



KERATO-CONJONCTIVITE ATOPIQUE

Sihem LAZREG

Ophthalmologiste, Cabinet Lazreg, Blida, Algérie

INTRODUCTION

La kérato-conjonctivite atopique (KCA) constitue une manifestation oculaire de la maladie atopique. Elle a été décrite pour la première fois par Hogan en 1952 comme une atteinte conjonctivale sévère, chronique et bilatérale de la conjonctive, des paupières et de la cornée d'origine inflammatoire, survenant chez des patients porteurs d'une dermatite atopique (1,2,3). Et depuis cette description et pendant près de quatre décades cette pathologie est restée longtemps dans l'ombre sauf quelques exceptions, et était souvent confondue avec des formes adultes de vernaes, jusqu'en 1990 après la publication de 45 cas de KCA (7) suivie de plusieurs études décrivant les aspects cliniques, thérapeutiques et étiopathogéniques ; ainsi, dans la littérature ophtalmologique toute pathologie inflammatoire de la surface oculaire associée à une dermatite atopique doit être considérée comme KCA jusqu'à preuve du contraire (4) et même si le diagnostic d'une autre forme clinique d'allergie est posé, le risque de développer une KCA reste considérable.

Plus récemment en 2010, Guglielmetti (5) a défini la kérato-conjonctivite atopique comme un état chronique, inflammatoire, non infectieux de la surface oculaire associant les caractéristiques suivantes :

- Toujours associée à d'autres manifestations atopiques (au présent, au passé ou au futur)
- Peut se manifester à tout moment de la pathologie atopique associée, indépendamment de son degré de gravité.
- Implication constante de la cornée à un certain stade de l'évolution de la maladie.

Les complications oculaires, qui associent une conjonctivite fibrosante, des lésions cornéennes quasi constantes et des lésions palpébrales peuvent menacer la fonction visuelle.

EPIDEMIOLOGIE

Une maladie rare de l'adulte jeune

La KCA est une pathologie rare, qui affecte moins de 1% des patients souffrant d'allergie oculaire.

C'est une pathologie qui affecte adultes et enfants, avec un pic de fréquence entre 30 et 50 ans. Certains jeunes enfants atteints d'une dermatite atopique active peuvent développer plus précocement une KCA, aussi certaines kérato-conjonctivites vernaes se transforment en formes atopiques à l'adolescence.

Très longtemps décrite comme une maladie de l'adulte masculin mais dans la pratique quotidienne nous observons de plus en plus de formes féminines et à tout les âges.

Il n'existe pas de distribution ni de prévalence géographique particulière.

Une association quasi constante avec l'atopie

La KCA est rapportée dans 25 à 42 % des dermatites atopiques (3,6). Les antécédents familiaux et personnels à rechercher systématiquement, signent classiquement le terrain atopique. Les histoires familiales d'asthme, d'eczéma et de dermatite atopique sont fréquentes et les porteurs de KCA ont souffert ou souffrent d'eczéma dans 95% et d'asthme dans 87% (7).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques de la KCA sont très polymorphes, et à part quelques signes pathognomoniques, les autres signes cliniques peuvent mimer une KCV ou une autre manifestation chronique inflammatoire de la surface oculaire, ce qui rends le diagnostic différentiel assez compliqué dans certains cas. Dans tout les cas les atteintes sont toujours sévères multiples et intriquées.

Rythme évolutif

La KCA présente une symptomatologie volontiers perannuelle avec une aggravation saisonnière plus marquée l'été et l'hiver. Des poussées sont aussi décrites par les patients après une exposition à la poussière ou après l'ingestion de certains aliments (8).

Les signes fonctionnels

L'atteinte est bilatérale et la gêne fonctionnelle est majeure. La symptomatologie associe un prurit, des sensations de brûlures et un larmoiement. Les sécrétions sont fréquentes, classiquement abondantes, séreuses ou épaisses. La photophobie et la vision troublée signent l'atteinte cornéenne.

Les paupières, et la peau péri-orbitaire :

L'atteinte palpébrale est un élément important pour établir le diagnostic de KCA. Les lésions palpébrales eczématiformes entraînent un épaississement, une induration et une kératinisation des bords libres, un érythème et des fissures des paupières.

