

SOMMAIRE

TABLE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX.....	13
TABLE DES GRAPHIQUES.....	14
LISTE DES ABREVIATIONS.....	16
INTRODUCTION.....	18
CHAPITRE I : RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE.....	21
I. Rappel anatomique.....	22
I.1. Anatomie générale de l'œil.....	22
I.2. Anatomie et histologie de la surface oculaire.....	24
I.2.1. La conjonctive.....	24
I.2.1.1. Anatomie conjonctivale.....	24
I.2.1.2. Histologie conjonctivale.....	26
I.2.2. La cornée.....	29
I.2.2.1. Anatomie macroscopique.....	29
I.2.2.2. Anatomie microscopique.....	30
I.2.3. Les glandes lacrymales principales et accessoires.....	38
I.2.4. Vascularisation et innervation.....	40
I.2.4.1. La conjonctive.....	40
I.2.4.2. La cornée.....	42
I.2.4.3. Les glandes lacrymales.....	43
I.2.5. Drainage lymphatique.....	44
I.2.5.1. La conjonctive.....	44
I.2.5.2. La Cornée.....	44
II. Rappel physiologique.....	45
II.1. Le film lacrymal.....	45
II.1.1. Composition et rôle du film lacrymal.....	47
II.1.2. Impact de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie et visuelle.....	49

II.1.3. Dynamique lacrymale et qualité optique.....	49
II.2. La conjonctive.....	49
II.2.1. Les barrières physiques.....	50
II.2.2. Les barrières physico-chimiques.....	50
II.2.3. Facteurs de défense immunitaire innés épithéliaux.....	51
II.2.4. L'épithélium conjonctival sécrète divers AMP.....	52
II.2.5. Différents sous-types de lymphocytes se produisent dans la conjonctive :	53
II.2.6. Le système immunitaire sécrétoire.....	53
II.3. La cornée.....	54
II.3.1. Propriétés optiques.....	54
II.3.1.1. Transmission de la lumière.....	54
II.3.1.2. Réfraction de la lumière.....	54
II.3.1.3. Réflexion de la lumière.....	54
II.3.1.4. Transparence.....	55
II.3.2. Propriétés mécaniques.....	55
II.3.2.1. Contrôle physiologique des réactions inflammatoires au sein de la	
cornée.....	56
II.3.2.2. Inhibition de l'angiogenèse au sein de la cornée.....	56
II.3.2.3. Fonctions physiologiques de l'innervation cornéenne.....	57
III.5. Les cellules immunitaires résidentes dans la surface oculaire.....	60
III.5.1. Cellules immunitaires résidentes de la glande lacrymale.....	60
III.5.2. Cellules immunitaires résidentes de la conjonctive.....	60
III.5.2.1. Lymphocytes conjonctivaux.....	60
III.5.2.2. Lymphocytes Th1.....	63
III.5.2.3. Lymphocytes Th2.....	64
III.5.2.4. Lymphocytes Th17.....	65

III.5.2.5. Lymphocytes Treg.....	65
III.5.2.6. Les leucocytes de la lamina propria conjonctivale	66
III.5.2.7. Les plasmocytes conjonctivaux locaux	67
III.5.2.7. Les VHE (veinules post-capillaires à paroi endothéliale haute) assurent l'immigration réglementée de cellules dérivées de la moelle osseuse dans le tissu	68
III.5.2.8. Les macrophages conjonctivaux	69
III.5.2.9. Le CALT (Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue)	69
CHAPITRE II : PRIVILEGE IMMUNITAIRE OCULAIRE	71
I. Concept du privilège immunitaire	72
II. Mécanismes du privilège immunitaire de la surface oculaire.....	72
II.1. Mécanismes passifs	73
II.2. Mécanismes actifs.....	73
II.2.1. Par réponse locale	73
II.2.2. Par réponse systémique.....	73
CHAPITRE III : ALLERGIE ET INFLAMMATION OCULAIRE.....	75
I. Les réactions d'hypersensibilité.....	76
I.1. Généralités	76
I.2. