

La rosacée oculaire

T. Hoang-Xuan

Service d'Ophthalmologie, CHU Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris.
Correspondance : T. Hoang-Xuan, à l'adresse ci-dessus.

ROSACEA KERATITIS

CONTENTS

INTRODUCTION

EPIDEMIOLOGY

PATHOPHYSIOLOGY

CLASSIFICATION

CLINICAL FEATURES

PALPEBRO-CONJUCTIVAL COMPLEX

COMPLICATIONS

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

DRY EYE BY DEFECTIVE SECRETION

OCULAR ALLERGY

IATROGENIC CONJUNCTIVITIS

TREATMENT

PALPEBRAL HYGIENE

ANTIBIOTIC THERAPY

Key words : Ocular rosacea, Meibomian glands, conjunctivitis, keratitis, lacrymal film, ocular surface.

PLAN

INTRODUCTION

ÉPIDÉMIOLOGIE

PHYSIOPATHOLOGIE

CLASSIFICATION

CLINIQUE

LE COMPLEXE PALPEBRO-CONJUNCTIVAL

COMPLICATIONS

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

L'ŒIL SEC PAR DÉFAUT DE SÉCRÉTION

L'ALLERGIE OCULAIRE

LA CONJUNCTIVITE, IATROGÈNE

TRAITEMENT

L'HYGIÈNE PALPÉBRALE

LE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Mots-clés : Rosacée oculaire, glandes de Meibomius, conjunctivite, kératite, film lacrymal, surface oculaire.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La rosacée affecte en général l'adulte d'âge moyen, entre 40 et 60 ans, mais l'enfant n'en est pas indemne [1]. Elle intéresse toutes les races, mais est plus visible chez les individus au teint clair d'Europe du Nord [2]. Plus de 10 % de la population générale serait touchée, avec une prédilection féminine [3]. Le caractère pléiomorphe de l'atteinte cutanée explique pour beaucoup la sous-évaluation de sa prévalence.

Il est encore plus difficile de chiffrer celle de l'atteinte oculaire car cette dernière peut précéder dans un quart des cas les signes cutanés, parfois de plusieurs années, ou même rester isolée [4]. Ainsi dans les publications, l'atteinte oculaire au cours de la rosacée varie de 3 % à 58 % [5, 6].

D'autres données épidémiologiques semblent aussi indiquer que la prévalence de la rosacée oculaire est sous-évaluée :

— les conséquences fonctionnelles du dysfonctionnement meibomien, en particulier la blépharite et l'œil sec qui caractérisent de manière non spécifique la rosacée oculaire seraient responsables de 20 % à 40 % des consultations en ophtalmologie [7] ;

— une blépharite ou une conjunctivite est diagnostiquée chez trois quarts des 2 % à 6 % des patients consultant chez un généraliste ou dans un service d'urgences pour un problème oculaire [8] ;

— enfin, plus de la moitié des patients aux antécédents de chalazion ont des stigmates cutanés de rosacée [9].

INTRODUCTION

L'acné rosacée, appelée plus simplement rosacée, est connue depuis plusieurs siècles et confère un aspect caractéristique au patient lorsqu'elle se complique d'un rhinophyma. Pour de nombreux dermatologues, l'association sur le visage d'une couperose, de papules ou pustules et d'une hyperhémie avec accès d'éru-

bescences paroxystiques suffit au diagnostic (*fig. 1*). Lorsque l'atteinte cutanée s'accompagne de signes oculaires, ces derniers se regroupent sous la terminologie de rosacée oculaire. Sa méconnaissance est responsable de retard et d'erreurs diagnostiques expliquant pour une part sa morbidité. Il est actuellement démontré qu'un mécanisme essentiel en est un dysfonctionnement meibomien primitif non spécifique.



Figure 1 : Rosacée typique sur le visage.

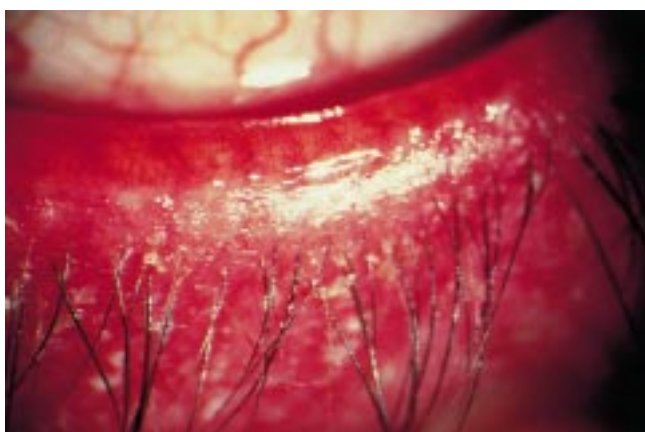


Figure 2 : Bord palpébral de rosacée.



