

# À PROPOS DES AUTEURS



**WILLIAM TRASK M.D., BSc:** William est ophtalmologue résident de quatrième année à l'Université de Calgary. Il a obtenu un baccalauréat en neurosciences avec mention en 2016 et a ensuite terminé ses études de médecine à l'Université de Calgary. Les intérêts de recherche du Dr Trask sont étendus et variés, allant de la cornée et de la surface oculaire aux tumeurs malignes intraoculaires et orbitales, en passant par la chirurgie du glaucome et du nerf optique. Il se passionne également pour la transposition de l'innovation technique dans l'environnement clinique, notamment de l'impression 3D, du prototypage rapide et du développement d'applications pour téléphones intelligents destinées à faciliter les examens et la communication en ophtalmologie. Intéressé depuis longtemps par l'enseignement de la médecine, il joue un rôle actif dans les admissions et l'enseignement de premier cycle dans ce domaine. Il a aussi été conférencier invité à l'école de médecine locale. Il a été récompensé à de nombreuses reprises pour ses réalisations cliniques et universitaires durant sa formation, et siège en tant que réviseur de revues et de conférences.



**ADAM MUZYCHUK, M.D., FRCSC:** Adam Muzychuk est professeur adjoint de chirurgie à l'Université de Calgary. Il a obtenu son diplôme de médecine, puis a fait sa résidence en ophtalmologie à l'Université de Calgary. Par la suite, il a suivi une formation postdoctorale en chirurgie du segment antérieur à l'Université de Montréal. Le Dr Muzychuk est le président des réunions scientifiques de l'Eye Physicians and Surgeons of Alberta (EPSAA). Il a publié des articles sur la cornée, le glaucome et la rétine. À l'heure actuelle, le Dr Muzychuk prend part à des essais cliniques portant sur les technologies émergentes dans la chirurgie de la cataracte. Il a reçu plus de dix prix académiques, dont le prix pour le meilleur article de la session lors de l'assemblée annuelle de l'ASCRS, le prix pour le meilleur article sur le glaucome de la Société canadienne de glaucome et le Master Teacher Award de la section d'ophtalmologie de l'Université de Calgary. Le Dr Muzychuk exerce à Calgary et reste actif dans l'enseignement de la médecine de premier cycle et de cycles supérieurs à l'Université de Calgary.

# Stratégies de prise en charge des maladies de la surface oculaire dans les cas de glaucome

William M. Trask<sup>1</sup>, M.D.

Adam Muzychuk<sup>1</sup>, M.D. FRCSC

## Affiliations:

1 Section d'ophtalmologie, Université de Calgary, Calgary, Alberta, Canada\*

\* Établissement où la recherche a été réalisée.

## Auteur correspondant :

Dr. Adam Muzychuk

Courriel : muzychuk@gmail.com

## Divulgence d'intérêts financiers :

Le Dr Trask n'a aucun intérêt financier à déclarer.

Le Dr Muzychuk fait partie de la banque de conférenciers d'Alcon Inc, est consultant/conseiller, conférencier et a reçu une aide à la recherche/subvention de la part de Bausch Health Inc, et est consultant/conseiller de Labtician, en dehors des travaux soumis.

## INTRODUCTION

Les maladies de la surface oculaire (MSO) sont un problème ophtalmologique courant dont la prévalence au sein de la population canadienne est estimée à 25 %<sup>1</sup>. Parmi les patients atteints de glaucome, jusqu'à 60 % rapportent des symptômes de MSO et jusqu'à 78 % présentent des signes cliniques<sup>2</sup>. Les symptômes de la surface oculaire réduisent grandement la qualité de vie (QdV) associée au glaucome, et de nouvelles données probantes suggèrent que le traitement des MSO pourrait en fait améliorer le contrôle de la pression intraoculaire (PIO) et contribuer à la stabilisation de la maladie<sup>3,4</sup>. Le traitement des MSO dans les cas de glaucome fait l'objet d'une attention croissante, mais les recommandations spécifiques demeurent rares<sup>5</sup>.

