigène 1 associé à la fonction lymphocytaire; DGM, dysfonction des glandes de Meibomius; MMP-9, métalloprotéine matricielle 9; TCO, tomographie par cohérence optique; MSO, maladie de la surface oculaire; VL, vente libre; TFOS DEWS II, Tear Film & Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II; HML, auteur du ménisque lacrymal.

INTRODUCTION

Le rapport de 2017 du Dry Eye Workshop II de la Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS DEWS II) a donné une vue d'ensemble complète de ce que nous savons actuellement de la sécheresse oculaire¹. Cependant, un accent sur tous les aspects de la SO propres à chaque pays dépassait la portée du rapport du TFOS DEWS II. L'information propre au pays est importante parce que les différences géographiques, environnementales et culturelles influent sur l'incidence et la gravité de la SO ainsi que sur la réponse au traitement. Comme le Canada est un grand pays multiculturel soumis à des conditions climatiques extrêmes, il est pertinent d'appliquer les connaissances du TFOS DEWS II aux professionnels canadiens des soins oculovisuels et à leurs patients. Le plus récent examen canadien sur la gestion de la SO a été publié en 2009². Par conséquent, le présent examen représente une adaptation canadienne des points saillants du rapport du TFOS DEWS II et décrit l'épidémiologie et la pathophysiologie de la SO avant de discuter des options de diagnostic et de traitement.

PRÉVALENCE ET FARDEAU DE LA MALADIE

Le sous-comité du TFOS DEWS II a adopté la nouvelle définition de la SO suivante, fondée sur des données probantes : « L'œil sec est une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte d'homéostasie du film lacrymal et accompagnée de symptômes oculaires, dans lesquels l'instabilité du film lacrymal et l'hyperosmolarité, l'inflammation et les dommages de la surface oculaire et les anomalies neurosensorielles jouent un rôle étiologique¹. » Par conséquent, la prévalence de la SO selon cette nouvelle définition n'a pas encore été estimée. Les estimations historiques de la SO à l'échelle mondiale varient de 5 à 50 % selon la méthodologie de l'étude³. Au

Canada, la prévalence de la SO chez les patients en optométrie était de 29 % en 1994⁴. Selon une étude démographique plus récente menée en 2016 en Ontario, la prévalence de la SO était de 22 %⁵. Dans les deux études canadiennes, la prévalence de la SO était la plus élevée chez les patients plus âgés et les femmes, ce qui correspond aux rapports mondiaux cités dans le rapport du TFOS DEWS II³.

La SO cause de la douleur et de l'irritation oculaires, des sensations de brûlure, de la sécheresse, de la fatigue oculaire et une perception de fonction visuelle et une performance visuelle réduites, ce qui a une incidence négative sur la qualité de vie liée à la santé du patient (QVLS)³. Par conséquent, les patients sont plus susceptibles de signaler des difficultés liées à la conduite automobile, à la lecture, à l'exécution d'un travail professionnel (c.-à-d. productivité réduite), à l'utilisation d'un ordinateur et de la télévision^{3,6}. Dans la Beaver Dam Offspring Study aux États-Unis, la SO était associée à une qualité de vie considérablement plus faible selon les instruments d'évaluation de la QVLS et un questionnaire propre à la vision⁷. Aucune étude sur les conséquences de la SO sur la QVLS n'a été publiée au Canada.

De même, il n'y a pas de données sur les coûts propres à la SO au Canada. Cependant, il pourrait être utile d'examiner de solides données sur les coûts liés à la SO recueillies à partir d'études américaines. Les estimations approximatives des coûts propres à la SO au Canada peuvent être dérivées des données américaines si l'on suppose que la prévalence et la gravité de la SO ainsi que la répartition selon l'âge et le sexe sont semblables dans les deux pays. Dans l'ensemble, le fardeau économique de la gestion des maladies oculaires au Canada est estimé à 15 milliards de dollars américains par année, ce qui se compare favorablement au fardeau économique annuel estimé à 139 milliards de dollars américains pour les maladies oculaires aux États-Unis, après normalisation en fonction de la taille de la population⁹. Si une analyse des diagrammes de décision effectuée aux États-Unis est appliquée au Canada, la prise en charge de la SO représente un coût annuel direct total (valeurs de 2008) pour le système de santé de 420 millions de dollars américains (estimation propre aux États-Unis, 3,84 milliards de dollars américains)¹⁰. Le coût pour le Canada est probablement une sous-estimation parce que la prévalence de la SO utilisée dans l'analyse des diagrammes de décision basé aux États-Unis était d'environ 6 %¹⁰⁻¹², tandis que la prévalence estimée de la SO dans l'étude basée sur la population de l'Ontario était de 22 %⁵. En 2008, le coût indirect annuel moyen lié à une réduction de la productivité au travail attribuable à l'absentéisme lié à la SO (c.-à-d. les jours manqués) et au présentéisme (c.-à-d. une réduction du fonctionnement en milieu de travail) était important (11 302 \$ US par personne¹⁰), et il est probable qu'il est semblable pour les Canadiens atteints de SO. La perte de productivité (principalement attribuable à la réduction de l'efficacité en milieu de travail) aux États-Unis a été estimée à 55,4 milliards de dollars américains par année (environ 6 milliards de dollars américains par année au Canada), ce qui dépasse les coûts directs pour la société (y compris le coût du traitement)¹⁰. Compte tenu de la forte propension de nombreuses personnes souffrant de sécheresse oculaire à se traiter elles-mêmes avec des larmes artificielles en vente libre, les estimations américaines sous-estiment probablement le fardeau économique de la SO.

La sous-estimation pourrait être plus importante au Canada en raison des programmes provinciaux de traitement des affections mineures qui couvrent le traitement de la SO¹³. Par exemple, dans certaines provinces, les fabricants de cyclosporine et de lifitegrast offrent des cartes de rabais. Les patients du Québec ont un meilleur accès à la cyclosporine et au lifitegrast grâce au programme de médicaments d'exception pour les patients. L'Ontario offre un code 49 à usage limité qui couvre partiellement les larmes artificielles pour les patients qui ont une coloration cornéenne grave. Les cliniciens devraient tenir compte des différences provinciales en matière de fardeau économique pour les patients lorsqu'ils recommandent des options thérapeutiques aux patients. Parfois, l'option la moins coûteuse pour soulager rapidement un patient est un corticostéroïde topique au besoin (p. ex., lotépédnol ou fluorométholone).

PATHOPHYSIOLOGIE ET CLASSIFICATION

Plusieurs mécanismes oculaires sont en place pour conserver l'homéostasie du film lacrymal. Le renouvellement constant du film lacrymal par le clignement et la sécrétion des larmes maintient la stabilité et la qualité optique du film lacrymal. Le film lacrymal est un modèle dynamique et interactif à deux couches (une couche aqueuse riche en mucine [couche muco-aqueuse intérieure] et une couche lipidique en surface de la couche aqueuse)¹⁴. Le clignement des paupières étale la couche lipidique qui entraîne avec elle la couche aqueuse sur l'ensemble de la surface de l'œil¹⁴. Des problèmes tels qu'une mauvaise qualité/quantité de clignement et des anomalies de la paupière perturbent ce système et peuvent aggraver les symptômes de sécheresse oculaire^{1,14}.

