

Les blépharites chroniques à *Demodex* à Sfax (Tunisie): Etude prospective

Chronic blepharitis due to *Demodex*: A prospective study in Sfax (Tunisia)

Mohamed Slim Werda, Fatma Cheikhrouhou, Zeineb Ben Zina, Fattouma Makni, Ali Ayadi

Laboratoire de parasitologie–mycologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

RÉSUMÉ

Introduction-Objectif: Les blépharites chroniques sont fréquentes et d'étiologies différentes.

Le but de cette étude est de déterminer le rôle pathogène du *Demodex* dans la genèse des blépharites chroniques, tout en analysant les particularités épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques.

Méthodes: Il s'agit d'une étude prospective, cas-témoins, réalisée au service de parasitologie mycologie au sein du CHU Habib Bourguiba de Sfax sur une période de 12 mois portant sur 100 cas atteints de blépharite chronique et 87 cas témoins.

Après un interrogatoire minutieux, un examen clinique et un prélèvement des cils ont été réalisés. Les cils ont été soumis à un examen direct pour une analyse qualitative et quantitative avant et après traitement. Les cas de blépharites à *Demodex* ont été traités par une pommade ophtalmique d'oxyde mercurique jaune.

Résultats: *Demodex* a été significativement plus fréquents chez les malades que chez les témoins (48% vs 13,8%). De même, l'analyse quantitative a montré une différence significative entre les deux groupes avec 52,1% de *Demodex* (+++) pour les malades contre 8,3% pour les témoins. Le taux de guérison était de 81,3%.

Conclusion: Bien qu'il soit admis être un saprophyte de la peau, un grand nombre d'arguments plaide pour l'incrimination de *Demodex* dans l'étiopathogénie des blépharites chroniques, d'où l'intérêt d'un prélèvement des cils avec recherche parasitaire devant toute blépharite chronique résistante aux traitements usuels. En cas de recherche positive, un traitement spécifique devra être instauré, dont l'efficacité est un argument de plus pour le diagnostic étiologique.

Mots clés: blépharite chronique, *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis*, tunisie

ABSTRACT

Introduction: Chronic blepharitis is a common cause of eye irritation and dryness. They are often treated without regard to causal factors such as parasites which are rarely mentioned.

Aim: To describe the role of *Demodex* in the pathogenesis of chronic blepharitis, to analyze the epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic particularities.

Methods: This is a prospective, case-control study conducted in the mycology parasitology department at the Habib Bourguiba university hospital in Sfax covering 100 cases with chronic blepharitis and 87 control cases.

Clinical examination and eyelash removal were performed with direct examination for qualitative and quantitative analysis, before and after treatment.

Results: *Demodex* was significantly more found in patients than in controls (48% vs 13.8%). The quantitative analysis showed a significant difference between the two groups with 52.1% of *Demodex* (+++) for patients versus 8.3% for controls.

Demodex blepharitis were treated with yellow oxid mercuric ophthalmic ointment with a good outcome in 81,3%.

Conclusion: Although it is admitted to be a saprophyte of the skin, a large number of arguments argues for the incrimination of *Demodex* in the etiopathogenesis of chronic blepharitis, hence the interest of eyelashes examination and a parasitic research in front of any chronic blepharitis resistant to usual treatments. In case of positive research, a specific treatment should be prescribed. Its effectiveness is another argument for the etiological diagnosis.

Key words: chronic blepharitis, *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis*, Tunisia

Correspondance

Fatma Cheikhrouhou

Laboratoire de parasitologie–mycologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

Email: fatima_cheikhrouhou@yahoo.fr

INTRODUCTION

La blépharite est une maladie ophtalmique courante se traduisant par une inflammation aiguë ou chronique du bord libre des paupières. On distingue les formes antérieures, touchant principalement le revêtement cutané, les formes postérieures, touchant les glandes de meibomius et mixtes touchant les deux versants. Sur le plan clinique, on distingue la blépharite érythémateuse, croûteuse, ulcéreuse et squameuse.

Les blépharites chroniques posent fréquemment des problèmes diagnostiques et thérapeutiques. En effet, une grande variété de facteurs étiologiques a été avancée. Parmi ces étiologies, l'origine parasitaire (*Demodex*) est rarement mise en cause, aboutissant dans certains cas à des échecs thérapeutiques évitables.

Le diagnostic étiologique des blépharites chroniques est nécessaire afin d'adapter le traitement et d'éviter les récurrences. Le but de cette étude était d'étudier les particularités épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des blépharites chroniques à *Demodex*.

MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude prospective, cas-témoins, réalisée au centre hospitalo-universitaire Habib Bourguiba de Sfax au sein du laboratoire de parasitologie-mycologie, durant une période de 12 mois. Elle a intéressé un groupe de 100 malades atteints de blépharite chronique et un groupe de 87 témoins.

Pour chaque patient une fiche de renseignement a été remplie précisant l'âge, le sexe, la profession, les antécédents ophtalmiques et les autres antécédents tel que le diabète, l'histoire de la maladie, les signes ophtalmiques fonctionnels et physiques.

Chaque patient a bénéficié d'un prélèvement de trois à cinq cils à chaque œil en alternance entre la paupière supérieure et inférieure à l'aide d'une pince à épiler. Les prélèvements ont été effectués en dehors de tout traitement local.

Les cils et les débris adjacents ont été rapidement observés dans une goutte de potasse KOH à 30% entre lame et lamelle au microscope à l'objectif 10 pour confirmer la présence de *Demodex* puis 40 pour l'identification parasitologique. Une semi-quantification en nombre de croix a été faite pour tous les prélèvements positifs. *Demodex* (+++) correspond à une pullulation de 3 *Demodex* et plus, (++) correspond à la présence de 1 à 3 *Demodex*.

Pour nos patients, les critères d'inclusion étaient une blépharite évoluant de façon chronique et/ou récurrente (au-delà de 6 mois) avec une absence d'amélioration sous traitement local habituel (antibiotique, antiseptique et hygiène palpébrale). Les critères d'exclusions étaient la blépharite aiguë ou focale isolée à type d'orgelet et de chalazion.

Nous avons pris au hasard 87 cas témoins ayant les mêmes tranches d'âge et les mêmes pourcentages de sexe que nos patients. Les critères d'exclusion étaient les antécédents de blépharite et/ou un examen des

paupières anormal, des antécédents ou signes en rapport avec une dermite séborrhéique, une rosacée ou un pityriasis versicolor et le port de lentilles de contact ou l'instillation de collyre dans les sept jours précédant le prélèvement.

Devant une blépharite chronique avec un examen direct positif à *Demodex*, une pommade d'oxyde jaune de mercure a été prescrite en application au niveau de la base des cils une fois par jour de préférence le soir pendant 15 jours, en cas de *Demodex* (++) et pendant un mois en cas de *Demodex* (+++), précédé d'une hygiène palpébrale rigoureuse et journalière.

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS Editeur de données. Les comparaisons entre les résultats de nos deux groupes ont été réalisées à l'aide du test de Chi2. Une valeur $p < 5 \times 10^{-2}$ a été considérée comme statistiquement significative. Le test de Student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives.

RÉSULTATS

Groupe malade

Il s'agissait de 67 femmes et de 33 hommes avec un sex-ratio de 0,49. L'âge moyen a été de 49,13 ans ($\pm 17,78$) avec des extrêmes allant de 9 à 79 ans. La tranche d'âge la plus touchée a été celle entre 51 et 60 ans avec 26% des malades. La prévalence du *Demodex* augmentait avec l'âge des patients. En effet, elle est plus élevée chez les sujets âgés (61-80 ans) atteignant 71,4% en comparaison avec des sujets plus jeunes (21-40 ans) avec seulement 21,4%. Cette différence était significative ($p = 10^{-3}$).

Les signes cliniques amenant le patient à consulter étaient un prurit (50%) ou des brûlures oculaires (28%), parfois un larmoiement paradoxal (16%).

La blépharite était squameuse et/ou érythémateuse dans la majorité des cas (87 patients) (photo1-5).