Figure 3 : Issue d'un meibum visqueux pathologique.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'étiologie de la rosacée est inconnue, mais beaucoup pensent que les manifestations cutanées sont d'origine vasculaire [3, 10]. Parmi les nombreux autres facteurs favorisants ou causals de la rosacée cutanée [4] sont cités les agents infectieux colonisant la peau, les facteurs climatiques et notamment le rayonnement ultra-violet, le psychosomatisme, le *Demodex follicularum* et les troubles gastro-intestinaux avec un rôle suspecté de l'*Helicobacter pylori* [11].

Les complications oculaires relèveraient par contre d'un mécanisme indépendant qui est un dysfonctionnement meibomien primitif. La sécrétion meibomienne qui constitue la partie superficielle lipidique du film lacrymal remplit de nombreux rôles. Elle prévient l'évaporation des larmes, ralentit leur excrétion [12], retarde la dessiccation nocturne [13], aide au bon étalement du film lacrymal lors du clignement [14], protège de la contamination par les sécrétions sébacées cutanées et offre aux rayons incidents une surface oculaire lisse pour leur réfraction. Physiologiquement, on note une diminution de la sécrétion meibomienne avec l'âge [15]. Cette sécrétion pourrait être aussi soumise à une régulation hormonale, les androgènes la stimulant [16] et les œstrogènes l'inhibant [17]. Le meibum des patients souffrant de rosacée diffère qualitativement du meibum normal, en particulier par sa teneur en acides gras libres qui sont irritants pour l'épithélium et déstabilisent le film lacrymal [18]. Il existe aussi un allongement des chaînes lipidiques, une augmentation de la fraction stérolique estérifiée, une transformation du cholestérol estérifié et une diminution des composés lipidiques branchés ou insaturés. Tous ces facteurs contribuent à l'élévation du seuil de température de liquéfaction des graisses avec pour corollaires une augmentation de la viscosité de la sécrétion meibomienne, sa stagnation et l'obstruction des glandes de Meibomius [19]. Les conséquences de ce trouble qualitatif du film lacrymal sont une évaporation exagérée des larmes, un syndrome sec, une meibomiite et une kératoconjonctivite chroniques. La rosacée oculaire n'est cependant pas synonyme de dysfonctionnement meibomien qui existe aussi dans la dermatite séborrhéique ou des maladies inflammatoires oculo-palpébrales, en particulier les allergies oculaires [20]. La rosacée oculaire résulterait d'une meibomiite primitive où les lipides constituant le meibum sont modifiés par la flore microbienne commensale. Celle-ci y est plus riche et constituée par ordre décroissant de fréquence de *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium* et *Staphylococcus aureus* [21]. Les lipases produites par ces bactéries favoriseraient la lipolyse du cholestérol estérifié du meibum et la libération d'acides

gras libres toxiques. Une toxicité directe des lipases et une réaction immunitaire par mécanisme d'hypersensibilité cellulaire retardée à une exotoxine des bactéries commensales ne sont pas non plus exclues dans la genèse de l'inflammation [22]. À partir d'une étude immuno-enzymatique, il a aussi été suggéré que l'inflammation palpébrale et de la surface oculaire au cours de la rosacée pouvait être due à la présence dans le film lacrymal de médiateurs inflammatoires et de stimuli antigéniques issus des bords palpébraux [23]. Parce que le *Demodex folliculorum* se nourrit de sébum et attire des lymphocytes lorsqu'il dégénère, il a souvent été tenu pour responsable de la meibomiite [24]. Or, on en retrouve dans la population normale chez une personne sur deux, et chez 90 % de personnes en fin de vie. L'épilation ciliaire pour examen parasitologique à sa recherche semble donc inutile [25].

CLASSIFICATION

La rosacée oculaire appartient au large groupe des blépharites dont il n'existe aucun consensus quant à la classification, ce qui explique parfois les nombreuses dénominations utilisées dans la littérature ophtalmologique pour désigner la même affection : blépharite chronique, kérato-conjonctivite chronique, meibomiite, meibomiite séborrhéique, conjonctivite meibomienne, conjonctivite séborrhéique, blépharo-kérato-conjonctivite séborrhéique, et d'autres encore. Certaines classifications privilégient l'aspect clinique des paupières, d'autres celui quantitatif et qualitatif des sécrétions ou celui des orifices, d'autres enfin se basent sur le résultat de tests comme celui de Schirmer, la mesure de l'osmolarité des larmes ou la meibographie [7, 20, 26-31]. Elles sont toutes utiles mais non comparables entre elles, car elles ne font pas intervenir les mêmes paramètres d'évaluation. Tous les auteurs s'accordent néanmoins sur le rôle primordial du dysfonctionnement glandulaire meibomien dans la pathogénie de la maladie.

En général, les blépharites qui prédominent sur le versant antérieur du bord ciliaire et s'accompagnent de squames et de croûtes entourant la base des cils et de madarose sont le plus souvent d'origine infectieuse staphylococcique. Les dysfonctionnements meibomiens inflammatoires chroniques comme celui de la rosacée oculaire concernent par contre la partie postérieure du bord ciliaire. Selon la classification de Mc Culley [20], on peut schématiquement distinguer parmi les dysfonctionnements meibomiens :

— l'hyperséborrhée meibomienne avec ou sans meibomiite ;

— la meibomiite primitive de la rosacée oculaire et de la dermite séborrhéique qui est responsable de kérato-conjonctivites parfois sévères ;

— et les meibomiites secondaires à d'autres affections telles l'atopie ou le psoriasis.

De grande importance est donc l'appréciation de l'aspect quantitatif de la sécrétion meibomienne, hypersécrétion ou hyposécrétion, de l'existence d'une inflammation (meibomiite) et/ou d'un syndrome de sécheresse oculaire associé, et de l'état cutané du visage en particulier.

CLINIQUE

Le Complexe palpébro-conjonctival

La conséquence clinique des troubles qualitatifs de la sécrétion meibomienne au niveau des paupières se manifeste non spécifiquement par des télangiectasies sur les bords libres qui sont hyperhémisés, irréguliers et épaissis (*fig. 2*). L'hyperséborrhée meibomienne qui s'observe sous la forme de grosses gouttelettes lipidiques claires aux orifices d'abouchement glandulaire se complique très fréquemment de meibomiite. Les orifices des glandes de Meibomius sont alors occlus par des bouchons jaunâtres de meibum solidifié mêlé à des débris épithéliaux. Ces concrétions prennent l'aspect de spicules ou de dômes que l'on peut éliminer seulement à l'aide de la pointe d'une aiguille. Les orifices meibomiens sont souvent déplacés vers l'arrière et sont moins nombreux et visibles qu'à la normale. La pression digitale des bords libres des paupières fait sourdre par les orifices meibomiens une matière plus ou moins visqueuse et trouble, parfois granuleuse ou pâteuse (*fig. 3*), alors que l'aspect normal du meibum est fluide et clair. Parfois même, cette manœuvre est improductive. L'interrogatoire révèle souvent des antécédents de chalazions, d'érosions récidivantes et une intolérance aux lentilles de contact avec conjonctivite giganto-papillaire et dépôts sur la lentille [30].

La couche lipidique ne remplissant plus son rôle stabilisant du film lacrymal, il se produit une évaporation exagérée des larmes responsable elle-même de la symptomatologie de sécheresse oculaire qui est la manifestation de loin la plus fréquente de la rosacée oculaire. Si on ne retrouve pas toujours de déficience quantitative de la sécrétion lacrymale chez les patients souffrant de rosacée, Lemp *et coll.* ont montré que 36,6 % d'un échantillon de 60 patients ont un test de Schirmer sans anesthésique altéré contre seulement 4,1 % d'une population de 120 personnes normales [32]. Il n'existe pas toujours de parallélisme entre l'intensité des symptômes fonctionnels et l'importance des remaniements anatomo-