La perte de l'homéostasie du film lacrymal est la caractéristique essentielle de la SO¹. Deux facteurs clés qui contribuent à la pathogenèse de la SO sont la rupture du film lacrymal et l'hyperosmolarité¹⁴. L'hyperosmolarité des larmes est causée par un cycle d'évaporation accrue et/ou de production insuffisante de larmes, ce qui entraîne une instabilité du film lacrymal et une augmentation de la friction à la surface oculaire (figure 1)¹⁵. Ces conditions entraînent à leur tour une inflammation de la surface oculaire, qui amplifie l'hyperosmolarité. Cet environnement inflammatoire hyperosmolaire favorise (1) l'apoptose (mort cellulaire programmée) des cellules de la cornée, des cellules épithéliales de la conjonctive et des cellules à gobelets, ce qui contribue davantage à l'instabilité du film lacrymal; (2) une différenciation anormale, une desquamation accélérée et l'activation d'enzymes protéolytiques qui perturbent les jonctions serrées de l'épithélium intercellulaire, entraînant la rupture de la barrière épithéliale et (3) une inflammation neurogène et une

gravité accrue de la maladie. Des facteurs environnementaux comme l'humidité et le débit d'air sur la surface oculaire augmentent également l'évaporation. Les patients sont classés comme ayant une sécheresse oculaire par évaporation (SOÉ) causée par une évaporation excessive des larmes, une sécheresse oculaire par déficience aqueuse (SODA) causée par une production inadéquate de larmes ou une sécheresse oculaire mixte (SOÉ + SODA)¹.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de SO doit être fondé sur les symptômes et au moins un résultat positif au test d'homéostasie¹⁶. Les patients chez lesquels on soupçonne une SO sont identifiés au moyen d'un schéma de classification (figure 2) décrit dans le rapport du TFOS DEWS II¹. L'étape 1 d'un processus d'évaluation en quatre étapes (figure 3) commence par une série de questions de triage visant à exclure d'autres maladies de la surface oculaire (MSO; tableau 1)¹⁶. Les signes cliniques de la SO asymptomatique indiquent une prédisposition à la SO ou une sensation de dysfonctionnement due à des conditions neurotrophiques (p. ex., dommages aux nerfs cornéens causés par la SO ou neuropathie diabétique) (figure 2)¹. Les symptômes sans signes indiquent une SO préclinique ou une douleur neuropathique due à une maladie autre qu'une MSO¹. Le système de classification tient compte de divers scénarios cliniques de douleur neuropathique (comme une lésion ou une maladie du système somatosensoriel) où le fardeau des symptômes de douleur oculaire l'emporte sur les signes cliniques de la SO¹.

L'étape 2 consiste en une analyse des facteurs de risque permettant de prendre des décisions éclairées au sujet des options de prise en charge de la SO. Les facteurs de risque de SO sont classés selon la probabilité de développer une SO et peuvent varier d'un pays à l'autre (tableau 2 et figure 3)^{3,23}. Les facteurs de risque démographiques de l'augmentation de l'âge et du sexe féminin sont les plus fréquemment cités³. En 2014, plus de 6 millions de Canadiens étaient âgés de 65 ans, ce qui représente 16 % de la population canadienne¹⁷. D'ici 2030, plus de 9,5 millions de Canadiens, soit 23 % de la population, auront 65 ans¹⁷. Tous les Canadiens sont exposés à des facteurs liés au mode de vie et à l'environnement qui sont constamment associés à un risque accru de SO (c.-à-d. utilisation d'appareils électroniques, port de lentilles de contact, pollution et faible humidité)³. L'utilisation des appareils électroniques au Canada est l'une des plus élevées au monde; le nombre total d'abonnés à la téléphonie mobile au Canada a dépassé 30 millions en 2018¹⁸. Selon des estimations américaines, plus de 4 millions de Canadiens portent des lentilles de contact¹⁹. Bien que le Canada ait une bonne qualité de l'air²⁰, les faibles niveaux d'humidité relative pérennes dans certaines provinces et les hivers froids à l'échelle du pays exigent l'utilisation de systèmes de chauffage qui assèchent l'air et prédisposent les individus à la SO^{21,22}.

L'étape 3 comprend des tests diagnostiques pour confirmer les symptômes et les signes de SO (figure 3)¹⁶. La façon la plus facile d'évaluer les symptômes dans la pratique clinique est d'utiliser le questionnaire à 5 éléments sur la sécheresse oculaire²⁴ et l'index de MSO²⁵⁻²⁷. Si le résultat de l'une ou l'autre de ces évaluations indique une SO, il faut réaliser des analyses diagnostiques plus poussées des signes cliniques¹⁶. L'osmolarité des larmes doit être évaluée avant d'instiller d'autres gouttes ophtalmiques (fluorescéine, anesthésie topique, coloration vitale). Les tests subséquents devraient être réalisés selon la séquence du moins au plus invasif pour fournir les résultats les plus cohérents¹⁶. Il s'agit notamment du temps de bris du film lacrymal (TBUT) et de la coloration de la surface oculaire (avec fluorescéine, rose Bengale ou vert Lissamine [disponible sur le marché au Canada])¹⁶. Le rapport du TFOS DEWS II recommande une analyse du temps de rupture non invasive au départ, si elle est disponible, mais en raison des dépenses et de l'accès limité à des dispositifs tels que le kératographe, le temps de bris du film lacrymal (TBUT) devrait au minimum être vérifié avec de la fluorescéine¹⁶. Une méthodologie constante est importante lors de l'utilisation de la fluorescéine, car une quantité trop importante ou trop faible produira des résultats incohérents.

Les problèmes de diagnostic comprennent une faible corrélation entre les signes et les symptômes de la SO²⁸. À mesure que la SO s'aggrave, la surface oculaire devient neurotrophique et les signes de SO peuvent prédominer sur les symptômes¹.

L'étape 4 classe la SO comme SO par déficience aqueuse, évaporative ou combinée, et en évalue la gravité¹⁶. D'autres examens des glandes de Meibomius (au moyen de la meibographie et de l'interférométrie lipidique) et l'évaluation du volume lacrymal (au moyen de la hauteur du ménisque lacrymal [HML]) peuvent être utilisés pour déterminer l'étiologie et la gravité de la SO et guider le traitement. La SODA est observée dans des conditions affectant la glande lacrymale¹⁶. La SOÉ est observée dans des conditions affectant la paupière (dysfonctionnement de la glande de Meibomius [DGM], anomalies des clignements) ou la surface oculaire (carence en mucine, port de lentilles de contact). La SODA et la SOÉ ne sont pas des étiologies distinctes, mais existent sur un continuum : la plupart des patients ont des combinaisons variables des deux formes. La classification vise à évaluer quelle forme prédomine, afin de permettre une thérapie ciblée.

PRISE EN CHARGE

La prise en charge de la SO vise à restaurer l'homéostasie de la surface oculaire et du film lacrymal. Au Canada, une approche progressive de la prise en charge de la SO est suivie, semblable à celle décrite dans le rapport du TFOS DEWS II²⁹. Plutôt que de donner des directives strictes, le rapport du TFOS DEWS II recommande un algorithme de prise en charge par étapes pour aider à sélectionner les traitements en fonction des besoins des patients et des options disponibles²⁹. Cet algorithme présente une série d'étapes en charge et de traitement, et recommande la progression vers le niveau suivant en cas de non-réponse au traitement ou d'augmentation de la gravité de la SO. Malheureusement, le soulage-

ment palliatif des symptômes peut être le dernier recours dans les cas avancés/graves. La prise en charge commence par l'éducation et les ajustements de style de vie (modifications alimentaires, gestion des facteurs de risque) et progresse vers l'utilisation de film lacrymal de substitution ou l'hygiène des paupières et les traitements anti-inflammatoires (tableau 3)²⁹. La prise en charge supplémentaire, comme les dispositifs (lentilles de contact sclérales) ou les interventions chirurgicales, est prise en considération pour les présentations plus graves ou plus récalcitrantes²⁹.