Ces éléments sont souvent associés à une blépharite chronique le plus souvent secondaires à des infections à *Staphylococcus aureus* à l'origine de la macération et de l'induration des bords libres ; à une meibomite et une perte des cils.

La région péri-oculaire est le siège de modifications eczématoides, associant un érythème, une dessiccation et des croûtes, donnant un aspect écaillé et squameux à la peau ; il en résulte un simple ou double pli sous orbitaire classiquement nommé le pli de Dennie Morgan.

Chez certains patients âgés on observe l'absence de la queue des sourcils (signe de Hertoghe) probablement due aux frottements chroniques des yeux.

La conjonctive

La conjonctive est le siège d'une hyperhémie (rarement d'un chémosis) qui prédomine au niveau du cul de sac et de la conjonctive palpébrale inférieurs. Une hypertrophie papillaire n'est pas rare et atteint la conjonctive palpébrale supérieure et inférieure plus fréquemment. L'inflammation conjonctivale chronique entraîne une fibrose subépithéliale progressive, un comblement des culs de sacs par ce processus cicatriciel et la formation de symblépharons (9).

La formation de papilles géantes sur la conjonctive tarsale supérieure identiques à celles d'une kératoconjonctivite vernale reste exceptionnelle (9). L'éversion des paupières supérieures reste indispensable pour les observer.

Le limbe

Une atteinte limbique comprenant un épaissement en forme de bourrelet gélatineux translucide peut être retrouvée comme dans une kératoconjonctivite vernale. Des nodules de Trantas-Horner peuvent aussi être observés (9). Les épisodes inflammatoires sévères et répétés peuvent aboutir à une insuffisance limbique compromettant la transparence cornéenne ;

La cornée

Les complications cornéennes sont fréquentes (75% des cas), elles peuvent se développer pendant ou au décours d'épisodes d'exacerbation de la blépharoconjonctivite. Une kératite ponctuée superficielle inaugure l'atteinte épithéliale, et peut évoluer à la faveur de l'inflammation récurrente vers des ulcères épithéliaux persistants. Une formation de plaque comme dans la KCV peut se produire. Une surinfection des lésions épithéliales par *Staphylococcus aureus* (qui colonise la marge palpébrale des sujets atopiques) n'est pas rare. Des kératites herpétiques sévères, bilatérales et récurrentes surviennent dans 10 à 22 % des cas, et peuvent être difficiles à contrôler chez ces patients souvent sous corticothérapie locale (3,11). Des kératites bactériennes ou à *Acanthameba* peuvent aussi être associées.

Progressivement et après de nombreux épisodes inflammatoires ou infectieux, une néovascularisation (dans 65% des cas) va se développer, ainsi que des opacités séquellaires. L'évolution peut se faire vers une sclérose cornéenne progressive avec formation d'un pannus vasculaire touchant le tiers supérieur de la cornée, pouvant aboutir à une cécité cornéenne. Au cours de l'évolution, un amincissement cornéen peut se former et induire un astigmatisme important participant à la baisse d'acuité visuelle.

Le kératocône est associé à la KCA avec une plus grande fréquence, comme il l'est à la dermatite atopique présente chez 16% des porteurs de cette ectasie cornéenne.

Le film lacrymal

Classiquement les patients ne présentent pas de déficit lacrymal important, les tests de Schirmer sont proches de la

normale. Cependant, la majorité des patients rapporte des signes fonctionnels de sécheresse oculaire, à rapprocher de leur Break-up time effondré. De plus les BUT les plus bas sont retrouvés chez les patients présentant les atteintes cornéennes épithéliales significatives, suggérant une aggravation de l'instabilité du film lacrymal avec la progression de la kératoconjonctivite atopique.

En effet l'état inflammatoire chronique de la surface oculaire entraîne une perte de cellules à mucus et une métaplasie squameuse de la conjonctive, il en résulte une instabilité lacrymale majeure et une sécheresse oculaire manifeste, une récente étude rapporte que l'expression des dérivés des cellules à mucus MUC5AC mRNA est significativement plus basse dans les KCA compliquées d'ulcère de cornée que dans les groupes sans ulcères et les groupe témoins (11).

Le cristallin

Une cataracte complique fréquemment l'évolution d'une KCA (12). On oppose la cataracte sous-capsulaire antérieure (en peau d'ours tendue) d'évolution lente et progressive compliquant la maladie atopique, à la cataracte sous-capsulaire postérieure d'évolution rapide, favorisée par l'usage prolongé de corticoïdes locaux.

Autres atteintes oculaires

Des cas de décollements de rétine rhégmotogènes ont été décrits, ils pourraient être liés à une dégénérescence vitrénne particulière ou aux frottements oculaires excessifs (14,15). Occasionnellement les patients souffrant de KCA peuvent présenter une sclérite, épisclérite ou même une uveïte, cependant le lien avec l'atopie reste inconnu et inexplicé.

Les signes cutanés à distance

L'atteinte cutanée atopique et l'atteinte oculaire n'ont aucun parallélisme évolutif, l'atteinte cutanée peut rester inactive pendant plusieurs années précédant l'atteinte oculaire, ce qui peut être une source d'erreur diagnostique, le patient n'étant pas au courant que les deux atteintes peuvent être liées et oublier de les mentionner à l'ophtalmologiste, d'où la nécessité d'un interrogatoire dirigé.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel peut être difficile à cause d'un large éventail de manifestations cliniques pouvant mimer d'autres pathologies ou masquer la symptomatologie de la KCA, En effet à cause de leur ressemblance clinique la KCV et la KCA peuvent être confondues d'autant plus que l'une peut succéder à l'autre, et parfois même il est difficile de trancher pour l'une ou l'autre dans certaines formes que l'on appelle borderlines.

Les dysfonctionnements meibomiens sont très souvent associés à la KCA, ce qui rend parfois difficile de trancher entre le diagnostic d'une blépharo-kératoconjonctivite (rosacée oculaire) ou d'une KCA, seule l'association à une atopie peut les

différentier.

Les formes avancées fibrosantes peuvent être confondues avec une pemphigoïde cicatricielle, dans ces cas la biopsie conjonctivale montre un dépôt de matériel immun sur la membrane basale de la conjonctive dans la pemphigoïde absent dans la KCA.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le processus inflammatoire dans la KCA est encore mal élucidé, complexe et combine à la fois une réponse IgE-dépendante et une réponse médiée par les lymphocytes T.

Le processus immuno-pathogénique implique la libération de différentes cytokines par des cellules effectrices (mastocytes, éosinophiles, lymphocytes T et cellules épithéliales conjonctivales). Après leur activation, les cellules effectrices libèrent des médiateurs qui activent les T Helper1 (Th1), les éosinophiles qui sont pathognomoniques de la KCA libèrent une variété de cytokines qui modifient les fonctions des cellules blanches de même que leur propre activité y compris : les interleukines 4(IL-4) qui stimulent les lymphocytes B et les IL-8 qui sont des chémotacteurs potentiels de neutrophiles, l'éosinophil cationic protein (ECP), l'éotaxine-1 et l'éotaxine-2.

Il en résulte que les deux cascades inflammatoires Th1 et Th2 se retrouvent activées dans la KCA (14bis). Les cellules Th1 sécrètent IL-2 et l'interféron γ , alors que les cellules Th2 sécrètent IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13, ce qui engendre une hypersensibilité retardée et une réponse inflammatoire sévère.

Bilan sanguin

Le patient atteint d'une KCA est un atopique, le bilan sanguin sera témoin de la maladie générale et pas forcément un reflet de l'atteinte conjonctivale. Il est classique de retrouver un taux sérique d'IgE élevé dans 80% des cas et une fréquente hyperéosinophilie, ces deux tests restent très peu spécifiques de la KCA ;

Cependant certaines études suggèrent un profil sanguin en faveur d'une KCA. Par exemple le taux sérique de Protéine Cationique Eosinophile, de neurotoxine éosinophile, et de récepteur à l'interleukine 2, est significativement plus élevé chez des porteurs de KCA, un taux élevé reflète l'activation des éosinophiles, cependant sans corrélation avec la sévérité de l'atteinte oculaire (16).

A ce jour il n'est toujours pas possible de poser un diagnostic de laboratoire de la KCA, tout les tests proposés ne serviront qu'à poser un diagnostic de pathologie allergique de l'œil sans en déterminer la forme clinique,

Les larmes

Les études du liquide lacrymal permettent une approche du profil cellulaire et moléculaire de la surface oculaire dans la KCA. L'analyse en cytométrie de flux objective une élévation du nombre de lymphocytes T naïfs (CD4/45RA+) et mémoires (CD4/29+) dans les larmes et le sang des porteurs de KCA (14). Le pourcentage de lymphocyte B activés, de lymphocytes T et

le ratio T-helper/T-suppresseur sont aussi élevés dans les larmes de ces patients (15). La diminution des lymphocytes T suppresseurs pourrait favoriser la production des IgE par les lymphocytes B. L'étude de certaines cytokines a retrouvé une élévation lacrymale de cytokines sécrétées par les Th2, l'interleukine 4 (IL-4) et IL-5 dans la KCA (18). L'IL-4 joue un rôle important dans la maturation des lymphocytes B vers la production d'IgE. IL-5 active les éosinophiles, prolonge leur survie et contribue à leur accumulation sur le site inflammatoire (19).

L'éotaxine (CCL11), chémokine qui permet le recrutement des éosinophiles, a un taux lacrymal élevé dans les formes sévères d'atteintes cornéennes de la KCA (20). Cet élément est important puisque les éosinophiles jouent un rôle central dans la survenue des lésions cornéennes, qu'ils favorisent en libérant des médiateurs toxiques pour les cellules épithéliales comme l'Eosinophil Cationic Protein (ECP) et la Major Basic Protein (MBP) (21).

Inada a décrit l'immunochromatographie des larmes, un examen qui peut détecter aussi bien les IgE spécifiques que les IgE totaux, leurs valeurs dans les larmes obtenues avec cette méthode sont en corrélation avec la sévérité de la KCA.

Plus récemment dans une étude menée par Wakamatsu et al sur l'effet anti-inflammatoire du collyre Tacrolimus sur le contrôle des signes cliniques de la KCA, le taux d'ECP dans les larmes après traitement était significativement moins élevé que celui mesuré avant traitement avec une forte corrélation linéaire entre les valeurs d'ECP dans les larmes et les signes cliniques. Ces memes auteurs retrouvent dans une autre étude des taux élevés d'ECP dans les larmes des patients avec atteintes épithéliales cornéennes comparés au groupe témoin (33).

La surface oculaire

L'examen histopathologique de la conjonctive dans la KCA est pauvre et ne montre qu'une réduction du nombre des éosinophiles qui sont moins dégranulés comparés à ceux retrouvés dans une KCV ;

Récemment la microscopie confocale in vivo a été décrite comme un examen efficace et non invasif dans l'évaluation quantitative de la surface oculaire dans la KCA (21 bis) une autre étude a montré une forte corrélation entre le degré de l'inflammation évalué par la cytologie et celui évalué par microscopie confocale in vivo.

-Rôles des chemokines dans l'infiltration cellulaire locale

Le tissu conjonctival dans la KCA est infiltré par les acteurs cellulaires de l'inflammation, producteurs de cytokines pro-inflammatoires, avec une forte concentration de lymphocytes T activés, d'éosinophiles et de mastocytes (22). Plusieurs chémokines (cytokines chimiotactiques) semblent impliquées dans le recrutement et l'activation de ces cellules. Ces molécules se lient à des récepteurs à chémokines spécifiques situées à la surface des différents types cellulaires. Cette liaison

spécifique chémokine-recepteur permet le recrutement de la cellule au niveau d'un tissu. Les deux principales classes de chémokines CXC et CC sont définies en fonction du nombre d'acides aminés situés entre deux résidus cystéines conservées. Dans le groupe des CC deux principales chémokines vont exercer leur recrutement cellulaire par le biais du récepteur CCR3 : le MCP-1 (Monocyte chemoattractant Protein 1) est un agoniste qui recrute, les monocytes, les cellules dendritiques, les basophiles et les cellules T mémoires, l'éotaxine (CCL11) recrute essentiellement les éosinophiles, mais aussi les mastocytes, basophiles et les lymphocytes Th2.

-Expression de l'éotaxine par les cellules de la surface oculaire

L'éotaxine et le MCP-1 semblent impliquées dans le recrutement des cellules de l'inflammation au cours de la KCA puisque leur concentration lacrymale est constamment élevée chez ces patients (23).

La libération d'IL-4 stimule la production d'éotaxine au niveau de la surface oculaire. Plus précisément les fibroblastes cornéens et à un moindre niveau les fibroblastes conjonctivaux produisent de l'éotaxine sous l'effet de IL-4 (23).

-Rôles des molécules d'adhésion dans l'infiltration cellulaire locale

Les cellules de l'épithélium conjonctival semblent impliquées elles aussi dans les réactions immunes au cours de la KCA. Les cellules épithéliales conjonctivales saines expriment peu les molécules ICAM-1 ou HLA-DR. Ce profil d'expression est modifié dans ces mêmes cellules épithéliales au cours de la KCA dans le sens d'une augmentation du niveau d'expression de ces deux gènes (24). Or ICAM-1 joue un rôle majeur dans le recrutement de différentes cellules polynucléaires impliquées dans la réaction inflammatoire.

TRAITEMENT

La prise en charge de la KCA doit être globale, et nécessite une approche multidisciplinaire, ophtalmologique, allergologique et dermatologique. Il est fondamental de prendre en compte les autres manifestations générales de l'atopie. Le but de traitement sera d'alléger les symptômes de la KCA et de préserver l'acuité visuelle.

Bilan général

La recherche d'un terrain atopique est une étape importante qui débutera par un interrogatoire sur les antécédents personnels et familiaux. Une dermatite atopique, un eczéma des plis, une rhinite, un asthme constituent les manifestations du terrain atopique et peuvent être variables d'un patient à l'autre. L'examen systématique de la peau, du nez, des oreilles, des poumons et enfin des yeux permettra une approche globale du patient.

La recherche d'une sensibilisation à un ou plusieurs allergènes, par l'allergologue, à l'aide de tests cutanés et sanguins sera

fondamentale pour identifier et éliminer des facteurs d'aggravation, elle sera infructueuse dans près de la moitié des cas.

La confirmation de l'implication oculaire d'un allergène pourra être établie par la réalisation d'un test de provocation conjonctival selon le protocole consensuel (25).

Une politique de prévention sera importante à mettre en place si un allergène est identifié. La cible essentielle de la prévention primaire et secondaire est représentée par les aéroallergènes de l'habitat (acariens). Pour certains auteurs, une désensibilisation ou immunothérapie spécifique pourra être proposée.

Traitement local

Les substituts lacrymaux : L'utilisation de substituts lacrymaux de préférence sans conservateurs, permet un nettoyage de la surface oculaire, une dilution des allergènes. De plus, l'effet mouillant sera bénéfique sur une surface oculaire présentant une sécheresse manifeste et un break up time bas.

Les collyres Antiallergiques : Les antidégranulants mastocytaires (Cromoglycate de sodium, Lodoxamide, Nécrodomil et le N-acétyl-aspartyl-glutamate) (25-26), les anti-histaminiques H1 et les molécules à double action quoique peu efficaces dans les formes sévères et en période de crise, sont conseillés en traitement de fond, car ils permettent une diminution des symptômes, un contrôle de l'inflammation locale et donc un moindre recours aux corticoïdes locaux.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens anti-prostaglandines comme le kétorolac pourraient présenter un intérêt en diminuant le prurit et l'inflammation oculaire. Cependant une étude dans la KCA devra montrer un bénéfice comparable à son utilisation dans la KCV (28).

Les corticostéroïdes locaux sont très efficaces lors des poussées, mais doivent être utilisés en cure courte et à fortes doses. Une utilisation prolongée expose à leurs classiques complications oculaires comme les infections bactériennes, herpétiques, ou l'apparition de cataracte ou glaucome cortisoniques. Le risque infectieux encourage à associer un antibiotique local.

Lors de kératite sévère ou d'ulcère le recours à un corticoïde puissant (Dexaméthasone par exemple) est la règle. L'utilisation de corticoïdes de moindre puissance (Fluorométholone, Rimexolone, Hydrocortisone) se fera en absence de kératite pour juguler une inflammation conjonctivale sévère. Le suivi ophtalmologique reste essentiel pour la gestion de la corticothérapie locale.

La ciclosporine A (inhibiteur de la calcineurine) est un immunomodulateur qui inhibe l'activation des lymphocytes T, des éosinophiles et des mastocytes. L'utilisation de la ciclosporine à 2% en collyre dans la KCA permet la diminution de la symptomatologie, un contrôle de l'inflammation oculaire et



une épargne cortisonique (29,30). Des concentrations plus faibles de cyclosporine à 0,05% ne semblent pas apporter de bénéfice pour les patients. L'utilisation de la cyclosporine à 2% en traitement de fond reste réservée aux formes sévères corticodépendantes, disponible uniquement en préparation hospitalière à ce jour. La validation de son utilisation en première ligne en traitement de fond nécessite des études complémentaires.

Le tacrolimus (FK506) est un puissant immunosuppresseur, qui existe sous une forme pommade à 0.03% (Protopic) utilisée en dermatologie dans les eczéma atopiques sévères et une forme orale /systémique utilisée dans la prévention de rejets de greffes hépatiques et rénales.

Cette molécule inhibe les lymphocytes T et les Thelper, ainsi que la libération des cytokines et les récepteurs de l'interleukine-2, elle présente aussi quelques effets secondaires comme la pancytopenie, hypertension artérielle, diabète, migraine et hyperkaliémie, tous réversibles à l'arrêt du traitement ou lors de réajustement des doses, ce qui requiert une surveillance étroite des patients pendant le traitement; Dans la KCA, la forme locale est très efficace dans le traitement de l'atteinte palpébrale mais aussi de celle de la surface oculaire, quelques cas de traitement par le tacrolimus par voie générale ont été décrits dans les formes résistantes à toutes les autres thérapeutiques usuelles, la dose administrée doit être très faible à raison de 0.03 à 0.08 mg/kg/jour (26).

Le Rebamipide : médicament gastoprotecteur était utilisé initialement pour traiter l'inflammation de la muqueuse gastrique a été approuvé récemment au Japon sous une forme collyre pour le traitement de l'œil sec, cette molécule agit sur la régulation de la sécrétion de mucines par les cellules à mucus conjonctivales. Son utilisation en association avec des anti allergiques et/ou corticoïdes et/ou immunosuppresseur dans les formes de KCA et KCV réfractaires aux traitements classiques a permis une régression de la taille des papilles géantes en plus de traiter l'œil sec associé à ces pathologies (34)

Traitement général

-Les anti-histaminiques:

Leur utilisation par voie générale permet de diminuer l'inflammation et le prurit (8) ; elle est utile en cas de comorbidité et permettra de stabiliser le terrain allergique.

-La corticothérapie générale sera indiquée lorsque la dermatite atopique le nécessite, et en cas de formes graves de KCA rebelles aux différents traitements locaux, ce traitement sera prescrit sous surveillance à cause des effets secondaires connus des corticoïdes (diabète, hypertension, ostéoporose, infections, cataracte et glaucome).

-La ciclosporine A per os à 5mg/kg/j est efficace dans la

dermatite atopique et peut être bénéfique pour les KCA sévères corticorésistantes, avec une surveillance régulière de la tension artérielle, de la fonction rénale et de la formule numération sanguine.

Le traitement des complications

Les atteintes cornéennes fréquentes de la KCA, peuvent être responsables d'altérations sévères de la fonction visuelle. Les ulcérations cornéennes chroniques peuvent bénéficier de l'effet pro-cicatrisant et anti-inflammatoire d'une greffe de membrane amniotique (31).

Les symblépharons peuvent bénéficier d'une chirurgie réparatrice, avec reconstruction du cul de sac conjonctival pour certains à l'aide de membrane amniotique.

