

Prise en charge en 2014 de la sécheresse oculaire

Les dernières évolutions diagnostiques et thérapeutiques

Dr Stéphan Fauquier*

INTRODUCTION

La sécheresse oculaire est une pathologie très fréquente mais encore souvent mésestimée par les ophtalmologistes. Le diagnostic est rapidement fait, fréquemment à l'interrogatoire, retrouvant les sensations de grains de sable et brûlures, et conforté à la lampe à fente avec un examen à la fluorescéine. Un traitement par larmes artificielles est prescrit dans la foulée. Cela suffit à soulager une partie des patients mais, quand ce traitement n'est pas assez efficace, que faut-il faire ?

Cette prise en charge "rapide" ne tient absolument pas compte de l'aspect plurifactoriel de la sécheresse oculaire : il ne s'agit finalement que rarement d'un simple déficit en larmes.

Le rapport du *Dry Eye Workshop* (DEWS) définit la sécheresse oculaire comme une maladie chronique évolutive et plurifactorielle (1).

Il met en évidence plusieurs pathologies pouvant s'associer entre elles pour aboutir à un syndrome sec, et la principale n'est pas le déficit quantitatif comme on pourrait le croire mais le déficit qualitatif secondaire à un dysfonctionnement des glandes de meibomius (DGM) (2).

Une étude rétrospective récente retrouvait dans 49,7 % des cas une sécheresse oculaire secondaire

à un DGM pur, dans 14,5 % des cas une sécheresse quantitative pure et dans 35,8 % des cas une sécheresse mixte (3).

Le TFOS, un groupe de travail international sur les DGM, s'est réuni en 2011 pour établir un rapport analysant les pathologies et donnant des recommandations de traitements (4).

Nous allons voir quels sont les éléments qu'il faut idéalement rechercher en utilisant les techniques actuelles puis nous verrons les traitements, pour certains curatifs alors que nous étions jusqu'à présent pour l'essentiel dans le palliatif.

LES ÉLÉMENTS DIAGNOSTIQUES

ÉVALUATION DES SYMPTÔMES

On utilise un questionnaire (réalisé en salle d'attente) qui permet

au patient d'auto-évaluer ses symptômes et, répété à chaque consultation, d'évaluer l'efficacité des traitements. Il en existe plusieurs, les plus connus étant le questionnaire OSDI® (5) et le questionnaire SPEED® (6).

L'interrogatoire du patient est bien sûr indispensable pour connaître sa profession (environnement professionnel), ses antécédents, ses traitements (médicaments avec effet anticholinergique), un éventuel tabagisme ainsi que les signes fonctionnels.

ÉVALUATION DU DÉFICIT QUANTITATIF

Le plus simple est le test de Schirmer I. L'utilisation du test au fil rouge (Zone Quick®) est plus rapide (15 s) et semble être aussi fiable que le Schirmer (7), voire augmente sa sensibilité s'ils sont associés (8).

*Centre Monticelli-Paradis Marseille
contact@dr-fauquier.fr

ÉVALUATION DU DÉFICIT QUALITATIF

■ La qualité du film lipidique

Il faut examiner le bord libre palpébral à la recherche de télangiectasies, orientant vers une rosacée ou une dermite séborrhéique (visage). On peut parfois constater des bouchons de cire sur les orifices des glandes.

On contrôle les cils (signes de blépharite antérieure infectieuse et/ou Demodex), les méats (ectropion, sténose) et la conjonctive bulbaire (conjonctivochalasis, signes de kérato-conjonctivite supérieure, inflammation, ptérygion).

On mesure ensuite le BUT qui permet une première évaluation.

L'utilisation du vert de Lissamine est également utile pour visualiser et grader l'atteinte de l'épithélium conjonctival et cornéen. Mais il permet aussi de visualiser la présence d'une ligne de Marx (visible aussi avec la fluorescéine). Son décalage sur le versant conjonctival signe souvent un dysfonctionnement meibomien (14) et, au niveau de la paupière supérieure, peut expliquer l'irritation parfois ressentie par le patient lors du clignement.