Les maladies de la surface oculaire sont connues pour représenter un milieu complexe de prédisposition génétique, d'états annexiels et périorbitaires, de facteurs environnementaux, de maladies systémiques et de médicaments (topiques et systémiques), entre autres facteurs de prédisposition. La prise en charge efficace de ces maladies exige donc que le traitement soit ciblé en fonction du contexte clinique spécifique. Une étude menée en 2020 auprès de spécialistes canadiens du glaucome a révélé que, même si 97 % d'entre eux considéraient l'optimisation des maladies de la surface oculaire comme importante pour améliorer la QdV des patients, seuls 22,2 % estimaient que cela était actuellement pris en charge adéquatement dans les milieux de surspécialité. De plus, bien que tous les participants étaient à l'aise de modifier les

schémas hypotensifs topiques afin d'améliorer la maladie de la surface, seulement 61,1 % d'entre eux étaient confiants à l'idée d'identifier les patients qui tireraient des bienfaits des stéroïdes topiques, et seulement 30,5 % se sentaient bien informés sur l'utilisation et la prescription de larmes de sérum autologue, qui sont de plus en plus prescrites dans les cas de MSO résistantes au traitement dans les contextes de sécheresse oculaire<sup>5</sup>. Il est donc nécessaire de clarifier l'algorithme de traitement pour optimiser la prise en charge des MSO chez les patients atteints de glaucome. Nous discuterons ici de l'approche thérapeutique de ces patients et présenterons une proposition d'algorithme pour orienter la prise en charge.

## NORMALISATION DES SCORES ET DES FORMULAIRES D'ÉVALUATION

Il existe de nombreux formulaires d'évaluation et critères normalisés permettant d'évaluer la présence et la gravité des MSO chez diverses populations, mais ils sont actuellement sous-utilisés dans les cas de glaucome<sup>5</sup>. Parmi les plus connus figure l'indice de maladie de la surface oculaire (OSDI), mais d'autres — comme l'évaluation des symptômes de la sécheresse oculaire (SANDE) et le questionnaire DEQ-5 — servent tous à quantifier les signes et les symptômes de la sécheresse oculaire dans le cadre clinique<sup>6-9</sup>. Les principaux avantages de ces outils sont de fournir des moyens cohérents et reproductibles d'évaluer l'activité de la maladie, ce qui peut être utile pour orienter le traitement et évaluer la réponse au traitement de manière quantifiable.

## OPTIMISATION DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET PÉRIORBITAIRES

La surface oculaire est influencée par des facteurs environnementaux locaux et des facteurs périorbitaires. Une humidité ambiante de 40 à 45 % a été proposée comme un objectif raisonnable, puisqu'il a été démontré que lorsque l'humidité descend à 20 à 25 %, la perte de larmes par évaporation augmente de 99,7 %<sup>10</sup>.

Les malpositions des paupières, comme l'entropion, l'ectropion ou la lagophtalmie, et les troubles inflammatoires des paupières (comme la blépharite ou la rosacée) doivent être pris en charge avec précaution chez cette population. Les patients doivent également être soumis à un examen afin de détecter les signes d'affections prédisposantes, notamment la conjonctivite allergique et le port de lentilles cornéennes, qui doivent être prises en charge de manière énergique.

## ALGORITHME DE TRAITEMENT PAR ÉTAPES

L'adoption d'une approche par étapes de la prise en charge des maladies de la surface a pour avantage de permettre une progression logique des soins tout en minimisant à la fois le coût et la complexité du traitement. Un tel algorithme est décrit ci-dessous et présenté à la **figure 1**. Une approche normalisée facilite l'intégration clinique pour le médecin et réduit les obstacles à l'amorce des traitements appropriés, tout en offrant la possibilité d'augmenter ou de diminuer le traitement en fonction des symptômes du patient, des scores de gravité et de la tolérance de chaque traitement.