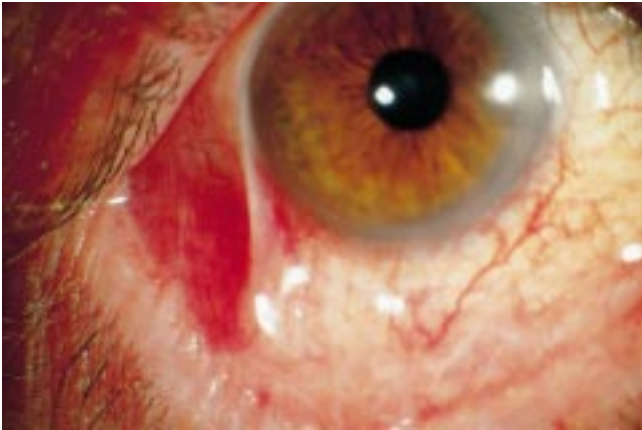


Figure 4 : Fibrose conjonctivale.



Figure 5 : Kératite fasciculaire.



Figure 6 : Kérato-conjonctivite phlycténulaire. Le sommet des phlyctènes reflète la lumière.



Figure 7 : Infiltrats catarrhaux.



Figure 8 : Néovaisseaux cornéens.

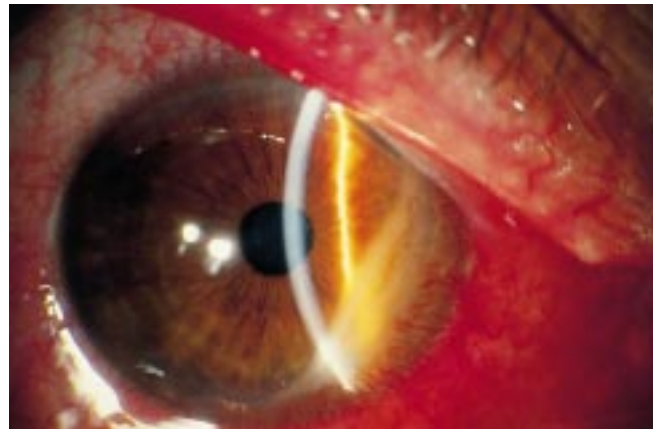


Figure 9 : Pseudo-ulcère de Mooren.

miques des bords palpébraux. Les manifestations oculaires ne sont pas spécifiques, à type de sensation de brûlure, de corps étranger, d'irritation, de démangeaisons parfois, de fluctuation visuelle. Il n'est pas rare que le patient se plaigne lui-même d'une sensation d'œil sec. La conjonctive peut être blanche ou, au contraire, hyperhémisée de façon diffuse, surtout au niveau de sa portion bulbaire. Le plus souvent, on retrouve dans les antécédents une histoire de conjonctivite chronique traînante ponctuée de périodes d'exacerbations ou de rémissions [33]. Des formes de conjonctivite nodulaire répondant histologiquement à une inflammation granulomateuse et de conjonctivite phlycténulaire sont aussi rapportées [34].

Complications

Les conséquences de la meibomiite chronique ne se résument pas au seul œil sec.

Il existe des complications palpébrales et cornéo-conjonctivales plus ou moins sévères, dont certaines peuvent grever irréversiblement le pronostic fonctionnel visuel.

La complication conjonctivale la plus sérieuse et très souvent méconnue est la fibrose (*fig. 4*) qui prend au début l'aspect de stries blanchâtres, volontiers arborisées ou grossièrement étoilées. L'évolution se fait parfois vers un comblement progressif des culs-de-sac conjonctivaux et la constitution de symblépharons. Ces complications s'accompagnent constamment de modifications de l'architecture des bords palpébraux qui sont épaissis, irréguliers et le siège d'une importante vascularisation. Il existe souvent une malposition ciliaire secondaire qui entretient l'inflammation conjonctivale et peut être responsable de kératite.

Les complications cornéennes de la rosacée oculaire sont représentées par les kératites qui peuvent emprunter des aspects cliniques très variés [4, 33]. Le plus souvent il s'agit d'une kératite ponctuée superficielle prédominant classiquement dans la partie inférieure de la cornée. Une forme d'atteinte cornéenne plus spécifique, voire pathognomonique pour certains [35], est une kératite interstitielle faite d'opacités périphériques souvent multiples et de siège plutôt inférieur, vascularisées par un pinceau de néovaisseaux superficiels venant radialement du limbe (*fig. 5*). Chez l'enfant et parfois chez l'adulte, ce type de lésion cornéenne survient dans le cadre d'une kérato-conjonctivite phlycténulaire (*fig. 6*) [36, 37]. Les récurrences inflammatoires sont douloureuses et peuvent même conduire à la perforation cornéenne. Les autres complications cornéennes de la rosacée sont les infiltrats catarrhaux (*fig. 7*), ulcérés ou non, les néovascularisations périphériques de toute forme (*fig. 8*), avec ou sans exsudation lipidique, et les

amincissements inflammatoires périphériques ressemblant à l'ulcère de Mooren (*fig. 9*). Une sclérite ou épisclérite associée ou isolée n'est enfin pas rare [34].