Les kératoplasties transfixiantes, parfois nécessaires lors d'opacifications cornéennes majeures, demeurent de mauvais pronostic en raison de la sécheresse oculaire, de la blépharite associée et surtout du risque élevé de rejet de greffe.

Les lentilles sclérales rigides perméables au gaz peuvent être utilisées pour la réhabilitation visuelle dans les formes avancées contrôlées médicalement, leur utilisation permet de protéger la cornée contre les traumatismes mécaniques, de prévenir l'évaporation du film lacrymal et d'offrir une chambre humide idéale pour la cicatrisation cornéenne (35)

BIBLIOGRAPHIE

1. Hogan MJ. Atopic keratoconjunctivitis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1952;50:265–281.
2. Hogan MJ. Atopic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 1953;36:937–947.
3. Tuft SJ, Kemeny DM, Dart JK, Buckley RJ. Clinical features of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 1991Feb;98(2):150-8.
4. Guglielmetti S, Dart JK, Calder V. Atopic keratoconjunctivitis and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;n10:478–85
5. Garrity JA, Liesegang TJ. Ocular complications of atopic dermatitis. *Can J Ophthalmol* 1984;19:21–24
6. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye: Part II. ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(6):1019–1032
7. Donshik PC. Allergic conjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1988;28:294–302
8. Foster CS, Calonge M. Atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1990;97:992–1000

9. Rich LF, Hanifin JM. Ocular complications of atopic dermatitis and other eczemas. *Int Ophthalmol Clin* 1985;25:61–76
10. Dogru M ; Okada N, Asano-Kato N, Tanaka M, Igarashi A, Shimmura S et al. Ocular surface and MUC5AC alteration in atopic patients with corneal shield ulcers . *Cur Eye Res* 2005 ;30 :897-905
11. Easty DL, Entwistle C, Fund A, Witcher J. Herpes simplex keratitis and keratoconus in the atopic patient. A clinical and immunological study. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1975;95:267–276
12. Ingram RM. Retinal detachment associated with atopic dermatitis and cataracts. *Arch Ophthalmol* 1965;49:96–97
13. Yoneda K, Okamoto H, Wada Y, et al. Atopic retinal detachment. Report of four cases and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1995;133:586–591
14. Foster CS, Rice BA, Dutt JE. Immunopathology of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1991;98:1190–1196.
15. Avunduk AM, Avunduk MC, Dayanir V, Tekelioglu Y. Further studies on the immunopathology of atopic keratoconjunctivitis using flow cytometry. *Exp Eye Res* 1997;65:803–808.
16. Calder VL, Jolly G, Hingorani M, Adamson P, Leonardi A, Secchi AG, et al. Cytokine production and mRNA expression by conjunctival T-cell lines in chronic allergic eye disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1214-22.
17. Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, et al. Tear and serum soluble leukocyte activation markers in conjunctival allergic diseases. *Am J Ophthalmol* 2000;129:151–158
18. Avunduk AM, Avunduk MC, Tekelioglu Y. Analysis of tears in patients with atopic keratoconjunctivitis, using flow cytometry. *Ophthalmic Res* 1998;30:44–48
19. Uchio E, Ono SY, Ikezawa Z, Ohno S. Tear levels of interferon-gamma, interleukin (IL)-2, IL-4 and IL-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2000;30:103–109
20. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophilia, and disease. *Blood* 1992;79:3101±9.
21. Fukagawa K, Nakajima T, Tsubota K, et al. Presence of eotaxin in tears of patients with atopic keratoconjunctivitis with severe corneal damage. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1220–1221
- 21 bis: Hu Y, Adan ES, Matsumoto Y and all, conjunctival in vivo confocal scanning laser microscopy in patients with atopic keratoconjunctivitis; *Mol Vis* 2007; 13: 1379-89
22. Trocme SD, Hallberg CK, Gill KS, Gleich GJ, Tying SK, Brysk MM. Effects of eosinophil granule proteins on human corneal epithelial cell viability and morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:593-9.
23. Metz DP, Bacon AS, Holgate S, Lightman SL. Phenotypic characterization of T cells infiltrating the conjunctiva in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:686–696
24. Leonardi A., Curnow S. J., Zhanz H. and V. L. Calderz Multiple cytokines in human tear specimens in seasonal and chronic allergic eye disease and in conjunctival fibroblast cultures. *Clinical and Experimental Allergy* 2006; 36, 777–784
25. Mortemousque B, Fauquert JL, Chiambaretta F, Demoly P, Helleboid L, Creuzot-Garcher C, Bremond-Gignac D. Le test de provocation conjonctival : recommandations pratiques pour le diagnostic des conjonctivites allergiques. *J Fr Ophtalmol* 2006;29:837-846.
- Nivenius E, van der Ploeg I, Jung K, Chrissanthou E, van Hage M, Montan PG.
26. Tacrolimus ointment vs steroid ointment for eyelid dermatitis in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Eye* 2006; May 5
27. Hingorani M, Lightman S. Therapeutic options in ocular allergic disease. *Drugs* 1995; 50:208–221
- Denis D, Bloch-Michel E, Verin P, Sebastiani A, Tazartes M, Helleboid L, Di Giovanni A, Lecorvec M.
28. Treatment of common ocular allergic disorders; a comparison of Iodoxamide and NAAGA. *Br J Ophthalmol.* 1998 Oct;82(10):1135-8.
- Sharma A, Gupta R, Ram J, Gupta A.
29. Topical ketorolac 0.5% solution for the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Indian J Ophthalmol.* 1997 Sep;45(3):177-80.
30. Hingorani M, Calder VL, Buckley RJ, Lightman S. The immunomodulatory effect of topical cyclosporin A in atopic keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:392–399
31. Hingorani M, Moodaley L, Calder VL, et al. A randomised, placebo-controlled trial of topical cyclosporin A in steroid-dependent atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1998;105:1715–1720