## OPTIMISATION DU TRAITEMENT DU GLAUCOME

Il est bien connu que le chlorure de benzalkonium (BAK) — l'un des agents de conservation les plus courants des préparations ophtalmiques — contribue à l'insuffisance de

larmes aqueuses, à la perte par évaporation du film lacrymal et à la diminution du larmoiement réflexe, en raison d'une diminution de la sensibilité cornéenne<sup>11</sup>. Par ailleurs, des données suggèrent que l'exposition chronique au BAK augmente le taux d'échec des trabéculotomies<sup>12</sup>, et les principes actifs eux-mêmes ont une incidence sur de nombreuses structures du segment antérieur<sup>11</sup>. Il faut donc tout mettre en œuvre pour limiter autant que possible ces effets. Diverses combinaisons de gouttes à dose fixe sont offertes et réduisent l'exposition au BAK par rapport aux schémas à plusieurs gouttes. De plus, il existe de plus en plus d'options pour des formules contenant d'autres types d'agents de conservation ou sans agent de conservation qui entraînent moins de séquelles en surface que le BAK. Dans la mesure du possible, il convient de les utiliser, en tenant compte des facteurs de prix et de commodité pour chaque patient.

Une intervention précoce par trabéculoplastie au laser comme traitement pour éviter les gouttes doit être envisagée pour les patients atteints de glaucome avec MSO. De vastes essais cliniques et des méta-analyses ont montré que la trabéculoplastie sélective au laser était équivalente aux agents hypotenseurs topiques comme traitement de première intention pour réduire la pression intraoculaire (PIO), en plus d'offrir des avantages supplémentaires en termes de coût-efficacité et d'observance<sup>13</sup>. La chirurgie mini-invasive du glaucome (CMIG) doit être envisagée au moment de la chirurgie de la cataracte, s'il y a lieu, afin de réduire davantage le fardeau des médicaments et des agents de conservation lorsque cette option est cliniquement appropriée. La CMIG ab interno épargnant la conjonctive peut être privilégiée, comme la trabéculotomie assistée par la gonioscopie (GATT), le Trabectome, l'iStent ou le microstent Hydrus.

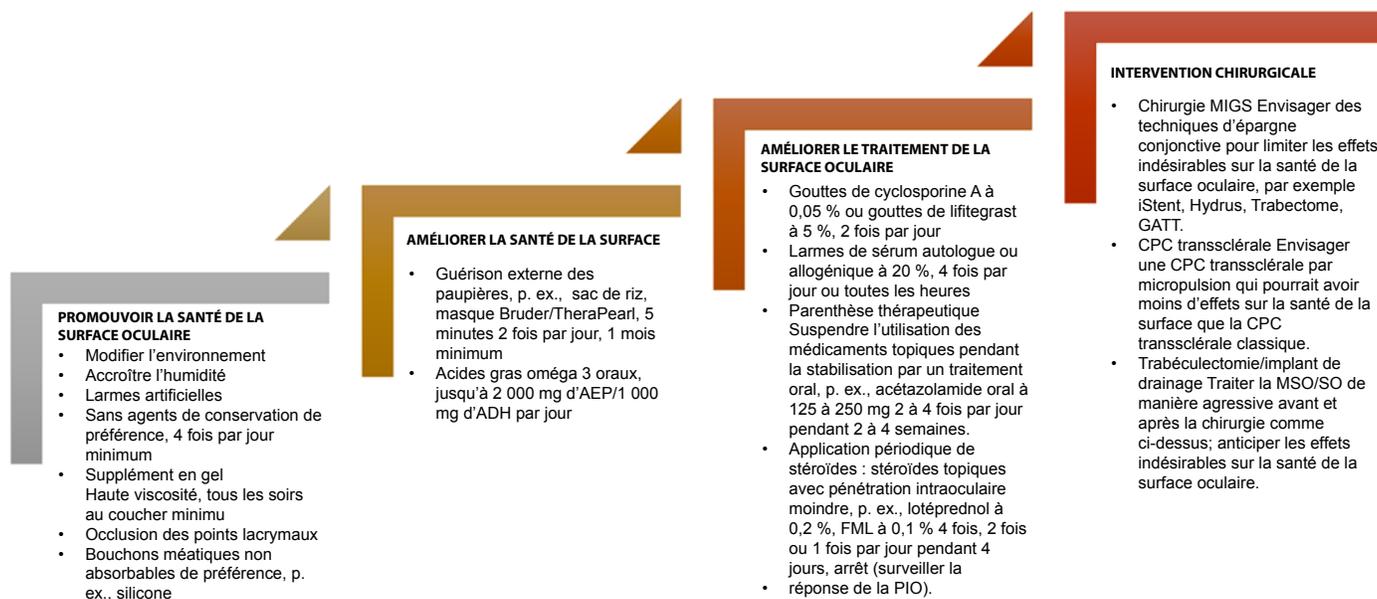


Figure 1. Approche par étapes de la prise en charge des maladies de la surface oculaire chez les patients atteints de glaucome; d'après Muzychuk et al, 2020.

**AEP** : acide eicosapentanoïque; **ADH** : acide docosahexaénoïque; **PIO** : pression intraoculaire; **CMIG** : chirurgie mini-invasive du glaucome; **GATT** : gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy (trabéculotomie translinéaire assistée par gonioscopie); **CPC** : cyclophotocoagulation; **MSO** : maladie de la surface oculaire; **SO** : sécheresse oculaire.

Bien qu'une allergie soit possible avec toute formule topique pour le traitement du glaucome, qu'il s'agisse d'une sensibilité au principe actif, à l'agent de conservation ou au véhicule, les agonistes alpha tels que l'apraclonidine et la brimonidine ont la plus grande incidence en termes de réponse allergique. Si l'on considère la conjonctivite allergique ou la dermatite de contact, jusqu'à 25,7 % des patients traités par la brimonidine peuvent développer une réponse<sup>14</sup>. En cas d'allergie possible à une formule topique, on peut envisager de passer à une autre classe de médicaments, s'il y a lieu, à une autre formule topique dans la même catégorie de principe actif topique, ou au même médicament avec une formule alternative ou sans agent de conservation, si l'on soupçonne une sensibilité à ces agents.

### **ÉTAPE 1 : PROMOUVOIR LA SANTÉ DE LA SURFACE OCULAIRE**

La surface oculaire doit être optimisée au moyen de gouttes, d'une occlusion des points lacrymaux et de suppléments. Le traitement de base est composé de larmes artificielles et de pommades, avec une préférence pour les produits sans agent de conservation, dans la mesure du possible. La posologie peut être initiée à une fréquence de quatre fois par jour à toutes les heures, en fonction de la gravité des signes et symptômes. Un onguent ou un gel lacrymal visqueux doit également être envisagé pour une administration tous les soirs au coucher, voire même plus fréquemment pendant la journée, mais cette option peut être limitée par la capacité du patient à tolérer la vision floue transitoire que ces agents induisent souvent.

Il a été démontré que l'occlusion des points lacrymaux diminuait les scores de gravité normalisés de la MSO4; de nombreuses options sont disponibles. Il est possible d'essayer temporairement l'occlusion des points lacrymaux à l'aide de bouchons résorbables pour passer ensuite à des bouchons permanents en silicone si le traitement fonctionne; en cas d'extrusion récurrente ou d'inconfort avec les bouchons, l'ablation des points lacrymaux est possible. Comme les bouchons permanents peuvent s'avérer plus efficaces que les bouchons temporaires, avec des données probantes spécifiques concernant leur utilisation dans un contexte de glaucome, ils peuvent représenter un point de départ raisonnable pour l'occlusion des points lacrymaux; ils sont par ailleurs généralement réversibles<sup>4</sup>. Puisque l'on sait que l'augmentation du nombre de gouttes a une incidence sur l'observance thérapeutique, l'occlusion des points lacrymaux peut être particulièrement intéressante pour les patients qui suivent déjà des schémas de gouttes complexes. En cas d'aggravation paradoxale des signes et symptômes de la MSO, il faut les éliminer, puisqu'il est possible que les patients atteints de sécheresse oculaire inflammatoire aggravent leur cas en raison de l'accumulation des médiateurs inflammatoires.

Les dispositifs de chauffage externe des paupières sont efficaces pour réduire la coloration de la surface et améliorer le temps de rupture du film lacrymal (BUT) ainsi que la qualité des sécrétions des glandes de Meibomius<sup>15</sup>. Pour un traitement optimal, il est conseillé aux patients

d'utiliser les applications BID-TID de ces dispositifs par tranches de 5 minutes au minimum. Compte tenu du refroidissement par évaporation associé aux dispositifs humides, les dispositifs de chauffage à sec offerts sur le marché sont préférables.

La supplémentation en oméga 3 a aussi été largement étudiée en tant que traitement des MSO. L'un des essais contrôlés à répartition aléatoire les plus importants, l'essai DREAM financé par le NIH, n'a montré aucun avantage par rapport au placebo<sup>16</sup>, tandis qu'une méta-analyse à grande échelle ultérieure a révélé que les oméga 3 amélioraient de manière significative les signes et symptômes des MSO<sup>17</sup>. Des doses allant jusqu'à 2 000 mg d'acide eicosapentaénoïque et de 1 000 mg d'acide docosahexaénoïque par jour ont été bien tolérées. Bien que leur effet soit probablement modeste, les oméga 3 peuvent être envisagés pour les patients qui présentent une MSO résistante au traitement.

### **ÉTAPE 2 : AMÉLIORER LA SANTÉ DE LA SURFACE OCULAIRE**

En ce qui concerne les maladies réfractaires, une augmentation progressive du traitement par des immunomodulateurs et des larmes de sérum peut s'avérer nécessaire. Une étude prospective récente a démontré qu'un traitement de six mois à base de ciclosporine A topique à 0,05 % améliorait significativement le BUT, la coloration de la cornée et les scores OSDI chez les patients utilisant des gouttes ayant le BAK comme agent de conservation pour traiter le glaucome<sup>18</sup>. Au Canada, la ciclosporine topique à 0,09 % et à 0,1 % est également offerte sur le marché. Le lifitegrast à 5 % module l'activité des lymphocytes T impliqués dans la pathogenèse de la MSO; bien qu'il n'ait pas encore été étudié dans le cadre du traitement contre le glaucome, il pourrait être prometteur pour ces patients.

Les larmes de sérum autologue peuvent également être envisagées dans les cas de MSO récalcitrante dans ce contexte clinique. En effet, il a été démontré qu'elles contiennent des facteurs de croissance, de la fibronectine et de la vitamine A — des composants essentiels du film lacrymal et de la signalisation à la surface de l'œil. Ce traitement est habituellement amorcé à une concentration de 20 % quatre fois par jour à toutes les deux heures; sa supériorité par rapport aux larmes artificielles en cas de MSO grave a été démontrée<sup>19</sup>. Des concentrations plus élevées (30 et 40 %) peuvent également être préparées, mais la concentration plus élevée en protéines peut rendre la solution plus épaisse, ce que certains patients n'apprécient pas. Le coût et l'accès aux préparations limitent toutefois leur utilisation; les larmes de sérum allogénique dérivées de produits sanguins de donneurs pourraient atténuer ces contraintes.

### **ÉTAPE 3 : AMÉLIORER LE TRAITEMENT DE LA SURFACE OCULAIRE**

Lorsque les étapes ci-dessus s'avèrent inadéquates, l'élimination du traitement topique du glaucome doit être envisagée, à condition que le patient puisse maintenir le

traitement par des agents oraux (comme l'acétazolamide) seuls pendant une période de deux à quatre semaines. Ce traitement peut être administré seul ou en association avec un bref schéma de corticostéroïdes topiques pour interrompre le cycle de l'inflammation de la surface. Il a été démontré que les corticostéroïdes topiques utilisés avant la trabéculotomie améliorent les résultats; on suppose que cela est dû à l'inversion de l'inflammation conjonctivale induite par les médicaments, mais il n'existe pas de recommandations spécifiques quant à leur utilisation dans les cas de MSO induite par le traitement du glaucome<sup>20</sup>. Il faut veiller à réduire au minimum la réponse aux stéroïdes lors du choix d'un agent, et assurer une surveillance attentive de la PIO pendant toute la durée du traitement. Des préparations telles que la fluorométholone ou l'étabonate de lotéprednol peuvent avoir des effets moindres sur la PIO; les choix raisonnables comprennent donc la fluorométholone à 0,1 %, l'étabonate de lotéprednol de 0,2 à 0,5 % ou la prednisolone à 0,5 %. Un traitement court peut comprendre une application initiale quatre fois par jour, avec une réduction de la dose de moitié tous les 4 à 7 jours, jusqu'à la fin du traitement.

#### **ÉTAPE 4 : INTERVENTION CHIRURGICALE**

Enfin, si les étapes mentionnées ne produisent pas de résultats, une intervention chirurgicale sans administration de gouttes peut être envisagée. Les CMIG ab interno épargnant la conjonctive peuvent être privilégiées, comme la GATT, le Trabectome, l'iStent ou le microstent Hydrus. Si l'implant de gel Xen forme une bulle conjonctivale filtrante et est souvent utilisé en conjonction avec la mitomycine C (MMC), il peut faire en sorte d'éviter la dissection conjonctivale, ce qui peut en théorie mieux préserver la santé de la surface oculaire. La cyclophotocoagulation par micropulsations, lorsqu'elle est appropriée pour réduire de façon ciblée la PIO, peut avoir moins d'effets indésirables sur la surface oculaire que l'onde continue traditionnelle, en raison de son cycle de « marche-arrêt », qui permet aux structures adjacentes à l'épithélium ciliaire pigmenté ciblé de se refroidir, les protégeant ainsi des dommages thermiques collatéraux<sup>21</sup>. Les trabéculotomies et les dispositifs de drainage du glaucome demeurent toutefois la base pour les cas nécessitant une réduction significative de la PIO. Dans toute intervention de formation d'une bulle filtrante, les implications possibles de la bulle elle-même sur la santé de la surface oculaire doivent être prises en compte. Les bulles sont connues pour nuire au bon fonctionnement des paupières, compromettre le film lacrymal précornéen, et les bulles élevées ou kystiques ont été impliquées dans l'aggravation de la MSO<sup>22</sup>. Par ailleurs, on sait que la MMC, un adjuvant courant dans les interventions de filtration modernes, a des effets néfastes sur les cellules souches limbiques et diminue la densité des cellules caliciformes de la conjonctive<sup>23</sup>. Il est donc conseillé d'optimiser tous les autres facteurs de la surface oculaire avant de procéder à la chirurgie pour anticiper ses effets néfastes possibles sur la santé de la surface.

#### **AUTRES MODALITÉS**

De nouvelles modalités thérapeutiques peuvent être envisagées en fonction du patient. Parmi celles les plus étudiées dans un contexte de maladie de la surface oculaire figurent la lumière pulsée intense (IPL) et les pulsations thermiques, soit le système LipiFlow de Johnson & Johnson Vision, Jacksonville, Floride, États-Unis; iLux par Alcon Laboratories, en particulier en cas de maladie importante des glandes de Meibomius (MGM). Une étude transversale a révélé la présence d'une MGM chez 80 % des patients atteints de glaucome prenant des agents topiques pour réduire la PIO. Or, la présence d'une MGM ne semble pas avoir d'effet néfaste supplémentaire sur la surface oculaire par rapport aux maladies induites par l'utilisation de médicaments topiques contre le glaucome<sup>24</sup>. Chez les patients atteints de glaucome avec MSO, une brève série non comparative portant sur l'IPL a démontré une amélioration significative des signes et symptômes de la MSO<sup>25</sup>. Cependant, un essai contrôlé à répartition aléatoire évaluant les pulsations thermiques en association avec des mesures d'hygiène des paupières par rapport à l'hygiène seule chez des patients atteints de glaucome avec MSO n'a pas permis de démontrer un avantage supplémentaire avec les pulsations thermiques par rapport aux mesures d'hygiène des paupières seules<sup>26</sup>. Les études futures pourraient mieux définir le rôle de ces nouvelles modalités dans le traitement de la MSO en contexte de glaucome. Comme pour toutes les interventions, le coût et la disponibilité doivent être évidemment pris en compte.

#### **CONCLUSION**

La prise en charge des maladies de la surface oculaire dans les cas de glaucome comporte de multiples facettes, mais peut être simplifiée par l'adoption d'un algorithme par étapes. Grâce à une prise en charge des comorbidités aggravantes, à l'optimisation du traitement topique du glaucome et de la sécheresse oculaire du patient, et à la considération des traitements au laser et des chirurgies impliquant des techniques moins susceptibles d'aggraver la maladie de la surface oculaire, les médecins peuvent être mieux à même de traiter cette affection souvent comorbide.