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Pour avoir été trop souvent méconnue ou sous-estimée comme cause d'inflammation conjonctivale, la rosacée oculaire peut être parfois diagnostiquée par excès ou être retenue à tort comme seule responsable du tableau clinique. Ainsi par exemple, l'apparition de discrètes télangiectasies des bords libres palpébraux et l'obturation de quelques orifices canaliculaires meibomiens sont communes avec l'âge, sans pour autant que le meibum ne soit pathologique [38].

Les diagnostics différentiels principaux sont l'œil sec, l'allergie et la conjonctivite iatrogénique. Ces diagnostics sont d'autant plus difficiles à éliminer qu'ils peuvent être associés à la rosacée oculaire.

L'œil sec par défaut de sécrétion lacrymale

Dans la rosacée oculaire, le défaut d'excrétion du meibum, trop solide, est responsable d'une instabilité du film lacrymal qui se rompt trop vite. Celle-ci est bien mise en évidence par la mesure du temps de rupture du film lacrymal (« *break-up time* »). La conséquence en est une sécheresse oculaire par excès d'évaporation des larmes qu'il faut distinguer du syndrome sec par défaut de sécrétion lacrymale [39, 40]. Cependant, une meibomiite chronique peut s'associer à un authentique syndrome sec par défaut de production de larmes dans 25 % à 40 % des cas [41, 42].

L'allergie oculaire

Allergie conjonctivale et rosacée oculaire sont deux diagnostics d'autant plus facilement confondus que leur association est possible et que les symptômes fonctionnels sont superposables. Ainsi, une meibomiite secondaire est habituelle dans la kérato-conjonctivite atopique [20], et dans la rosacée oculaire, une authentique hypersensibilité allergique oculaire peut se développer à l'encontre des collyres abusivement prescrits et en particulier de leurs conservateurs. Cette hypersensibilité se manifestera d'autant plus volontiers que l'œil est plus sec et donc le siège d'une concentration en allergènes plus dense au niveau conjonctival. Lors de l'examen d'une rosacée oculaire, il ne faut pas omettre d'examiner les conjonctives palpébrales, en particulier supérieures, à la recherche d'une hyperplasie et une hypertrophie papillaire significatives témoignant d'une réaction d'hypersensibilité allergique. Pour certains, une conjonctivite papillaire modérée est habituelle [43]. Le

test Stallerdiag-IgE™ (Laboratoire des Stallergènes, Fresnes, France) permet, grâce à des bandelettes papier de type Schirmer, à la fois de détecter une allergie oculaire par la mise en évidence d'immunoglobulines E par technique ELISA, et de mesurer la production lacrymale [44].

La conjunctivite iatrogène

Les conservateurs contenus dans les collyres sont connus non seulement pour leurs propriétés allergisantes, mais aussi pour leur toxicité conjonctivale [45]. Cette dernière se manifeste sous la forme d'une conjunctivite chronique et d'une fibrose. Le benzalkonium, un des conservateurs les plus répandus dans la composition des collyres, est en même temps un détergent cationique qui déstabilise le film lacrymal en le solubilisant [46]. Le diagnostic d'iatrogénie est d'autant plus difficile à affirmer qu'une authentique allergie et un véritable œil sec peuvent s'y associer. La constatation de follicules au niveau de la conjonctive palpébrale surtout inférieure, d'une kératite ponctuée superficielle prédominant dans la partie basse de la cornée et d'une coloration par le vert de lissamine de la surface oculaire en regard de la rivière lacrymale et de la conjonctive bulbaire nasale doit alerter l'examineur et lui faire évoquer une iatrogénie.