Peu de nouvelles interventions pour la SO sont approuvées en raison de la non-concordance entre les signes et les symptômes des patients ainsi que des limites en matière de conception des essais cliniques liées à notre compréhension incomplète de la pathophysiologie de la SO⁴⁵. Des modifications alimentaires, y compris une hydratation accrue du corps entier et des suppléments de vitamines, d'acides gras oméga-3 et/ou oméga-6 et de lactoferrine peuvent améliorer la SO, mais il faut davantage de données probantes avant de pouvoir élaborer des recommandations de pratique clinique²⁹. Il a été démontré que les acides gras oméga-3, l'intervention alimentaire la mieux étudiée, améliorent les signes et les symptômes de la SO dans une méta-analyse de 17 essais cliniques randomisés portant sur 3363 patients atteints de SO⁴⁶. L'amélioration a été pondérée en fonction des études menées en Inde par rapport à d'autres pays⁴⁶. Les résultats récents d'un essai randomisé d'envergure à double insu, l'étude DREAM (Dry Eye Assessment and Management) menée à 27 endroits aux États-Unis, ont montré qu'un supplément quotidien d'acides gras oméga-3 de 3 000 mg ne produisait pas de meilleurs résultats que le placebo d'huile d'olive (qui fournit de l'acide oléique n-9) sur une période de 12 mois⁴⁷. Il faut toutefois noter que les patients étaient autorisés à poursuivre leurs traitements courants pour la SO dans cet essai clinique dans des conditions réelles, ce qui a peut-être eu une incidence sur les résultats, y compris un effet placebo considérable et l'amélioration de l'observation d'autres traitements de la sécheresse oculaire⁴⁷. Dans cette étude, les patients ne semblaient pas s'être améliorés sur le plan clinique, mais ils estimaient que leurs symptômes de sécheresse oculaire avaient diminué⁴⁷. Les auteurs de l'étude pensaient également que l'amélioration des symptômes chez les patients était liée aux rencontres fréquentes avec l'équipe de l'étude⁴⁷. Compte tenu de ces données équivoques sur l'efficacité, les spécialistes de la cornée au Canada et ailleurs suggèrent une augmentation de l'apport en acides gras oméga-3 comme option raisonnable à long terme, pourvu qu'il y ait une surveillance adéquate des preuves d'amélioration et de contrôle de la maladie. La composition précise des acides gras oméga-3 et le régime posologique permettant d'optimiser la gestion de la SO ne sont pas connus. Il est conseillé de consommer régulièrement des poissons gras, un régime méditerranéen ou des suppléments en vente libre contenant de l'acide eicosapentanoïque et de l'acide docosahexanoïque pour accroître l'exposition systémique aux acides gras oméga-3. Les données prospectives indiquent que la supplémentation par lactoferrine orale, une glycoprotéine lacrymogène endogène, améliore les signes et les symptômes de sécheresse oculaire chez les patients qui souffrent du syndrome de Sjögren et après une petite chirurgie de la cataracte par incision^{48,49}. Cependant, la lactoferrine n'est pas couramment prescrite et des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre son mécanisme d'action, son efficacité et son régime posologique thérapeutique optimal.

Comme il est indiqué dans le rapport du TFOS DEWS II, la prise en charge des facteurs de risque de SO comprend l'utilisation appropriée de médicaments systémiques et topiques et l'atténuation des facteurs environnementaux nuisibles (tableau 2)²⁹. Il vaut la peine de répéter que les formulations oculaires sans agent de conservation pour le traitement du glaucome sont préférables chez les patients qui souffrent d'une SO comorbide⁵⁰. Le Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail fournit des recommandations sur le « confort thermique » pour le travail de bureau²¹, qui peuvent être étendues aux conditions de vie résidentielles. Les températures ambiantes optimales en été et en hiver sont de 24,5 °C et 22 °C, respectivement, avec une humidité relative de 50 %²¹. Un humidificateur peut être utile lorsque l'humidité relative est faible, comme c'est souvent le cas dans les Prairies canadiennes et les Rocheuses.

Les traitements de l'insuffisance lacrymale cités dans les recommandations du rapport du TFOS DEWS II sont le film lacrymal de substitution et les approches qui conservent les larmes et stimulent leur production (tableau 3)²⁹. Les options de film lacrymal de substitution recommandées comprennent les larmes artificielles, les gels, les onguents et les substituts biologiques de larmes (sérum autologue, sérum allogénique adulte, sérum du cordon ombilical et préparations plaquettaires)²⁹. Les sérums autologues et allogènes sont plus semblables aux larmes humaines que les larmes artificielles, mais leur utilisation est limitée par des problèmes de production, de stockage et de réglementation. Le sérum allogène présente un avantage par rapport au sérum autologue en ce sens qu'il est dérivé d'individus sans maladie active, mais il existe toujours un risque de réaction immunitaire aux antigènes étrangers²⁹. Des données récentes sur l'utilisation d'extrait de liquide amniotique comme substitut de larme biologique pour le traitement de la SO montrent des effets oculaires bénéfiques⁵¹. À l'heure actuelle, les patients peuvent acheter de l'extrait de liquide amniotique dans certains bureaux de fournisseurs de soins oculovisuels ou obtenir une ordonnance pour se procurer le produit dans des pharmacies qui le distribuent. L'extrait de liquide amniotique est utilisé une à deux fois par jour et semble être une bonne option pour les patients qui ne veulent pas qu'on prélève leur sang pour faire des larmes de sérum ou qui ne peuvent pas le faire en raison d'autres problèmes (p. ex., anémie, évanouissement). De plus, pour certains patients, les protéines contenues dans les larmes sériques peuvent causer une irritation, et l'extrait de liquide amniotique est donc une solution de rechange. Les patients aux prises avec une sécheresse oculaire grave, par exemple, en raison de la maladie de Sjögren, d'une maladie neurotrophique de la cornée ou d'un déficit épithélial persistant sont ceux chez qui les larmes sériques et l'extrait de liquide amniotique fonctionnent le mieux.