L'aspect et la stabilité du film lacrymal peuvent être visualisés grâce au Polaris® (version moderne du Tearscope® [9]). L'Antares®, son grand frère, permet de réaliser en plus une topographie du film lacrymal et une meibographie.

La mesure de l'épaisseur globale du film lacrymal par OCT à ultra haute résolution est à l'étude (10).

Ces appareils permettent d'étudier le BUT et le film lacrymal



Figure 1 - Lipiview®.

dans sa globalité, ainsi que d'estimer la stabilité de la couche lipidique.

Le Lipiview® (Fig. 1), quant à lui, permet une mesure spécifique rapide et précise de l'épaisseur du film lipidique par interférométrie (11-13). Il s'agit d'une mesure statique.

Cet appareil mesure également la stabilité moyenne du film lipidique entre chaque clignement, qui est une mesure plutôt dynamique.

Il visualise et compte le nombre de clignements incomplets et permet en plus de réaliser une meibographie améliorée (*Dynamic Meibomian Imaging, DMI®*) (Fig. 5).

■ Évaluation du DGM

Sans appareil spécifique, en appuyant sur le tarse on peut déjà avoir une idée de la sécrétion quantitative et qualitative des glandes de meibomius.

Mais, plus intéressant, on peut dénombrer le nombre de glandes



Figure 2 - Meibomian Gland Evaluator®.

physiologiquement fonctionnelles au niveau des paupières inférieures avec le *Meibomian Gland Evaluator®* (Fig. 2) qui reproduit grâce à un ressort calibré la pression exercée par l'orbiculaire lors du clignement sur les glandes de meibomius. On considère comme pathologique un nombre de glandes fonctionnelles inférieur à 8 (15).

Une étude récente montre des corrélations significatives entre le score du questionnaire SPEED® évalué par le patient, la mesure de l'épaisseur du film lipidique mesurée par le Lipiview®, et le nombre de glandes fonctionnelles comptées par l'ophtalmologiste grâce au *Meibomian Gland Evaluator®* (16).

Cela tend à démontrer que la démarche associant questionnaire, mesure de l'épaisseur du film lipidique et nombre de glandes fonctionnelles est valide pour le diagnostic et la surveillance des syndromes secs secondaires à un DGM.

Pourquoi la recherche d'un DGM est-elle si importante ?

En premier lieu parce qu'il est présent dans 85,5 % des cas de sécheresse oculaire (Fig. 3), seul ou associé à un déficit quantitatif (3).

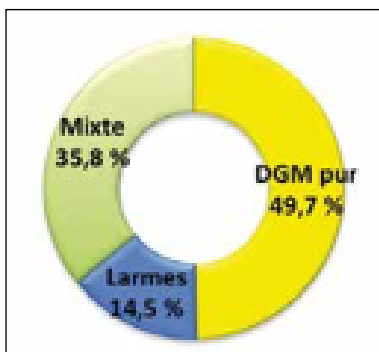


Figure 3 - Répartition des origines des sécheresses oculaires (3).

Mais aussi parce qu'il s'agit d'un véritable cercle vicieux, le troisième en plus des maintenant bien décrits cercles vicieux inflammatoires conjonctival et palpébral dans la sécheresse oculaire (17).

En effet, le DGM va s'auto-aggraver, entraînant progressivement et irréversiblement l'atrophie des glandes de meibomius (Fig. 4a et 4b). Il s'agit d'une vraie maladie chronique évolutive et indolore, similaire en un sens au glaucome (18). Le problème est qu'en ne la diagnostiquant pas on peut masquer son évolution avec des larmes artificielles ou des bouchons méatiques.

Il est donc utile, pour terminer, de visualiser directement les glandes de meibomius afin de grader une éventuelle atrophie.

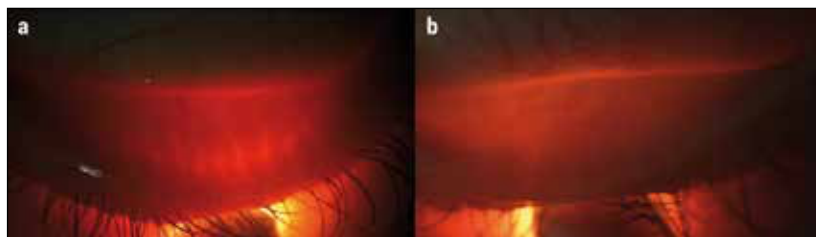


Figure 4 - a. Glandes de meibomius normales paupière inférieure par rétro-illumination. b. Glandes de meibomius atrophiées paupière inférieure par rétro-illumination.

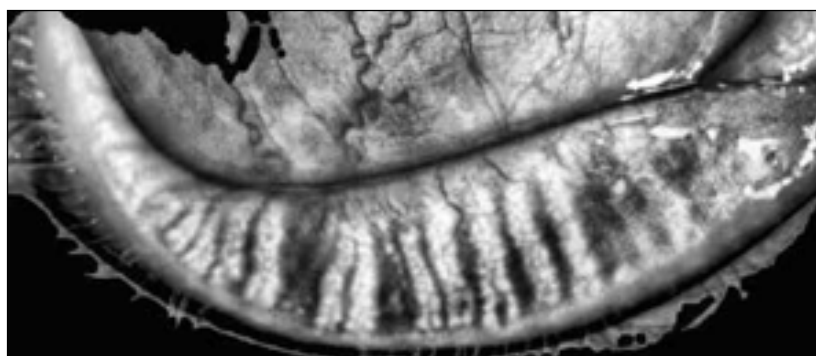


Figure 5 - Meibographie DMI® par Lipiview®.



Figure 6 - Test InflammDry®.

On peut utiliser un simple rétro-illuminateur ou mieux un appareil permettant une meibographie (Fig. 5). L'OCT et l'HRT sont pour l'instant limités à la recherche.

DIAGNOSTIQUER UNE HYPEROSMOLARITÉ ET/OU UNE INFLAMMATION

L'hyperosmolarité est un élément majeur dans la physiopathologie de la sécheresse oculaire et est directement liée à l'inflammation (19). Sa mesure peut s'effectuer avec le Tearlab® (20).

Le seuil considéré comme pathologique varie selon les études, et il y a souvent une importante variabilité

intra-individuelle probablement d'autant plus importante que l'œil est sec, reflétant l'instabilité du film lacrymal. Néanmoins, ces variations génèrent une imprécision et plusieurs études ne retrouvent pas de corrélation entre la mesure de l'osmolarité et les variations du score OSDI (21), ou avec le score OSDI et la kératite (22). La mesure de l'osmolarité semble donc être un assez bon examen diagnostique de la sécheresse oculaire mais moins bon pour le suivi.

Le diagnostic direct de l'inflammation de la surface oculaire est maintenant possible aisément grâce à l'avènement des bio-diagnostic.

L'InflammaDry® dose dans les larmes la métalloprotéase 9 permettant le diagnostic d'une inflammation de la surface oculaire (23-24) (Fig. 6).

Il est réalisé par l'ophtalmologiste grâce à un prélèvement de larmes réalisé en quelques secondes puis à l'utilisation d'un réactif donnant le résultat en quelques minutes.

Diagnostiquer une inflammation permet de guider le traitement : utilisation de corticoïdes en traitement court, et en cas d'inflammation chronique de ciclosporine, cycloclins ou azithromycine, surtout si un DGM y est associé.

En cas de positivité, il faudra aussi faire attention à l'utilisation des bouchons méatiques pour éviter le syndrome des larmes toxiques.

Ce test n'est pas spécifique de la sécheresse oculaire puisque d'autres pathologies inflammatoires entraînent aussi une positivité de celui-ci : allergie, ptérygion, conjunctivochalasis, blépharites et conjunctivites infectieuses. Globalement, le diagnostic différentiel est assez aisé mais peut néanmoins poser problème quand ces pathologies se retrouvent intriquées.

À noter qu'est disponible aux États-Unis et bientôt en Europe le SJO®, pour le diagnostic au cabinet du syndrome de Gougerot-Sjögren, et que bientôt un test spécifique des conjunctivites allergiques sera également disponible.

DIAGNOSTIQUER UN SYNDROME DU CLIGNEMENT INCOMPLET

Son implication dans le développement d'une sécheresse oculaire est maintenant bien connue.



Figure 7 - Test de malocclusion selon Korb.



Figure 8 - Clignement partiel, analyse par Lipiview®.

C'est au clignement palpébral que s'effectue l'expression des glandes de meibomius sous la contraction de l'orbiculaire (25).

Il peut même être la seule cause de l'apparition d'une sécheresse oculaire (26).

S'il y a trop de clignements incomplets, cette vidange ne peut pas s'effectuer ni le renouvellement optimal du film lacrymal. Une stagnation du sébum dans la glande s'instaure générant un DGM avec l'entrée dans le cercle vicieux de leur atrophie, ainsi que dans la sécheresse oculaire.

Classiquement, on considère comme normal d'avoir un tiers de clignements incomplets.

Ce problème est par ailleurs aggravé par notre mode de vie où les temps de fixation sont de plus en plus longs, diminuant en plus la fréquence des clignements d'un facteur 3 à 5.

Le Lipiview® permet de compter le nombre de clignements incomplets et de les montrer au patient car, tout comme le DGM, il n'en a pas conscience (Fig. 8). L'aspect démonstratif est intéressant pour sa motivation à se traiter.

DIAGNOSTIQUER UNE MALOCCLUSION NOCTURNE

L'interrogatoire la fait suspecter avec une irritation au réveil voire dans la nuit.

Un examen simple et rapide yeux fermés utilisant le rétro-illuminateur permet de la suspecter (Fig. 7).

LES TRAITEMENTS

LE DÉFICIT LACRYMAL ET L'HYPER-OSMOLARITÉ

Il repose sur l'utilisation de larmes artificielles qui restent le pilier du traitement de la sécheresse oculaire même si pour le moment il n'existe pas encore de larmes

“idéales” reproduisant quasiment à l’identique le film lacrymal.

Le traitement de l’hyperosmolarité est primordial car elle est présente dès qu’il y a une sécheresse oculaire quelle que soit son origine.

Idéalement, il s’agit de larmes strictement sans conservateur et hypo-osmolaire comme les acides hyaluroniques (qui ont en outre un effet anti-inflammatoire et pro-cicatrisant).

L’adjonction de substances osmoprotectrices pour les cellules épithéliales (comme la L-carnithine et l’erytriol déjà utilisées en association avec la carmellose), est sans aucun doute une voie d’avenir et d’autres substances sont en cours d’évaluation.

L’utilisation d’émulsions permettant l’adjonction de lipides existe déjà mais d’autres évolutions sont à l’étude.

Le dernier volet est d’améliorer le versant muco-mimétique même si certaines molécules présentent déjà plus ou moins cette propriété comme les carbomères, la carmellose, l’HP-Guar et les acides hyaluroniques.

Les traitements anti-inflammatoires locaux sont souvent nécessaires en cures courtes pour briser le cercle vicieux inflammatoire.

Dans les cas de syndromes secs inflammatoires chroniques dont l’archétype est le syndrome de Gougerot-Sjögren, l’utilisation de la ciclosporine collyre est indiquée.

Selon les cas et la sévérité il ne



Figure 9 - Lunettes chauffantes Bléphasteam®.

faudra pas hésiter à y associer des bouchons méatiques.

Il faudra dans ce cas, comme nous l’avons vu, s’assurer du contrôle des facteurs inflammatoires.

Il est intéressant de noter que dans une étude récente, le test de Schirmer reste identique malgré l’amélioration du DGM mettant ainsi bien en évidence la différence entre déficits quantitatif et qualitatif (32).