TRAITEMENT

Il est essentiel de prévenir dès le début le patient du caractère chronique de sa rosacée oculaire, de la nécessité d'un traitement d'entretien très prolongé voire permanent, qui n'empêchera pas toujours, même s'il est bien conduit, de le mettre à l'abri de réactivations inflammatoires.

L'hygiène palpébrale

L'hygiène palpébrale quotidienne est l'élément clé incontournable et essentiel du traitement de la rosacée oculaire [47]. Pour que le patient réalise correctement ces soins relativement astreignants, il est indispensable de bien lui en expliquer les principes. Sa sécrétion meibomienne manquant de fluidité, le patient devra réchauffer ses paupières en y appliquant suffisamment longtemps (au moins 10 minutes) un gant de toilette ou des compresses mouillées avec de l'eau (de robinet) chaude non brûlante. Ensuite, on lui montrera comment réaliser un massage digital ferme et efficace des quatre paupières en regard des tarsi. Ce protocole se terminera par un rinçage de l'œil avec du sérum physiologique sans conservateurs. Ces soins d'hygiène palpébrale doivent être quotidiens, mais peuvent être répétés dans la journée dans les formes graves de la maladie. Le ma-

tin serait plus approprié à ces soins, à cause de l'accumulation nocturne du meibum. Certains recommandent le nettoyage des bords libres à l'aide d'un coton-tige imbibé de shampooing bébé. Cependant, ce dernier s'avère être souvent irritant et le risque de traumatisme cornéen accidentel avec le coton-tige n'est pas exclu.

Le traitement antibiotique

Depuis que Sneddon [48] démontra pour la première fois, en 1966, l'efficacité de la tétracycline orale dans la rosacée, de nombreuses autres publications dans la littérature dermatologique et ophtalmologique ont confirmé ce fait [49, 50-52]. Les dérivés de la tétracycline, l'oxytétracycline [53] et la doxycycline [54, 55]), et aussi la tétracycline topique [56]), ont prouvé depuis leur efficacité dans la rosacée oculaire. Plus récemment a été rajoutée à cette liste d'antibiotiques la minocycline (présentation affichée, AAO, San Francisco, 1994). Les doses orales quotidiennes recommandées sont 250 mg x 4 pour la tétracycline, 50 mg x 2 pour la doxycycline et 50 ou 100 mg x 2 pour la minocycline, et la durée empirique de traitement est d'un mois au moins.

Les cyclines interviendraient en réduisant la production des lipases par les staphylocoques de la flore commensale, diminuant ainsi la libération d'acides gras libres toxiques par hydrolyse des lipides meibomiens [57]. Elles ont aussi une activité anticollagénasique, suppriment la néovascularisation chez le lapin, et possèdent un pouvoir antichémotactique [58-60].

Les indications des antibiotiques de la famille des tétracyclines doivent être réservées aux formes sévères de rosacée oculaire, en particulier celles avec atteinte cornéenne, symblépharons et chalazions multirécidivants remaniant l'architecture palpébrale. Les cyclines ne doivent en aucun cas dispenser le patient de réaliser les soins d'hygiène des paupières. Les récurrences sont aussi fréquentes à l'arrêt du traitement antibiotique : 25 % après 1 mois et 66 % après 6 mois [52]. Elles soulèvent le problème des cures de réinduction ou du traitement au long cours.

Les contre-indications des tétracyclines doivent être respectées [51] : enfant de moins de 8 ans, grossesse, allaitement, insuffisance rénale et hépatique, allergie au médicament, et bronchite chronique. Chez l'enfant de moins de 8 ans, l'érythromycine (30-50 mg/kg/j) peut remplacer les cyclines. En cas d'échec du traitement avec une des cyclines, il faut en essayer une autre, car il n'existe pas toujours de résistance croisée. Des pigmentations de la peau, des dents, de la conjonctive et de la sclère sont aussi possibles avec la minocycline [61, 62].

Le métronidazole en gel a démontré une efficacité relative, lorsqu'il est associé à des soins d'hygiène des

paupières [47]. Les collyres corticoïdes locaux ne sont indiqués que pour aider à juguler une poussée inflammatoire aiguë et pour une période brève seulement. L'acide fusidique en gel à 1 %, grâce à une action immunosuppressive, serait d'un certain bénéfice dans la rosacée oculaire [63]. L'isotrétinoïne (Roaccutane®), très efficace contre l'acné, est déconseillée quand co-existe une blépharo-conjonctivite, car elle l'aggrave. Enfin, l'occlusion provisoire ou définitive des canalicules lacrymaux à l'aide de bouchons méatiques, peut soulager les patients de leurs symptômes liés à la sécheresse oculaire.

RÉFÉRENCES

- Erzurum SA, Feder RS, Greenwald MJ. Acne rosacea with keratitis in childhood. *Arch Ophthalmol* 1993 ; 111 : 228-30.
- Browning DJ, Rosenwasser G, Lugo M. Ocular rosacea in blacks. *Am J Ophthalmol* 1986 ; 101 : 441-4.
- Berg B, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989 ; 69 : 419-23.
- Browning DJ, Proia AD. Ocular rosacea. *Surv Ophthalmol* 1986 ; 31 : 145-58.
- Borrie P. Rosacea with special reference to its ocular manifestations. *Br J Dermatol* 1953 ; 65 : 458-63.
- Starr PA. Oculocutaneous aspects of rosacea. *Proc R Soc Med* 1969 ; 62 : 9-11.
- Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991 ; 10 : 277-85.
- Edwards RS. Ophthalmic emergencies in a district general hospital casualty department. *Br J Ophthalmol* 1987 ; 71 : 938-42.
- Lempert SL, Jenkins MS, Brown SI. Chalazia and rosacea. *Arch Ophthalmol* 1979 ; 97 : 1652-3.
- Sibenge S, Gawkrödger DJ. Rosacea : a study of clinical patterns, blood flow and the role of *Demodex folliculorum*. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 590-3.
- Rosenberg MJS. Is *Helicobacter pylori* of interest to ophthalmologists ? *Ophthalmology* 1997 ; 104 : 1729-30.
- Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 1993 ; 10 : 347-51.
- Browning DJ. Tear studies in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1985 ; 99 : 530-3.
- Kaercher T, Mobius D, Welt R. Biophysical characteristics of the Meibomian lipid layer under *in vitro* conditions. *Int Ophthalmol* 1992 ; 16 : 1167-76.
- Norn MS. Expressibility of meibomian secretion. *Acta Ophthalmol* 1987 ; 65 : 137-42.
- Schuster S, Thody AJ. The control and measurement of sebum secretion. *J Invest Dermatol* 1974 ; 62 : 172-90.
- Jarrett A. The effects of stilboestrol on the surface sebum and upon acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1955 ; 67 : 618-22.
- Kellum RE. Acne vulgaris. Studies in pathogenesis : relative irritancy of free fatty acids from C2 to C16. *Arch Dermatology* 1968 ; 97 : 722-6.
- Tiffany JM. The lipid secretion of the meibomian glands. *Adv Lipid Res* 1989 ; 22 : 1-62.
- McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982 ; 89 : 1173-80.
- Groden LR, Murphy B, Rodnité J, Genvert GI. Lid flora in blepharitis. *Cornea* 1991 ; 10 : 50-3.
- Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986 ; 27 : 484-91.
- Hoang-Xuan T, Rodriguez A, Zaltas MM, Rice B, Foster CS. Ocular rosacea : a histologic and immunopathologic study. *Ophthalmology* 1990 ; 97 : 1468-75.
- Rufli T, Büchner SA. T-cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of *Demodex folliculorum*. *Dermatologica* 1984 ; 169 : 1-5.
- Norn MS. *Demodex folliculorum* : Incidence and possible pathogenic role in the human eyelid. *Acta Ophthalmol* 1970 ; 48 : 48-85.
- Gifford SR. Meibomian glands in chronic blepharoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1921 ; 4 : 489-94.
- Cowper HW. Meibomian gland seborrhea. *Am J Ophthalmol* 1922 ; 5 : 25-30.
- Thygeson S. Etiology and treatment of blepharitis : a study in military personnel. *Arch Ophthalmol* 1946 ; 36 : 445-77.
- McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Chronic blepharitis : classification and mechanisms. *Immunol Abst* 1981 ; 24 : 55-72.
- Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye* 1991 ; 5 : 395-411.
- Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994 ; 34 : 27-36.
- Lemp MA, Mahmood MA, Weiler HH. Association of ocular rosacea and keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1984 ; 102 : 556-7.
- Jenkins MA, Brown SI, Lemper SL, Weinberg RJ. Ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1979 ; 88 : 618-22.
- Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea. *Ophthalmology* 1997 ; 104 : 1863-7.
- Duke-Elder S. Diseases of the Conjunctiva and associated diseases of the epithelium. *In* : System of Ophthalmology, Diseases of the Outer Eye, vol VIII, Pt 1, London, Kimpton H 1965 ; 534-46.
- Culbertson WW, Huang AJW, Mandelbaum SH, Pflugfelder SC, Boozalis GT, Miller D. Effective treatment of phlyctenular keratoconjunctivitis with oral tetracycline. *Ophthalmology* 1993 ; 100 : 1358-66.
- Zaidman GW, Brown SI. Orally administered tetracycline for phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1981 ; 92 : 173-82.
- Hykin PG, Bron AJ. Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea* 1992 ; 11 : 334-42.
- Mishima S, Maurice DM. The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Exp Eye Res* 1961 ; 1 : 39-45.
- McCulley JP, Sciallis GF. Meibomian keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1977 ; 84 : 788-93.
- Bowman RW, Dougherty JM, McCulley JP. Chronic blepharitis and dry eyes. *Int Ophthalmol Clin* 1987 ; 27 : 27-35.
- Gudmunsen KJ, O'Donnell BF, Powell FC. Schirmer testing for dry eyes in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 211-4.
- McCulley JP, Dougherty JM. Blepharitis associated with acne rosacea and seborrheic dermatitis. *Int Ophthalmol Clin* 1985 ; 25 : 159-72.
- Didierlaurent A, Bloch-Michel E, Couret M, Susini de Luca H. Tear IgE detected by a new method : Stallerdiag IgE. *In* : Ocular Immunology and Inflammation. Buren (The Netherlands), Aeolus Press 1994 ; 2 : 93-9.
- Baudouin C. *Encycl Méd Chiru* (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-150-A-20 1998, 8 p.