Figure1. Blépharite chronique érythémateuse



Figure2. Blépharite chronique squameuse



Figure 3. Blépharite chronique crouteuse



Figure 4. Blépharite Squameuse à *Demodex* avec manchons



Figure 5. Manchons clairs tubulaires autour des cils (fort grossissement)

Un manchon clair tubulaire autour des cils était assez caractéristique de la blépharite à *Demodex*. Nous avons trouvé 28 malades avec un dysfonctionnement des glandes de meibomius (DGM). La fréquence du DGM augmentait avec la population de *Demodex* dans les cils. En effet, le DGM était présent dans 21,2% des cas en absence de *Demodex*, dans 30,4% des cas avec *Demodex* (++) et à 40% des cas avec *Demodex* (+++) (photo 6).

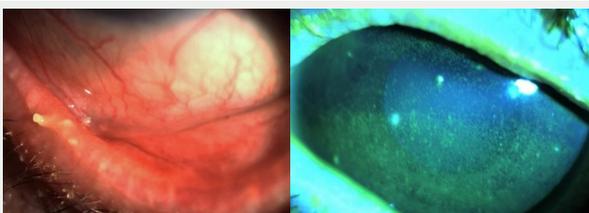


Figure 6. DGM avec kps diffuses dans une blépharite à *Demodex*

Une chute des cils a été notée chez 23 patients dont 15 qui avaient un prélèvement positif à *Demodex* ($p=6 \times 10^{-2}$) (photo 7).

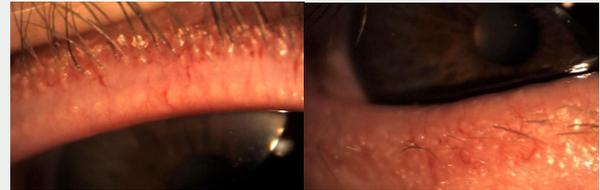


Figure 7. Patient atteint de blépharite à *Demodex* compliquée d'une chute des cils des paupières inférieures

A l'interrogatoire de nos patients, 15 étaient diabétiques, 9 avaient des antécédents de ptérygion, 8 avaient des antécédents de chalazions.

Six cas présentaient une rosacée dont 4 cas avaient une blépharite à *Demodex* (+++) et un cas avait une blépharite à *Demodex* (++) (photo 8).



Figure 8. Blépharite à *Demodex* associée à une rosacée

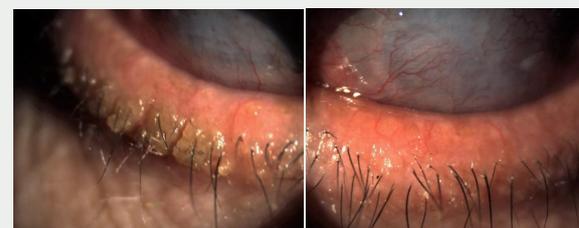
Parmi nos 100 patients, 48 avaient un prélèvement positif à *Demodex*, dont 23 (47.9%) étaient quantifiés (++) et 25 (52.1%) à (+++). Ils avaient un âge moyen de 59,71 ans. Il s'agissait de 35 femmes (52,24%, 35/67) et 13 hommes (39,39%, 13/33). L'identification du *Demodex* a été faite à l'examen direct, le *Demodex folliculorum* seul a été isolé dans 89,6%, le *Demodex Brevis* seul dans 4,2%, les deux espèces associées dans 6,3%.

Sur le plan thérapeutique, la pommade oxyde jaune de mercure a été utilisée. Nous avons traité et contrôlé les 48 cas de blépharites à *Demodex*. Parmi eux, 39 (81,3%) ont eu une bonne évolution marquée par la régression des signes cliniques fonctionnels et physiques avec négativation de l'examen parasitologique. La tolérance a été bonne sauf pour 3 patients en raison d'une allergie et le traitement a dû être arrêté (photo 9).



a

b



a

b

DISCUSSION



Figure 9. Différents aspects cliniques des blépharites à *Demodex* avant et après traitement.
a : avant traitement, b : après traitement

Groupe témoin

Il se composait de 48 femmes et 39 hommes. L'âge moyen a été de 46 ans (± 18) avec des extrêmes allant de 12 à 85 ans.

La présence du *Demodex* a été notée chez 12 sujets (13,8%) dont 11 étaient quantifiés (++) et un prélèvement (8,3%) à (+++). *Demodex folliculorum* seul a été isolé dans 83,3%, *Demodex Brevis* seul dans 8,3% et les deux espèces associées dans 8,3% des cas.