Enfin, dans les cas extrêmes on peut être amené à prescrire l’adaptation de lentilles sclérales perméables à l’oxygène ou des lunettes à chambre humide, ou dans un cadre hospitalier l’utilisation de sérum autologue.

LEDGM

Le principe est de restaurer le fonctionnement des glandes de meibomius en les chauffant pour fluidifier leur sécrétion.

On peut chauffer les paupières avec des compresses (27), gant, masque, ou avec des lunettes chauffantes (Bléphasteam®) (Fig. 9). Puis le patient doit effectuer une pression sur le tarse pour vider les glandes une à deux fois par jour.

Le problème est que souvent les patients n’arrivent pas à effectuer correctement cette pression ou se démotivent du fait de la longueur du traitement et de la lenteur de l’amélioration.

Un nouveau traitement, le Lipi-flow® (28), permet en une seule fois de multiplier par 2 à 3 le nombre de glandes fonctionnelles dans les jours qui suivent (29-31) (Fig. 10).

Une étude récente montre que le résultat après un traitement Lipi-flow® de 12 minutes peut être obtenu avec le Meibopatch® mais au bout de 3 mois et à raison d’un massage par jour durant 10 minutes, après avoir chauffé 10 minutes (32).

Le nombre d’appareils pour l’instant disponibles en France et le coût sont un frein relatif à sa généralisation mais cela est à mettre en balance face à sa rapide efficacité et aux coûts directs et indirects de la sécheresse oculaire (33).

La durée d’efficacité du traitement n’est pas encore définie précisément.

Les dernières études montrent une efficacité persistante à 12 mois (31) puis à 3 ans (34).

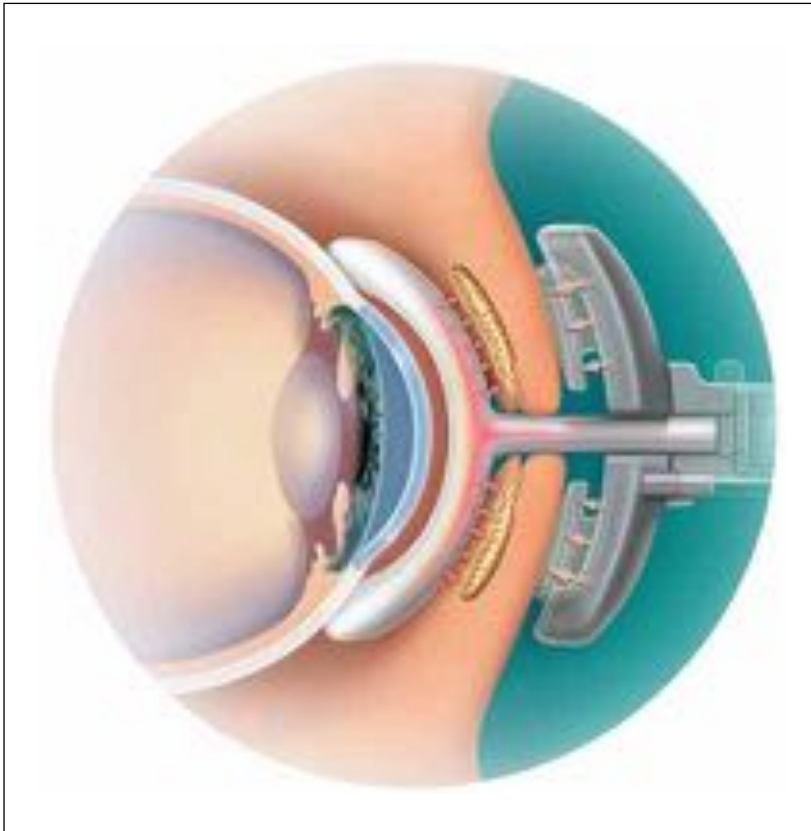


Figure 10 - Coque pour traitement Lipiflow®.