46. Wilson WS, Duncan AJ, Jay JL. Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. *Br J Ophthalmol* 1975 ; 59 : 667-9.
47. Barnhorst DA Jr, Foster JA, Chern KC, Meisler DM. The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea. *Ophthalmology* 1996 ; 103 : 1880-3.
48. Sneddon IB. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol* 1966 ; 78 : 649-52.
49. Brown SI, Shahinian L Jr. Diagnosis and treatment of ocular rosacea. *Ophthalmology* 1978 ; 85 : 779-86.
50. Marmion VJ. Tetracyclines in the treatment of ocular rosacea. *Proc R Soc Med* 1969 ; 62 : 11-2.
51. Salamon SM. Tetracyclines in Ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1985 ; 29 : 265-75.
52. Knight AG, Vickers CF. A follow-up of tetracycline-treated rosacea. *Br J Dermatol* 1975 ; 93 : 577-80.
53. Bartholomew RS, Reid BJ, Cheesbrough MJ, McDonald M, Galloway NR. Oxytetracycline in the treatment of ocular rosacea : a double-blind trial. *Br J Ophthalmol* 1982 ; 66 : 386-8.
54. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1993 ; 116 : 88-92.
55. Frucht-Pery J, Chayet AS, Feldman ST, Lin S, Brown SI. The effect of doxycycline on ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1989 ; 107 : 434-5.
56. Roper Hall MJ. Ocular aspects of rosacea. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1966 ; 86 : 727-32.
57. Dougherty JM, McCulley JP, Silvany RE, Meyer DR. The role of tetracycline in chronic blepharitis. Inhibition of lipase production in staphylococci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991 ; 32 : 2970-5.
58. Golub LM, Lee HM, Lehrer G. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes ; preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J Periodont Res* 1983 ; 18 : 516-26.
59. Martin RR, Warr GA, Couch RB. Effects of tetracycline on leukotaxis. *J Infect Dis* 1974 ; 129 : 110-6.
60. Forsgren A, Schmeling D, Quie PG. Effects of tetracycline on the phagocytic function of human leukocytes. *J Infect Dis* 1974 ; 130 : 412-15.
61. Morrow GL, Abbott RL. Minocycline-induced scleral, dental, and dermal pigmentation. *Am J Ophthalmol* 1998 ; 125 : 396-7.
62. Fraunfelder FT, Randall JA. Minocycline-induced scleral pigmentation. *Ophthalmology* 1997 ; 104 : 936-8.
63. Seal DV, Wright P, Ficker L. Placebo-controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995 ; 79 : 42-5.