Comparaison entre les deux groupes

La fréquence du *Demodex* était significativement plus élevée dans le groupe malade (48%) que dans le groupe témoin (13,8%) ($p=0,000$). De même, l'analyse quantitative (nombre moyen de *Demodex* par prélèvement) a montré une différence significative entre les deux groupes avec 52,1% de *Demodex* (+++) pour les malades contre 8,3% pour les témoins ($p=10^{-3}$).

L'identification du *Demodex* a montré que le *Demodex folliculorum* a été l'espèce la plus isolée pour le groupe des malades et celui des témoins avec respectivement 89,6% et 83,3%, sans différence significative entre les deux groupes (tableau1).

Tableau 1. comparaison de l'âge et du sexe des deux groupes malades versus groupe témoins sains

	Age moyen	Masculin	Féminin	Présence de <i>Demodex</i>	Quantification +++	Quantification ++
Malades	49,13	33	67	48%	52,10%	47,90%
Témoins sains	46	39	48	13,80%	8,30%	91,70%

Demodex a été significativement plus fréquent chez les patients ayant une blépharite chronique que chez les témoins avec une fréquence qui augmentait avec l'âge. En effet, Cette même constatation était faite dans d'autres études. Ceci pourrait être expliqué par la diminution de l'immunité, l'intensification des processus inflammatoires et les mauvaises conditions d'hygiène palpébrale. La rareté des cas de blépharites à *Demodex* chez les enfants et les adolescents pourrait être expliquée par la rareté du sébum et de meibum (1).

Cliniquement, les blépharites chroniques se présentaient dans près de 90% avec une hyperhémie diffuse du bord libre souvent associée à des télangiectasies ou bien à la présence de squames qui peuvent être fines ou grasses. Les présentations crouteuses et ulcéreuses étaient rares et évoquent plutôt une origine bactérienne.

Les squames des blépharites à *Demodex* se présentaient souvent sous forme d'un manchon blanchâtre et cylindrique autour et à la base des cils. Selon l'étude de Kabata et al, les squames cylindriques autour des cils ont été plus présentes dans le groupe des blépharites à *Demodex* que celui des blépharites sans *Demodex* ($p<0,01$) (2).

Comme dans les données de la littérature, nous avons constaté que la prévalence du DGM augmentait avec la pullulation du *Demodex* faisant suggérer le rôle potentiel que pourrait jouer ce parasite dans l'étiopathogénie des DGM. Selon certains auteurs, *Demodex* serait impliqué dans le blocage des follicules et des orifices des glandes sébacées. Mais cette association *Demodex* et DGM n'est-elle pas seulement une simple coïncidence puisque les deux ayant une prévalence augmentant avec l'âge.

Demodex et surtout *brevis* en parasitant les glandes de meibomius pourrait interférer directement avec leur bon fonctionnement. D'autre part le DGM, par hyperexcrétion de lipides, substrat préférentiel du *Demodex*, pourrait favoriser leur prolifération.

Parmi les 23 patients ayant une chute des cils, 15 avaient des *Demodex*. Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre la chute des cils et le résultat de l'examen direct ($p=0,06$). Néanmoins, la madarose était légèrement plus présente chez les patients avec des *Demodex* dans les cils.

Certains auteurs ont trouvé une corrélation entre la chute des cils et la présence de *Demodex* (3,4,5). De même, l'augmentation du nombre de *Demodex*, occupant des régions plus profondes du follicule pileux, rend les cils fragiles, favorisant ainsi leur chute (4).

Dans notre étude, 6 patients avaient une rosacée. La présence de rosacée a été associée à la présence de *Demodex* en grand nombre au niveau des cils. Une méta-analyse a montré une association significative entre la rosacée et la présence de *Demodex*. Les arguments en faveur de cette association étaient l'importance du taux de portage et de la densité de *Demodex* chez les sujets atteints de rosacée par rapport à des témoins (5). Il n'est pas clair si la rosacée fournit simplement un environnement approprié par dilatation de l'infundibulum folliculaire, ou bien que ces acariens jouent réellement

un rôle dans la pathogenèse de la rosacée (6,7, 8,9, 10). Ainsi, certains auteurs ont suggéré que *Demodex* induirait la formation d'un infiltrat lymphohistiocytaire périfolliculaire. Cette réponse immunitaire à médiation cellulaire jouerait un rôle important dans la pathogénicité de la rosacée (11,12).