Si l'efficacité des compléments alimentaires en oméga 3 semble établie en traitement adjuvant, les mécanismes d'actions ne sont pas clairs. En effet, dans une étude l'amélioration prédomine en cas de DGM (35), alors que dans une autre il n'y a pas d'effet significatif sur le film lipidique mais plutôt sur la production de larmes (36).

L'adjonction de traitements complémentaires à visée régulatrice et anti-inflammatoire sur les glandes par cyclines ou azythromycine en cure est souvent nécessaire.

LE TRAITEMENT DU SYNDROME DES CLIGNEMENTS INCOMPLETS

Une rééducation très simple permet généralement de régler ce problème en un mois (26) mais il faut l'entretenir car sinon six à neuf mois après les clignements redeviendront incomplets.

LE TRAITEMENT DE LA MALOCCLUSION NOCTURNE

Il faudra prescrire une protection nocturne par substituts lacrymaux compacts ou Pommade vit A. Si cela ne suffit pas on peut utiliser des lunettes de protection spécialement développées pour ce problème (Fig. 11). Les bouchons méatiques peuvent aussi être utiles dans ce cas.

L'ENVIRONNEMENT

L'interrogatoire permet de suspecter un problème environnemental type syndrome des bâtiments malsains (1).

L'utilisation d'ordinateur est souvent un facteur aggravant. Il faut alors conseiller une position à 45° par rapport à l'écran et la pratique régulière de séquences de clignements forcés.



Figure 11 - Lunettes de protection nocturne Tranquileyes®.

Le tabac est également un facteur aggravant, irritant la surface oculaire et déstabilisant le film lacrymal.

CONCLUSION

La meilleure compréhension de la physiopathologie de la sécheresse oculaire, qui apparaît comme une pathologie plurifactorielle, a permis de mettre en place de nouvelles stratégies tant diagnostiques que thérapeutiques agissant à plusieurs niveaux et a donné des pistes pour améliorer encore la prise en charge.

Pour être pleinement efficace, il faut pouvoir diagnostiquer l'ensemble des éléments pathologiques et proposer les traitements adaptés.

Jusqu'à présent dans notre esprit le DGM était en premier lieu évocateur de blépharite, rosacé ou chalazion.

Mais il existe aussi sous une forme "masquée", bien plus fréquente,

tenant une place majeure dans la genèse de la sécheresse oculaire. Son dépistage et son traitement sont donc essentiels.

La notion d'atrophie irréversible "silencieuse" des glandes de meibomius ainsi que le syndrome des clignements incomplets sont

encore peu connus des ophtalmologistes mais il faut savoir les rechercher et les traiter du fait de leur importance dans la sécheresse oculaire. ■

Conflits d'intérêts : *Horus Pharma, TearScience, FCI.*

Mots-clés :

Sécheresse oculaire,
Dysfonctionnement meibomien,
Clignements incomplets,
Malocclusion nocturne,
Inflammation oculaire,
Hyperosmolarité lacrymale

BIBLIOGRAPHIE

- 2007 Report of the Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf* 2007 ; 5 : 65-204.
- Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 1994-2005.
- Lemp MA, Crews LA, Bron AJ et al. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea* 2012 ; 31 : 472-8.
- Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 1922-9.
- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000 ; 118 : 615-21.
- Ngo W, Situ P, Keir N et al. Psychometric properties and validation of the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness questionnaire. *Cornea* 2013 ; 32 : 1204-10.
- Vashisht S, Singh S. Evaluation of Phenol Red Thread test versus Schirmer test in dry eyes: A comparative study. *Int J Appl Basic Med Res* 2011 ; 1 : 40-2.
- de Monchy I, Gendron G, Miceli C et al. Combination of the Schirmer I and phenol red thread tests as a rescue strategy for diagnosis of ocular dryness associated with Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 5167-73.
- Ounnoughene Y, Benhatchi N., Agboke J et al. Le Video tearscope : une nouvelle méthode d'évaluation du film lacrymal in vivo. *J Fr Ophtalmol* 2006 ; 29 : 476-84.
- Schmetterer L, Schmid D, Kaya S et al. Measurement of tear film thickness using ultrahigh resolution OCT in patients with dry eye syndrome. *Eurcornea London* 2014.
- Blackie CA, Solomon JD, Scaffidi RC et al. The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness. *Cornea* 2009 ; 28 : 789-94.
- Eom Y, Lee JS, Kang SY et al. Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls. *Am J Ophthalmol* 2013 ; 155 : 1104-1110.e2.
- King-Smith PE, Hinel EA, Nichols JJ. Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 ; 51 : 2418-23.
- Yamaguchi M, Kutsuna M, Uno T et al. Marx line: fluorescein staining line on the inner lid as indicator of meibomian gland function. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 141 : 669-75.
- Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008 ; 27 : 1142-7.
- Fauquier S, Lafond S. The use of the LipiView® in clinical practice to identify patients with reduced meibomian gland function and dry eye. *ESCRS London* 2014.
- Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophtalmol* 2007 ; 30 : 239-46.
- Blackie CA, Korb DR, Knop E et al. Nonobvious Obstructive Meibomian Gland Dysfunction (NOMGD). *Cornea* 2010 ; 29 : 1333-45.
- Baudouin C, Aragona P, Messmer EM et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013 ; 11 : 246-58.
- Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011 ; 151 : 792-8.
- Caffery B, Chalmers RL, Marsden H et al. Correlation of tear osmolarity and dry eye symptoms in convention attendees. *Optom Vis Sci* 2014 ; 91 : 142-9.
- Amparo F, Jin Y, Hamrah P et al. What is the value of incorporating tear osmolarity measurement in assessing patient response to therapy in dry eye disease? *Am J Ophthalmol* 2014 ; 157 : 69-77.
- Chotikavanich S, de Paiva CS, Li de Q et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009 ; 50 : 3203-9.
- Sambursky R, Davitt WF 3rd, Friedberg M et al. Prospective, multicenter, clinical evaluation of point-of-care matrix metalloproteinase-9 test for confirming dry eye disease. *Cornea* 2014 ; 33 : 812-8.
- Hirota M, Uozato H, Kawamorita T et al. Effect of incomplete blinking on tear film stability. *Optom Vis Sci* 2013 ; 90 : 650-7.
- Kawashima M, Tsubota K. Tear lipid layer deficiency associated with incomplete blinking: a case report. *BMC Ophthalmol* 2013 ; 13 : 34.
- Blackie CA, Solomon JD, Greiner JV et al. Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. *Optom Vis Sci* 2008 ; 85 : 675-83.
- Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2012 ; 31 : 396-404.
- Korb DR, Blackie CA. Restoration of meibomian gland functionality with novel thermodynamic treatment device-a case report. *Cornea* 2010 ; 29 : 930-3.
- Greiner JV. System treatment improves meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months. *Current Eye Res* 2012 ; 37 : 272-8.
- Greiner JV. Long-term (12-month) improvement in meibomian gland function and reduced dry eye symptoms with a single thermal pulsation treatment. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013 ; 41 : 524-30.
- Baumann A, Cochener B. Évaluation des moyens modernes de prise en charge du dysfonctionnement meibomien. *J Fr Ophtalmol* 2014 ; 37 : 303-12.
- Yu J, Asche CV, Fairchild CJ. The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea* 2011 ; 30 : 379-87.
- Greiner J. Long-term (3 Years) effect of a single LipiFlow® thermal pulsation system treatment on meibomian gland function and dry eye symptoms. *AAO* 2012.
- Bhargava R, Kumar P, Kumar M et al. Controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. *Int J Ophthalmol* 2013 ; 6 : 811-6.
- Wojtowicz JC, Butovich I, Uchiyama E et al. Pilot, prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of an omega-3 supplement for dry eye. *Cornea* 2011 ; 30 : 308-14.