Takano Y, Fukagawa K, Miyake-Kashima M, Tanaka M, Asano-Kato N, Dogru M, Tsubota K, Fujishima H.

32. Dramatic healing of an allergic corneal ulcer persistent for 6 months by amniotic membrane patching in a patient with atopic keratoconjunctivitis: a case report. *75Cornea*. 2004 Oct;23(7):723-5.

33. Wakamatsu TH, Satake Y, Igarashi A, et al, IgE and eosinophil cationic protein (ECP) as markers of severity in the diagnosis of atopic keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmology* 2012;96:581-6

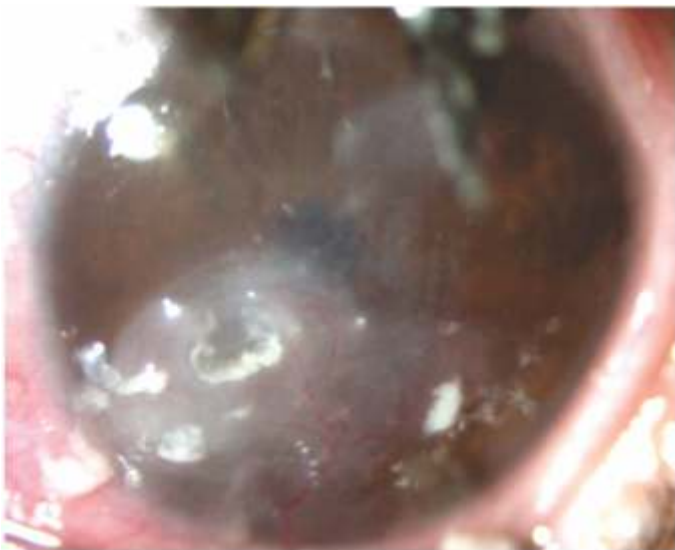
34. Mayumi U; Chie Sotozono; Ayaka Koga; Shigeru K, usefulness of a new therapy using Rebamipide eyedrops in patients with VKC/AKC refractory to conventional anti allergic treatment: *Allergology international* 2014.;63:75-81

35. Ron Margolis, and al, *cornea*, volume 26, number 9, October 2007

Lésions cutanées péri oculaires



Atteinte cornéenne sévère



Lésions à distance