Lacey et al ont mis en évidence des protéines antigéniques apparentées à une bactérie (*Bacillus oleronius*), isolée à partir d'un *Demodex folliculorum*, capable de stimuler la réponse inflammatoire chez les patients atteints de rosacée (13).

Demodex est un acarien, le plus fréquent des ectoparasites de l'homme, dont l'implication en pathologie ophtalmique reste discutée. Des études récentes ont mis en évidence une plus grande prévalence du portage chez les malades atteints de blépharites.

Dans notre étude, la fréquence du *Demodex* est plus élevée dans le groupe malade que dans le groupe témoin. Nos résultats se rapprochent des données de certaines études (14,15,16). Quelques études néanmoins, n'ont pas trouvé de différence significative comme celle faite par Kemal et al (17) ou bien celle de Kabataş et al (p=0,18) (2).

La responsabilité du *Demodex* ne peut être retenue qu'en confrontant les données cliniques parasitologiques et thérapeutiques.

Zhao et al ont repris lors d'une méta-analyse qu'ils ont publié en 2012, 13 études et travaux publiés sur l'association de *Demodex* aux blépharites (18). Au total ces études ont concerné 4741 participants (2098 blépharites et 2643 témoins sains) et l'association de la présence du parasite dans les blépharites s'est révélée statistiquement significative.

Une étude des cils à la recherche de *Demodex* faite sur 128 personnes, sélectionnées aléatoirement parmi les individus qui consultaient un centre ophtalmologique en Colombie, a trouvé ce parasite chez 63% des patients porteurs de blépharites contre 29% des sujets sains inclus. La charge parasitaire moyenne a été également supérieure en cas de blépharites (13 vs 5). Ces deux constatations se sont révélées significatives (19).

Dans l'étude de Demmler et al, *Demodex* a été retrouvé chez 52% (62/139) des patients atteints de blépharite chronique contre 29% des témoins (20).

Une étude similaire à la nôtre portant sur 100 cas malades et 100 cas témoins a trouvé une différence significative entre les deux groupes avec présence de *Demodex Folliculorum* chez 63% du groupe de blépharite contre 33% chez le groupe témoin (p < 0,001) (21).

Dans une étude comparative indienne réalisée sur les cils de 72 patients atteints de blépharite et 72 sujets sains, *Demodex* a été vu dans 43% des patients atteints de blépharite et 11,1% des témoins. L'incidence était plus élevée chez les personnes présentant des signes de sévérité de la blépharite. Ils ont conclu que cette incidence plus élevée de *Demodex* chez les patients atteints de blépharite suggère que ce dernier jouerait un rôle clé dans les manifestations cliniques de blépharite (22).

Demodex brevis et *folliculorum* font partie de la flore commensale. Le premier est plus répandu dans les glandes

sébacées et se nourrit du sébum alors que le deuxième préfère résider dans l'unité pilo-sébacée de la paupière et se nourrit des cellules épithéliales qui la tapissent. Ils peuvent se nourrir aussi d'autres espèces qui habitent le même espace comme le *Propionibacterium acnes* (17,23,24,25). Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été avancés pour expliquer le rôle de *Demodex* dans la genèse des blépharites.

En effet, *Demodex* peut être un transporteur de bactéries (comme *Staphylococcus aureus* ou *Bacillus oleronius*) et d'agents de phénomènes allergiques dans la paupière, et peut donc aggraver une symptomatologie palpébrale et entretenir des phénomènes inflammatoires (13).

De même, *Demodex* pourrait perturber le fonctionnement physiologique des glandes sébacées par action obstructive du parasite au niveau des glandes de Meibomius et de Zeiss diminuant ainsi l'humidification de la cornée, et par l'action abrasive de ses griffes entraînant des réactions d'hyperkératinisation et d'hyperplasie épithéliale (26). Egalement, il existerait une réaction inflammatoire dirigée contre la chitine parasitaire considérée comme un corps étranger. De plus, Certains produits du catabolisme parasitaire stimuleraient l'immunité humorale et cellulaire de l'hôte (27).