Il a été démontré que la conservation des larmes par le blocage temporaire de l'écoulement des larmes par occlusion méatique (bouchons méatiques) améliore la rétention des larmes, mais une méta-analyse récente a permis de déterminer que l'amélioration des signes et des symptômes de SO obtenue avec des bouchons méatiques n'est pas concluante⁵². Lorsque des bouchons méatiques sont utilisés pour améliorer la rétention des larmes et l'humidification de la surface oculaire, le clinicien doit garder à l'esprit qu'en bloquant l'écoulement des larmes contenant un excès de médiateurs inflammatoires, on peut aggraver l'œil rouge, provoquer une réaction papillaire et aggraver les symptômes de sécheresse oculaire. Un traitement simultané ou préalable de l'inflammation de la surface oculaire est conseillé. La stimulation de la production de larmes utilise des agents pharmacologiques (sécrétagogues oraux/topiques) ou des dispositifs qui stimulent la sécrétion aqueuse, mucineuse ou lipidique. La plupart de ces agents et de ces dispositifs sont actuellement en cours de développement ou disponibles à l'extérieur du Canada, à l'exception de la pilocarpine, un sécrétagogue oral utilisé chez les patients atteints d'un syndrome de Sjögren grave. D'autres agents recommandés, comme le diquafosol tétrasodique, un sécrétagogue topique stimulant la sécrétion aqueuse, et le rébamipide, un sécrétagogue de la mucine, ne sont pas disponibles au Canada²⁹. Il a été démontré que la solution ophtalmique contenant de la testostérone (non disponible sur le marché au Canada) a des effets stimulants sur la production de lipides au cours d'une étude clinique préliminaire, mais il faut effectuer d'autres recherches sur son utilisation comme stratégie de traitement⁵³. Un dispositif intranasal qui augmente la production de larmes par neurostimulation (TrueTear^{MC54}, approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis) n'est pas disponible au Canada.

Le rapport du TFOS DEWS II recommande des traitements contre les anomalies de la paupière comme la blépharite, le DGM et les anomalies qui causent la sécheresse oculaire (tableau 3)²⁹. Le traitement préalable de la blépharite vise à améliorer l'hygiène de la paupière par l'utilisation de nettoyants pour la paupière en combinaison avec des acides gras oméga-3, des produits naturels (p. ex., huile d'arbre à thé), des antibiotiques et des agents antiparasitaires (métrondazole et ivermectine)^{32,33}. Les produits topiques contenant de l'huile d'arbre à thé peuvent réduire le nombre de *Demodex* présents dans la région oculaire et même les éradiquer²⁹. L'ivermectine par voie orale a donné des résultats positifs chez les patients atteints de blépharite attribuable à une infestation par *Demodex*⁵⁵, mais elle nécessite une prise en charge en collaboration avec un spécialiste des maladies infectieuses en raison de la possibilité d'effets secondaires systémiques graves. Les options de traitement du DGM comprennent les lubrifiants oculaires contenant des lipides, les thérapies manuelles ou mécaniques (p. ex., un masque chauffant oculaire est plus efficace qu'une compresse chaude⁵⁶), la pulsation thermique ou la lumière pulsée intense (utilisation hors indication au Canada pour la SOÉ associée à un DGM)^{29,35,57}. On a signalé l'utilisation d'une méthode d'exploration intracanalair, mais elle peut causer des cicatrices supplémentaires. Le débridement de la paupière pour réduire l'accumulation de biofilm et l'hyperkératinisation nécessitent également des recherches plus poussées²⁹. Des alignements incomplets ou un défaut de fermeture de la paupière pendant le sommeil peuvent donner lieu à l'assèchement de la surface oculaire²⁹. L'exposition de la cornée peut être gérée par une fermeture temporaire ou permanente de la paupière (patch/ruban), des lunettes étanches, des pansements OPSITE ou des lentilles de contact thérapeutiques (tableau 3). Des procédures chirurgicales sont nécessaires pour corriger l'entropion ou l'ectropion et rétablir l'anatomie de la paupière.

Un traitement anti-inflammatoire à base de glucocorticoïdes topiques peut aider à réduire l'inflammation associée à la SO. Les corticostéroïdes inhibent l'expression des molécules pro-inflammatoires, favorisent l'expression des molécules anti-inflammatoires et stimulent l'apoptose des lymphocytes, éléments qui contribuent tous à un effet anti-inflammatoire immédiat⁵⁸. Chez les patients qui ont une SO modérée à grave, il peut être nécessaire de faire de courts traitements ponctuels répétés par corticostéroïdes pour contrôler l'inflammation de la surface oculaire, car l'utilisation continue à long terme augmente le risque de complications associées aux stéroïdes (p. ex., hypertension oculaire, cataractes, infections opportunistes)²⁹. Au Canada, l'étabonate de lotéprédnol en suspension ophtalmique, un corticostéroïde³⁶, est indiqué pour le soulagement à court terme des signes et des symptômes de la conjonctivite allergique saisonnière. L'étabonate de lotéprédnol est aussi disponible sous forme de gel et est indiqué pour le traitement de l'inflammation et de la douleur à la suite d'une chirurgie de la cataracte³⁷. Contrairement aux autres corticostéroïdes ophtalmiques, l'étabonate de lotéprédnol contient un ester plutôt qu'une cétone à la position C-20, ce qui réduit la pénétration intraoculaire et le risque d'effets secondaires comme l'élévation de la pression intraoculaire et la formation de cataractes⁵⁹. Les immunomodulateurs non glucocorticoïdes bloquent l'activité des lymphocytes T, ce qui réduit les marqueurs inflammatoires à la surface oculaire; une émulsion ophtalmique de cyclosporine³⁸ est disponible au Canada pour le traitement de la SODA modérée à grave. Le tacrolimus topique a amélioré les symptômes de sécheresse oculaire chez les patients intolérants à la cyclosporine qui souffrent de SO grave et de la maladie du greffon contre l'hôte⁶⁰; le tacrolimus topique est indiqué au Canada pour le traitement de la dermatite atopique³⁹. Le rapport du TFOS DEWS II suggère un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien, mais des cas de fonte cornéenne ont été observés chez des patients atteints de SO grave. On pense que les antibiotiques améliorent les paramètres cliniques du DGM associé à la SO et à la blépharite antérieure en diminuant la dégradation des lipides de Meibomius. La tétracycline orale⁴⁰ et ses analogues (p. ex., la doxycycline⁴¹) ont été utilisés pour traiter la rosacée et la blépharite chronique, mais leur utilisation pour la prise en charge de la SO est mal comprise, et les schémas posologiques optimaux ne sont pas encore définis²⁹. Quelques études ont démontré que l'azithromycine topique (non commercialisée au Canada) et l'azithromycine orale⁴² étaient efficaces dans la gestion du DGM et de la SO²⁹. Le lifitegrast⁴³, un antagoniste de l'antigène I associé à la fonction des lymphocytes (LFA-1), indiqué au Canada pour le traitement de la SO, bloque la liaison entre le LFA-1 et la molécule d'adhérence intercellulaire 1, inhibant l'inflammation associée à la SO.

Lorsque tout le reste échoue, la chirurgie peut être envisagée²⁹. La fermeture chirurgicale permanente du méat est généralement réservée aux cas où les bouchons méatiques ne sont pas conservés ou tolérés. La tarsorrhaphie peut aider les personnes qui ont les yeux très secs en raison d'une exposition grave ou persistante de la cornée²⁹. D'autres interventions chirurgicales sont décrites au tableau 3.

CONCLUSIONS

Le rapport du TFOS DEWS II 2017, fondé sur des données probantes, fournit des points de référence tout au long du continuum de la prise en charge clinique de la SO, du dépistage et du diagnostic au traitement et à la recherche future. Les aspects cliniques du rapport constituent un guide pour les professionnels des soins oculovisuels qui s'occupent de patients atteints de SO et qui doivent faire des évaluations et juger du traitement le plus approprié en fonction de la situation individuelle du patient. Étant donné que les facteurs démographiques, culturels, géographiques, environnementaux et liés au mode de vie influencent l'épidémiologie de la SO et la réponse au traitement, il est important de suivre les recommandations formulées dans le rapport du TFOS DEWS II en tenant compte du pays et de la région. L'interprétation et l'application des recommandations du rapport du TFOS DEWS II sont particulièrement pertinentes pour le Canada en raison de la diversité ethnoculturelle et de la géographie étendue de ce pays.

La prise en charge de la SO dans la pratique clinique canadienne subit des changements importants en raison des défis et des possibilités actuels et futurs. Selon la dernière estimation, la prévalence de la SO en Ontario (22 %) se situe au milieu de la fourchette mondiale^{3,5}. L'un des principaux défis est que la prévalence de la SO augmentera à mesure que la population canadienne continuera de vieillir, puisque la SO touche de façon disproportionnée les personnes âgées. Étant donné que plus de 4 500 optométristes exercent au Canada, une sensibilisation accrue au diagnostic et aux stratégies de prise en charge aidera les patients atteints de SO à accéder aux soins. La participation des optométristes pourrait aider à surmonter certains des défis associés à l'importante variation régionale de la répartition des ophtalmologistes au Canada⁶¹. Une approche interdisciplinaire pourrait faciliter le diagnostic précoce et l'instauration de mesures et de traitements préventifs. La prise en charge en collaboration par des professionnels des soins oculovisuels (optométristes et ophtalmologistes) est particulièrement importante pour les cas de SO avancée ou les cas nécessitant une intervention chirurgicale, et pour la prise en charge de la SO chez les candidats à la chirurgie oculaire (c.-à-d. chirurgie réfractive, chirurgie de la cataracte). La disponibilité de nouveaux outils de diagnostic et de technologies émergentes au Canada devrait nous aider à mieux identifier les signes cliniques de la SO.

Les pratiques propres au Canada qui ont une incidence sur la gestion des facteurs de risque environnementaux et autres facteurs de risque de la SO (p. ex., utilisation de lentilles de contact, temps d'écran des appareils électroniques) doivent faire l'objet d'une enquête plus approfondie avant que des lignes directrices propres à chaque pays puissent être élaborées. La nature complexe et progressive de la SO, ainsi que la grande variabilité de la réponse à certains traitements selon les personnes doivent être élucidées. Comblar ces lacunes dans les connaissances pourrait entraîner une meilleure utilisation et un meilleur développement des traitements axés sur l'étiologie. Pour le moment, il est essentiel de promouvoir l'homéostasie des films lacrymaux en offrant des plans de soins holistiques axés sur le patient qui encouragent l'adhésion pour prendre en charge efficacement la SO et améliorer la qualité de vie. ●

FINANCEMENT

La préparation du manuscrit a été appuyée par Takeda et Novartis. Takeda et Novartis ont examiné le manuscrit pour en vérifier l'exactitude médicale seulement.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Daniella Babu, Ph. D., et Ira Probodh, Ph. D., d'Excel Scientific Solutions, qui ont aidé à préparer le manuscrit, avec l'appui de Takeda et Novartis.

CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

Tous les auteurs ont participé de façon égale à l'élaboration du contenu intellectuel, ont fourni une critique importante pour chaque révision et ont approuvé la version finale de ce manuscrit.

INFORMATIONS À FOURNIR PAR LES AUTEURS

Clara C. Chan a été consultante pour Alcon, Allergan, Bausch & Lomb, Santen, Shire,* et TearScience, et a reçu un soutien à la recherche d'Allergan, Bausch & Lomb et TearLab. Mahshad Darvish-Zargar a reçu une subvention/ un soutien à la recherche de Bayer et a reçu des honoraires/honoraires d'experts-conseils d'Allergan, J&J, Santen et Shire.* Jitendra Gohill a reçu une subvention ou un soutien à la recherche de Pfizer, Alcon et de l'AMO; a reçu des honoraires et des honoraires d'experts-conseils d'Alcon et Shire;* et a participé à un bureau de conférenciers parrainé par l'entreprise pour Alcon. Setareh Ziai a reçu une subvention/un soutien à la recherche de Shire* et des honoraires/honoraires d'experts-conseils d'Allergan, Latician, J&J et Shire.*

*Une entreprise Takeda.

AUTEUR-RESSOURCE

Clara C. Chan, MD, FRCSC, FACS, Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Université de Toronto, 601-600 Sherbourne St, Toronto, Ont. M4X 1W4, Canada, Courriel : clarachanmd@gmail.com

Figure 1 : Le cercle vicieux de la SO. L'hyperosmolarité des larmes, les lésions cellulaires et l'apoptose, l'inflammation et la perte des cellules gobelets sont les principaux facteurs qui contribuent à la pathophysiologie de la SO et à l'instabilité du film lacrymal^{1,14}. Adapté avec la permission de Craig et coll.1.

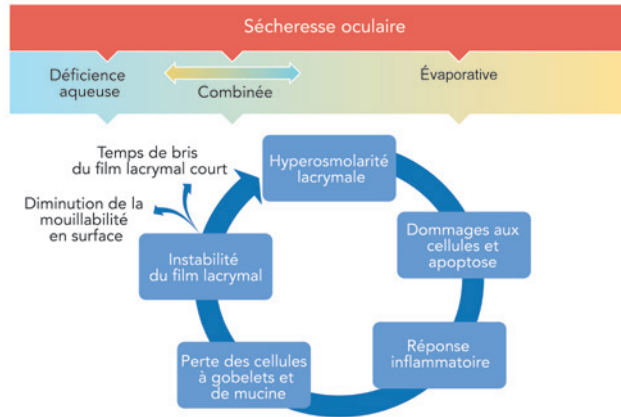


Figure 2 : Accès aux soins de la SO et algorithme de prise de décision clinique au Canada pour les patients chez qui l'on suspecte une SO. Adaptées avec la permission de Craig et coll.1.

BID, deux fois par jour; SO, sécheresse oculaire; MSO, maladie de la surface oculaire; VL, vente libre; TFOS DEWS II, Tear Film & Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II