## Références

1. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optometry Vision Sci* 1997;74:624-31
2. Ghosh S, O'Hare F, Lamoureux E, et al. Prevalence of signs and symptoms of ocular surface disease in individuals treated and not treated with glaucoma medication. *Clin Exp Ophthalmol* 2012;40:675-81.
3. Batra R, Taylor R, Mohamed S. Ocular Surface Disease Exacerbated Glaucoma: Optimizing the Ocular Surface Improves Intraocular Pressure Control. *J Glaucoma* 2014;23:56-60.
4. Sherwin JC, Ratnarajan G, Elahi B, et al. Effect of a punctal plug on ocular surface disease in patients using topical prostaglandin analogues: a randomized controlled trial. *Clin Exp Ophthalmol* 2018;46:888-94.
5. Muzychuk A, Racine L, Robert M, Birt C, Penner V, Harasymowycz P, Crichton A, Ford B, Gooi P, Harissi-Dagher M. Management of Ocular Surface Disease in Glaucoma: A Survey of Canadian Glaucoma Specialists. *Journal of Glaucoma* 2020;29:1162-1172
6. Saade CE, Lari HB, Berezina TL, et al. Topical glaucoma therapy and ocular surface disease: a prospective, controlled cohort study. *Can J Ophthalmology* 2015;50:132-6.
7. Amparo F, Schaumberg DA, Dana R. Comparison of Two Questionnaires for Dry Eye Symptom Assessment. *Ophthalmology* 2015;122:1498-503.
8. Wang MM, Xue AL, Craig JP. Comparative evaluation of 5 validated symptom questionnaires as screening instruments for dry eye disease. *JAMA Ophthalmol* 2018.
9. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *AMA Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21.
10. Uchiyama E, Aronowicz J, Butovich I, et al. Increased Evaporative Rates in Laboratory Testing Conditions Simulating Airplane Cabin Relative Humidity: An Important Factor for Dry Eye Syndrome. *Eye and Contact Lens* 2007;33:174-176
11. Baudouin C, Labbé A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. *Progress in Retinal and Eye Research* 2010;29:312-34.
12. Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: the PESO study. *J Glaucoma* 2013;22:730-5.
13. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2019
14. Blondeau P, Rousseau J. Allergic reactions to brimonidine in patients treated for glaucoma. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2002;37:21-26
15. Arita R, Morishige N, Shirakawa R, et al. Effects of eyelid warming devices on tear film parameters in normal subjects and patients with meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2015;13:321
16. Group TDEaMSR. n-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Dry Eye Disease. *New Engl J Med* 2018;378:1681-90
17. 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* 2019.
18. Saini M, Dhiman R, Dada T, et al. Topical cyclosporine to control ocular surface disease in patients with chronic glaucoma after long-term usage of topical ocular hypotensive medications. *Eye* 2015;29:808-14
19. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Brit J Ophthalmol* 2004;88:647-52.
20. Breusegem C, Spielberg L, Van Ginderdeuren R, et al. Preoperative Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug or Steroid and Outcomes after Trabeculectomy: A Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology* 2010;117:1324-30.
21. Toyos, M. M., & Toyos. Clinical outcomes of micropulsed transcleral cyclophotocoagulation in moderate to severe glaucoma. *J Clin Exp Ophthalmol* 2016;7:620-2
22. Ji H, Zhu Y, Zhang Y, et al. Dry Eye Disease in Patients with Functioning Filtering Blebs after Trabeculectomy. *PLoS One* 2016;11:e0152696-e.
23. Mukhopadhyay S, Thakur S, Dutta J, et al. Effect of mitomycin C-aided trabeculectomy on conjunctival goblet cell density. *Nepal J Ophthalmol* 2012;4:68-72.
24. Uzunosmanoglu E, Mocan M, Kocabeyoglu S, et al. Meibomian Gland Dysfunction in Patients Receiving Long-Term Glaucoma Medications. *Cornea* 2016;35:1112-1116
25. Martinez-de-la-Casa J, Oribio-Quinto C, Milans-del-Bosch A, et al. Intense pulsed light-based treatment for the improvement of symptoms in glaucoma patients treated with hypotensive eye drops. *Eye and Vision* 2022;9:12
26. Kasetsuwan N, Suwajanakorn D, Tantipat C, et al. The Efficacy Between Conventional Lid Hygiene and Additional Thermal Pulsatile System in Meibomian Gland Dysfunction Patients Treated with Long-Term Anti-Glaucoma Medications in a Randomized Controlled Trial. *Clinical Ophthalmology* 2020;14:2891-2902