Nos résultats nous laissent suggérer que ce parasite est présent chez les porteurs de blépharites comme chez les sujets sains, cependant il est plus fréquemment retrouvé chez les patients atteints de blépharite et avec une colonisation plus importante. Ce même constat a été fait par Glavis-Ramirez et al, qui suggèrent la nécessité d'étudier la présence de *Demodex* chez tous les patients souffrant de blépharite, en particulier dans les cas où une desquamation cylindrique a été observée dans leurs cils (19).

Dans notre étude, comme dans la littérature (18,28, 29,30), le *D. folliculorum* est plus fréquemment isolé que *D. brevis*. Ceci peut être dû à une localisation différente des deux types au niveau palpébral. Il est connu que *D. folliculorum* se trouve dans la portion infundibulaire du follicule pileux, alors que *D. brevis* se trouve au niveau de la glande sébacée et de ses canaux, ainsi qu'au niveau des glandes de meibomius.

Le traitement des blépharites à *Demodex* sp fait appel à plusieurs molécules: les acides salicyliques (31), le sulfure de sélénium (32) le métronidazole (33–35), la crotamine (36). Par voie systémique, une dose unique d'ivermectine orale, de 100 à 200 µg / kg a également une action remarquable sur *Demodex*. Considérant le cycle parasitaire, Holzchuh et al recommandent de répéter le traitement après sept jours. Ils ont noté une diminution notable du nombre d'acariens après traitement et une amélioration de la blépharite avec une bonne tolérance (37). Dans notre étude, c'est l'oxyde jaune de mercure à 1% qui a été utilisé. Nos patients ont été améliorés ou complètement guéris sous traitement. La régression des manifestations cliniques sous traitement spécifique demeure le meilleur argument de l'implication de *Demodex* dans la symptomatologie des blépharites. Plusieurs auteurs s'accordent que le traitement spécifique de première intention est local par application d'une pommade ophtalmique à l'oxyde jaune de mercure

(38, 39, 20, 40). La pommade d'oxyde jaune de mercure doit être bien appliquée sur la base des cils, une fois par jour de préférence le soir, en évitant tout contact avec la cornée, une démonstration au patient au préalable est dans ce cas souhaitable. Un antihistaminique H1 par voie orale peut être utilisé en cas de prurit palpébral intense (41).

Rivera et al recommandent l'application d'oxyde jaune de mercure à 2%, pendant 7 jours, à répéter à 15 jours pour éradiquer le parasite (42).

La durée du traitement varie de 15 à 30 jours selon la population de *Demodex* au prélèvement et l'intensité de la symptomatologie oculaire. Ce même traitement pourrait être renouvelé en cas de récurrence. En cas d'échec, un autre produit peut être utilisé.

Dans plusieurs publications, l'huile d'arbre à thé (tea tree oil(TTO)) en application locale serait efficace dans l'éradication du *Demodex*. Cette huile essentielle dérivée de *Melaleuca alternifolia* a des propriétés démodécides clairement démontrées. Dans une étude menée en Chine, le traitement par la TTO s'est avéré être associé à la prévention de la récurrence des chalazions associées à *Demodex* (43). L'efficacité clinique de la TTO reste cependant variable et le produit semble relativement irritant (44). Une équipe chinoise a travaillé pour identifier l'ingrédient actif dans la TTO, la Terpinen-4-ol, qui s'est révélé efficace in vivo dans l'éradication du *Demodex*. La découverte ci-dessus suggère que le déploiement du Terpinen-4-ol seul serait plus puissant dans la destruction de ces parasites en réduisant les effets antagonistes d'autres ingrédients dans le TTO. Ce dernier pourrait être adopté dans de futures formulations pour traiter les blépharites à *Demodex* (45).

CONCLUSION

Bien qu'il soit admis être un saprophyte de la peau, un grand nombre d'arguments plaide pour l'incrimination de *Demodex* dans l'étiopathogénie des blépharites chroniques, d'où l'intérêt d'un prélèvement des cils avec recherche parasitaire devant toute blépharite chronique ou résistante aux traitements usuels, particulièrement la blépharite squameuse à manchon cylindrique autour des cils. En cas de recherche positive, un traitement spécifique devra être instauré, dont l'efficacité est un argument de plus pour le diagnostic étiologique.

Bien diagnostiquées et bien traitées, les blépharites, en particuliers celles d'origine parasitaire, sont assez facilement contrôlables avec les thérapeutiques dont nous disposons.

Nous insistons donc sur une meilleure prise en charge des blépharites chroniques à *Demodex* afin de soulager le patient et assurer son bien-être.

RÉFÉRENCES

- Cheikhrouhou F, Makni F, Neji S, Sellami H, Masmoudi A, Turki H, et al. La démodécidose humaine dans la région de Sfax (Tunisie). Bull Société Pathol Exot. 1 oct 2010;103(4):238-42.
- Türk M, Oztürk I, Sener AG, Küçükbay S, Afşar I, Maden A. Comparison of incidence of *Demodex folliculorum* on the eyelash follicle in normal people and blepharitis patients. Turk Parazitolojii Derg. 2007;31(4):296-7.
- Kabataş N, Doğan AŞ, Kabataş EU, Acar M, Biçer T, Gürdal C. The Effect of *Demodex* Infestation on Blepharitis and the Ocular Symptoms. Eye Contact Lens. janv 2017;43(1):64-7.
- Czepita D, Kuźna-Grygiel W, Czepita M, Grobelny A. *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* as a cause of chronic marginal blepharitis. Ann Acad Med Stetin. 2007;53(1):63-67.
- Huismans H. *Demodex folliculorum*. Klin Monatsbl Augenheilkd. sept 1988;193(3):304-6.
- Forton F, Germaux MA, Brasseur T, De Liever A, Laporte M, Mathys C, et al. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. J Am Acad Dermatol. janv 2005;52(1):74-87.
- Forton F, Seys B. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. Br J Dermatol. juin 1993;128(6):650-9.
- Basta-Juzbasić A, Subić JS, Ljubojević S. *Demodex folliculorum* in development of dermatitis rosaceiformis steroïdica and rosacea-related diseases. Clin Dermatol. avr 2002;20(2):135-40.
- Moravvej H, Dehghan-Mangabadi M, Abbasian MR, Meshkat-Razavi G. Association of rosacea with demodicosis. Arch Iran Med. avr 2007;10(2):199-203.
- Erbağcı Z, Özgöztaşı O. The significance of *Demodex folliculorum* density in rosacea. Int J Dermatol. juin 1998;37(6):421-5.
- Rufli T, Büchner SA. T-cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of *Demodex folliculorum*. Dermatologica. 1984;169(1):1-5.
- Forton F. *Demodex* and perifollicular inflammation in man: review and report of 69 biopsies. Ann Dermatol Venereol. 1986;113(11):1047-58.
- Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. Br J Dermatol. sept 2007;157(3):474-81.
- Bhandari V, Reddy JK. Blepharitis: always remember *Demodex*. Middle East Afr J Ophthalmol. 2014;21(4):317-20.
- Zhu Y. Investigation of demodactic blepharitis ciliaris in Huainan areas. Chin J Pest Control 2002;18(6):302-303.
- Tian Y, Li C. Investigation on infection of human *Demodex* in blepharons of patients with blepharitis. Chin J Parasitic Dis Contr 2004;17:236-237
- Kemal M, Sümer Z, Tokar MI, Erdoğan H, Topalkara A, Akbulut M. The Prevalence of *Demodex folliculorum* in blepharitis patients and the normal population. Ophthalmic Epidemiol. août 2005;12(4):287-90.
- Zhao YE, Wu LP, Hu L, Xu JR. Association of blepharitis with *Demodex*: a meta-analysis. Ophthalmic Epidemiol. avr 2012;19(2):95-102.
- Galvis-Ramírez V, Tello-Hernández A, Álvarez-Osorio L, Rey-Serrano JJ. [The prevalence of *Demodex folliculorum* infection in patients attending a general ophthalmological consultation]. Rev Salud Publica Bogota Colomb. déc 2011;13(6):990-7.
- Demmler M, de Kaspar HM, Möhring C, Klaus V. Blepharitis. *Demodex folliculorum*, associated pathogen spectrum and specific therapy. Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges. mars 1997;94(3):191-6.
- Gamboa-Barragán JÁ. Incidencia de *Demodex folliculorum* en blefaritis. Rev Mex Oftalmol. 2003;77(2):44-7.
- Prasher DP. *Demodex* Blepharitis: Indian Scenario. <http://www.aioedu.org/uploads/BOB7>
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. Nat Rev Microbiol. avr 2011;9(4):244-53.
- Wesolowska M, Knysz B, Reich A, Blazejewska D, Czarnecki M, Gladysz A, et al. Prevalence of *Demodex* spp. in eyelash follicles in different populations. Arch Med Sci AMS. 12 mai 2014;10(2):319-24.
- Elston CA, Elston DM. *Demodex* mites. Clin Dermatol. 2014;32(6):739-43.
- Uyttebroeck W, Nijs I, Maudgal PC, Missotten L. Incidence of *Demodex folliculorum* on the eyelash follicle in normal people and