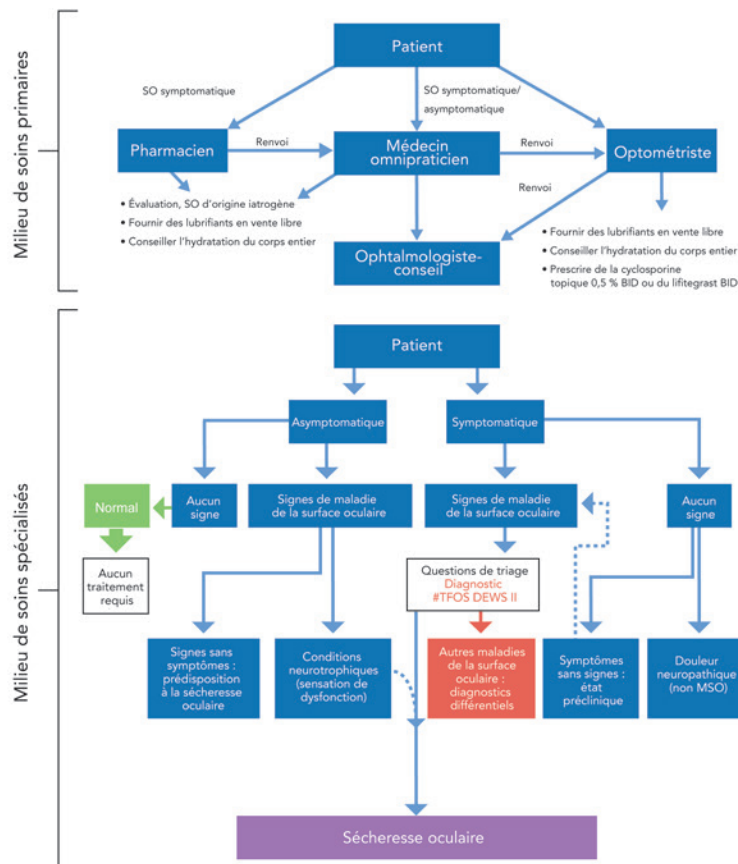
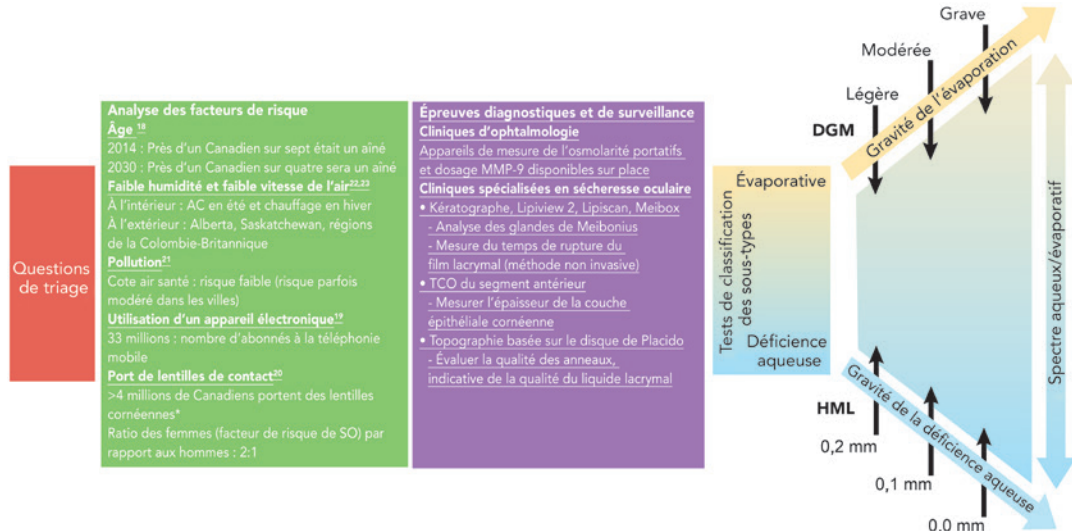


Figure 3 : Étapes de l'évaluation de la SO du point de vue canadien^{16,17-22}.

Reproduite avec la permission de Wolffsohn, JS, et coll.16.

AC, air conditionné ; BC, Colombie-Britannique ; SO, sécheresse oculaire ; DGM, dysfonction des glandes de Meibomius ; MMP-9, métalloprotéine matricielle 9 ; TCO, tomographie par cohérence optique ; HML, auteur du ménisque lacrymal.



*Selon les données américaines et en présumant que les caractéristiques sociodémographiques sont semblables à celles du Canada.

Tableau 1 : Questions permettant d'exclure d'autres affections qui présentent des symptômes laissant soupçonner la sécheresse oculaire.

Quelle est la gravité de l'inconfort oculaire?	À moins d'un cas grave, la sécheresse oculaire se manifeste par des signes d'irritation tels que la sécheresse et une sensation de sable dans l'œil plutôt que la « douleur ». S'il y a de la douleur, cherchez des signes de traumatisme, d'infection et d'ulcération.
Avez-vous la bouche sèche ou des glandes hypertrophiées?	Investiguer la possibilité de syndrome de Sjögren.
Depuis combien de temps vos symptômes durent-ils et y a-t-il eu un événement déclencheur?	La sécheresse oculaire est une affection chronique présente du matin au soir, mais elle est généralement pire à la fin de la journée; par conséquent, en cas d'apparition soudaine ou de lien avec un événement, examiner s'il y a un traumatisme, une infection et une ulcération.
Est-ce que votre vision est touchée et devient-elle claire lorsque vous clignez des yeux?	La vision est généralement altérée lorsque l'on fixe quelque chose de façon prolongée, mais elle devrait en grande partie se rétablir après le clignement; une réduction de la vision qui ne s'améliore pas avec le clignement, particulièrement en cas d'apparition soudaine, nécessite un examen oculovisuel urgent.
Les symptômes ou la rougeur sont-ils bien pires dans un œil que dans l'autre?	La sécheresse oculaire est généralement une affection bilatérale; par conséquent, si les symptômes ou la rougeur sont beaucoup plus importants dans un œil que dans l'autre, un examen oculovisuel détaillé est nécessaire pour exclure le traumatisme et l'infection.
Les yeux démangent-ils? Sont-ils gonflés, y a-t-il des croûtes ou des écoulements?	Les démangeaisons sont habituellement associées à des allergies, tandis qu'un écoulement mucopurulent est associé à une infection oculaire.
Portez-vous des lentilles de contact?	Les lentilles de contact peuvent provoquer des signes et des symptômes de sécheresse oculaire, et le prescripteur de lentilles cornéennes doit utiliser des stratégies de prise en charge appropriées.
Avez-vous reçu un diagnostic de problèmes de santé généraux (y compris des infections respiratoires récentes) ou prenez-vous des médicaments?	Il faut conseiller aux patients de mentionner leurs symptômes aux professionnels de la santé qui gèrent leur état, car un traitement modifié peut réduire ou atténuer leur sécheresse oculaire.

Adapté avec la permission de Wolffsohn, JS, et coll.16.

Tableau 2 : Facteurs de risque de sécheresse oculaire^{3,23}

Facteurs systématiquement associés à la SO dans toutes les études*			
Données démographiques	Mode de vie/environnement	Problèmes de santé/procédures médicales	Médicaments
Âge Sexe féminin Origine asiatique	Utilisation d'ordinateurs et d'appareils électroniques portatifs Port de lentilles de contact Pollution Faible humidité Syndrome du bâtiment malsain	Syndrome de Sjögren DGM Transplantation de cellules souches hématopoïétiques Connectivite Carence en androgène	Antihistaminiques Antidépresseurs Anxiolytiques Isotrétinoïne Traitement hormonal substitutif
Facteurs probables de risque de sécheresse oculaire [†]			
Données démographiques	Mode de vie/environnement	Problèmes de santé/procédures médicales	Médicaments
Aucun	Aucun	Diabète Rosacée Infection virale Maladie de la thyroïde Troubles psychiatriques Ptérygion Faible apport en acides gras Chirurgie réfractive. Conjonctivite allergique	Anticholinergiques Diurétiques Bétabloquants
Facteurs de risque de SO non concluants [§]			
Données démographiques	Mode de vie/environnement	Problèmes de santé/procédures médicales	Médicaments
Origine hispanique	Tabagisme Alcool	Ménopause Acné Sarcoïdose Grossesse Infestation par <i>Demodex</i> Infection à toxine botulinique	Multivitamines Contraceptifs oraux

DGM, dysfonctionnement des glandes de Meibomius

*Existence de ≥1 étude de puissance suffisante et autrement bien menée, accompagnée d'une justification biologique plausible et corroborant la recherche fondamentale ou les données cliniques.

†Information non concluante/limitée pour appuyer l'association.

§Information directement contradictoire ou non concluante, mais avec un certain fondement pour une justification biologique.

Tableau 3 : Résumé des stratégies de prise en charge et de traitement de la SO²⁹

Stratégie	Options de soins	Disponible/applicable au Canada
Modifications alimentaires	<ul style="list-style-type: none"> Améliorer l'hydratation du corps entier Suppléments d'acides gras oméga-3 et/ou oméga-6 Lactoferrine 	Oui
Gestion des facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> Iatrogène (médicaments systémiques et topiques) <ul style="list-style-type: none"> Utiliser des formulations ophtalmiques sans agent de conservation Modifier la voie d'administration que l'on suspecte, passer de l'administration orale à l'administration topique Ajuster la dose de médicament Changer de médicament Utiliser un traitement plus agressif de la SO induite par les médicaments Environnement <ul style="list-style-type: none"> Éviter l'exposition aux polluants et aux conditions d'air sec Réduire l'exposition aux affichages visuels et aux appareils électroniques portatifs Utiliser des lentilles de contact appropriées 	Oui

Stratégie	Options de soins	Disponible/applicable au Canada
Traitements de l'insuffisance lacrymale	<ul style="list-style-type: none"> Larmes artificielles Substituts de larmes biologiques <ul style="list-style-type: none"> Sérum autologue Sérum allogène adulte Sérum du cordon ombilical Préparations plaquettaires Occlusion méatique (non chirurgicale) Sécrétagogues topiques <ul style="list-style-type: none"> Sécrétagogues oraux Sécrétagogues stimulant la sécrétion aqueuse 	<ul style="list-style-type: none"> Oui Oui, limitée (un extrait de liquide amniotique sur ordonnance seulement est disponible sous le nom de Regener-Eyes^{MC} dans certains cabinets d'ophtalmologiste ou d'optométriste) Oui Oui <ul style="list-style-type: none"> Pilocarpine³⁰ utilisation hors indications LACRISERT^{MC31}
Traitement des anomalies de la paupière	<ul style="list-style-type: none"> Blépharite antérieure <ul style="list-style-type: none"> Nettoyage de la paupière Antibiotiques topiques Produits antiparasitaires à large spectre Huile d'arbre à thé Suppléments d'acides gras oméga-3 DGM <ul style="list-style-type: none"> Lubrifiants oculaires à base de lipides Masque chauffant oculaire et compresse chaude Massage manuel de la paupière ou pulsation thermique Lumière pulsée intense Anomalies des clignements ou exposition oculaire <ul style="list-style-type: none"> Fermeture temporaire de la paupière (avec patch/ruban adhésif) Lunettes étanches Couches de polymère fin Lentilles de contact thérapeutiques Interventions chirurgicales pour corriger l'entropion et l'ectropion 	<ul style="list-style-type: none"> Oui <ul style="list-style-type: none"> Le métronidazole³² et l'ivermectine³³ sont disponibles en utilisation hors indication Oui <ul style="list-style-type: none"> Systane Balance et Systane Complete, Refresh Optive Advanced et Refresh Optive Mega-3, Soothe XP et Retaine MGD Oui (LipiFlow^{MC}) Oui Utilisé hors indication pour la SOÉ attribuable au DGM³⁵ Oui <ul style="list-style-type: none"> Oui (Tegaderm^{MC}, Opsite^{MC}) Oui (lentilles-pansements souples, lentilles sclérales) Oui
Traitement anti-inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> Glucocorticoïdes topiques Immunomodulateurs non glucocorticoïdes Antibiotiques systémiques et topiques Antagoniste de la LFA-1 	<ul style="list-style-type: none"> Lotéprednol (utilisation hors indication)^{36,37} Cyclosporine³⁸ et tacrolimus³⁹ (tous deux hors indication) Tétracycline,⁴⁰ doxycycline⁴¹ (utilisation hors indication), azithromycine (utilisation hors indication)^{42*} Lifitegrast⁴³
Approches chirurgicales	<ul style="list-style-type: none"> Occlusion méatique Tarsorrhaphie Traitement chirurgical de la chalasis conjonctivale Injections de toxine botulinique A (pour le blépharospasme essentiel) Corrections de la paupière Membrane amniotique Transplantation de glandes salivaires Transposition des conduits parotidiques Transplantation microvasculaire de glandes submandibulaires 	<ul style="list-style-type: none"> Oui Oui Oui Oui Oui Oui, PROKERA^{MC44} Oui Oui Oui

*Bien qu'il n'y ait pas d'azithromycine topique commerciale disponible au Canada, les formulations peuvent être fabriquées dans des pharmacies de préparation pour traiter le DGM. L'azithromycine par voie orale est utilisée chez les patients qui ont une allergie à la tétracycline ou qui sont incapables de tolérer les effets secondaires gastro-intestinaux liés à la doxycycline.
SO, sécheresse oculaire; LFA-1, antigène 1 associé à la fonction des lymphocytes; DGM, dysfonction des glandes de Meibomius; PRO, prothèses

RÉFÉRENCES

- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf Jul 2017*;15(3):276–83.
- Jackson WB. Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. *Can J Ophthalmol 2009 Aug*;44(4):385–94 Aug 2009;44(4):385–94.
- Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf Jul 2017*;15(3):334–65.
- Doughty MJ, Fonn D, Richter D, Simpson T, Caffery B, Gordon K. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci 1997 Aug*;74(8):624–31.
- Caffery B, Srinivasan S, Reaume CJ, et al. Prevalence of dry eye disease in Ontario, Canada: a population-based survey. *Ocul Surf 2019 Jul*;17(3):526–31.
- Miljanović B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol 2007 Mar*;143(3):409–15.
- Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, et al. Dry eye in the Beaver Dam Offspring Study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol Apr 2014*;157(4):799–806.
- Campbell RJ, El-Defrawy SR. Shaping the future of ophthalmology in Canada. *Can J Ophthalmol 2016 Dec*;51(6):397–99.
- National Eye Institute. Eye disease statistics. 2014. Available at: https://www.nei.nih.gov/sites/default/files/2019-04/NEL_Eye_Disease_Statistics_Factsheet_2014_V10.pdf [Accessed August 17, 2019].
- Yu J, Asche CV, Fairchild CJ. The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea Apr 2011*;30(4):379–87.
- Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol Jun 2009*;127(6):763–8.
- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol Aug 2003*;136(2):318–26.
- Taylor JG, Joubert R. Pharmacist-led minor ailment programs: a Canadian perspective. *Int J Gen Med 2016*;9:291–302.
- Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf Jul 2017*;15(3):438–510.
- Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of Meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol Mar 2016*;100(3):300–6.
- Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf Jul 2017*;15(3):539–74.
- Government of Canada. Action for Seniors report. 2014. Available at: <https://www.canada.ca/en/employment-social-development/programs/seniors-action-report.html> [Accessed August 2019].
- Statista. Mobile usage in Canada - Statistics & Facts. 2019. Available at: <https://www.statista.com/topics/3529/mobile-usage-in-canada/> [Accessed August 20, 2019].
- Statistic Brain Research Institute. Corrective lenses statistics. Available at: <https://www.statisticbrain.com/corrective-lenses-statistics/> [Accessed August 20, 2019].
- Government of Canada. Air Quality Health Index. Available at: https://weather.gc.ca/airquality/pages/index_e.html [Accessed August 20, 2019].
- Canadian Centre for Occupational Health and Safety. OSH Answers Fact Sheets. Thermal Comfort for Office Work. Available at: https://www.ccohs.ca/oshanswers/phys_agents/thermal_comfort.html [Accessed August 20, 2019].
- Government of Canada. North America - Relative Humidity. Available at: https://weather.gc.ca/astro/meteo_animation_e.html?id=hr&utc=00 [Accessed August 20, 2019].
- Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf Jul 2017*;15(3):511–38.
- Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Cont Lens Anterior Eye 2010 Apr*;33(2):55–60.
- Miller KL, Walt JG, Mink DR, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol Jan 2010*;128(1):94–101.
- Ozcura F, Aydin S, Helvacı MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm Sep-Oct 2007*;15(5):389–93.
- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol May 2000*;118(5):615–21.
- Bartlett JD, Keith MS, Sudharshan L, Snedecor SJ. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clin Ophthalmol 2015*;9:1719–30.
- Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf Jul 2017*;15(3):575–628.
- Pfizer Canada Inc. SALAGEN[®] (pilocarpine HCl 5 mg tablets) [product monograph]. 2014; https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00031208.PDF. Accessed 10/10/2018.
- Bausch & Lomb I. LACRISERT[®] (hydroxypropyl cellulose ophthalmic insert) [package insert]. <https://www.bausch.com/Portals/69/-/m/BL/United%20States/USFiles/Downloads/Consumer/Pharma/lacrisert-patient-instruction-sheet.pdf>. Accessed 10/10/2018.
- Sanofi-Aventis Canada. FLAGYL[®] (metronidazole) [product monograph]. 2018; <http://products.sanofi.ca/en/flagyl.pdf>. Accessed 10/10/2018.
- Galderma Canada Inc. Rosiver[™] (ivermectin cream, 1% w/w) [product monograph]. 2017; <https://www.nestleskinhealth.com/sites/g/files/jcdfhc196/files/inline-files/Rosiver-PM-E.pdf>. Accessed 10/10/2018.
- TearScience. LipiFlow[®] thermal pulsation system. <https://www.jnjvisionpro.ca/products/lipiflow-treatment>. Accessed 10/10/2018.
- Rennick S, Adcock L. Intense pulsed light therapy for meibomian gland dysfunction: a review of clinical effectiveness and guidelines. Ottawa: CADTH; 2018 Feb. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal). Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531789/pdf/Bookshelf_NBK531789.pdf [Accessed August 25, 2019].
- Bausch & Lomb I. ALREX[®] (loteprednol etabonate ophthalmic suspension 0.2% w/v) [product monograph]. 2012; <https://www.bausch.ca/wp-content/uploads/2019/12/Alrex-PM-EN.pdf>. Accessed 10/10/2018.
- Bausch & Lomb I. LOTEMAX[®] gel (loteprednol etabonate ophthalmic gel 0.5% w/w) [product monograph]. 2014; <http://www.bausch.ca/Portals/59/Files/Monograph/Pharma/Lotemax-gel-pm.pdf>. Accessed 10/10/2018.
- Allergan Inc. Restasis MultiDose[™] (cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% w/v) [product monograph]. https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allerganacanadaspecialty/allergan-canadaspecialty/media/actavis-canada-specialty/en/products/pms/9054xmd-2018jun01-en-restasis-multidose_1.pdf. Accessed 10/10/2018.
- Astellas Pharma Canada, Inc. PROTOPIC[®] (tacrolimus ointment) [product monograph]. <https://www.astellas.com/us/system/files/PROTOPIC%20OINTMENT.pdf>. Accessed 10/10/2018.
- Government of Canada. Product information: tetracycline. <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=5293>. Accessed 10/10/2018.
- Teva Canada Limited. Teva-Doxycycline capsules (doxycycline hyclate) Teva-Doxycycline tablets (doxycycline hyclate) [package insert]. 2018; https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00042598.PDF. Accessed 4/9/2019.
- Altamed Pharma. Azithromycin (azithromycin dihydrate) tablets [product monograph]. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046156.PDF. Accessed 10/10/2018.
- Shire Pharma Canada ULC. XIIDRA[®] (lifitegrast ophthalmic solution 5% (w/v)) [product monograph]. 2017; <https://www.shirecanada.com/-/media/shire/shireglobal/shirecanada/pdffiles/product%20information/xiidra-pm-en.pdf>. Accessed 10/10/2018.
- Bio-Tissue. PROKERA[®]. <https://www.biotissue.com/patients/our-products/patients-prokera.aspx>. Accessed 03/19/2019.
- Novack GD, Asbell P, Barabino S, et al. TFOS DEWS II clinical trial design report. *Ocul Surf Jul 2017*;15(3):629–49.
- Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation for treatment of dry eye disease: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Cornea May 2019*;38(5):565–73.

47. Asbell PA, Maguire MG, Pistilli M, et al. n-3 Fatty acid supplementation for the treatment of dry eye disease. *N Engl J Med* May 3 2018;378(18):1681-90.
48. Devendra J, Singh S. Effect of oral lactoferrin on cataract surgery induced dry eye: A randomised controlled trial. *J Clin Diagn Res* 2015 Oct;9(10):NC06-9.
49. Dogru M, Matsumoto Y, Yamamoto Y, et al. Lactoferrin in Sjogren's syndrome. *Ophthalmology* Dec 2007;114(12):2366-7.
50. Aguayo Bonniard A, Yeung JY, Chan CC, Birt CM. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). *Expert Opin Drug Metab Toxicol* Jul 18 2016:1-11.
51. Yeu E, Goldberg DF, Mah FS, et al. Safety and efficacy of amniotic cytokine extract in the treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2019;13:887-94.
52. Ervin AM, Law A, Pucker AD. Punctal occlusion for dry eye syndrome: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Ophthalmol* Mar 2019;103(3):301-6.
53. Schiffman R, Bradford R, Bunnell B, Lai F, Bernstein P, Whitcup S. A multicenter, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction [ARVO e-abstract #5608]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47.
54. Allergan Inc. TrueTear® <https://www.truetear.com/>. Accessed 10/10/2018.
55. Salem DA, El-Shazly A, Nabih N, El-Bayoumy Y, Saleh S. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of *Demodex folliculorum*. *Int J Infect Dis* May 2013;17(5):e343-7.
56. Bitton E, Lacroix Z, Léger S. In-vivo heat retention comparison of eyelid warming masks. *Cont Lens Anterior Eye* Aug 2016;39(4):311-5.
57. Gupta PK, Vora GK, Matossian C, Kim M, Stinnett S. Outcomes of intense pulsed light therapy for treatment of evaporative dry eye disease. *Can J Ophthalmol* 2016 Aug;51(4):249-53.
58. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol* Jan 2012;130(1):90-100.
59. Comstock TL, Sheppard JD. Loteprednol etabonate for inflammatory conditions of the anterior segment of the eye: twenty years of clinical experience with a retrometabolically designed corticosteroid. *Expert Opin Pharmacother* 2018 Mar;19(4):337-53.
60. Sanz-Marco E, Udaondo P, Garcia-Delpech S, Vazquez A, Diaz-Llopis M. Treatment of refractory dry eye associated with graft ver-