- in blepharitis patients. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 1982;201:83-7.
27. Dhingra KK, Saroha V, Gupta P, Khurana N. Demodex-associated dermatologic conditions--A coincidence or an etiological correlate. Review with a report of a rare case of sebaceous adenoma. *Pathol Res Pract.* 2009;205(6):423-6.
 28. Baima B, Sticherling M. Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(1):3-6.
 29. Anane S, Mokni M, Beltaief O. Démodécie rosacéiforme et blépharite chronique. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2011;138(1):30-4.
 30. Pena GP, Andrade Filho JS. Is demodex really non-pathogenic? *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2000;42(3):171-3.
 31. Ayres S, Ayres S. Demodectic eruptions (demodicidosis) in the human. 30 years' experience with 2 commonly unrecognized entities: pityriasis folliculorum (Demodex) and acne rosacea (Demodex type). *Arch Dermatol.* mai 1961;83:816-27.
 32. Hasegawa T. A case report of the management of demodicosis in the golden hamster. *J Vet Med Sci. avr 1995;57(2):337-8.*
 33. Hoekzema R, Hulsebosch HJ, Bos JD. Demodicidosis or rosacea: what did we treat? *Br J Dermatol.* août 1995;133(2):294-9.
 34. Persi A, Rebora A. Metronidazole and Demodex folliculorum. *Acta Derm Venereol.* 1981;61(2):182-3.
 35. Arrúa M, Samudio M, Fariña N, Cibils D, Laspina F, Sanabria R, et al. Comparative study of the efficacy of different treatment options in patients with chronic blepharitis. *Arch Soc Espanola Oftalmol.* mars 2015;90(3):112-8.
 36. Baima B, Sticherling M. Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(1):3-6.
 37. Holzchuh FG, Hida RY, Moscovici BK, Villa Albers MB, Santo RM, Kara-José N, et al. Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol.* juin 2011;151(6):1030-1034.e1.
 38. Kamoun B, Fourati M, Feki J, Mlik M, Karray F, Trigui A, et al. Blepharitis due to Demodex: myth or reality?. *J Fr Ophtalmol.* mai 1999;22(5):525-7.
 39. Rodríguez AE, Ferrer C, Alió JL. Chronic blepharitis and Demodex. *Arch Soc Espanola Oftalmol.* nov 2005;80(11):635-42.
 40. Thygeson P. Etiology and treatment of blepharitis; a study in military personnel. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1929. oct 1946;36(4):445-77.
 41. Martinaud C, Gaillard T, Pons S, Fournier B, Brisou P. Blépharite chronique : quel rôle pour Demodex folliculorum ? À propos d'un cas. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 nov 2009;67(6):701-4.
 42. Rivera N, Molina P, Torres A. Measurement of the index of infection by Demodex spp in patients with chronic blepharitis and in patients without other ocular diseases. *Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia.* oct 2013;30(5):494-501.
 43. Yam JCS, Tang BSF, Chan TM, Cheng ACK. Ocular demodicidosis as a risk factor of adult recurrent chalazion. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24(2):159-63.
 44. Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire: rapport 2015 [présenté à la] Société française d'ophtalmologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
 45. Tighe S, Gao YY, Tseng SCG. Terpinen-4-ol is the Most Active Ingredient of Tea Tree Oil to Kill Demodex Mites. *Transl Vis Sci Technol.* 13 nov 2013;2(7):2.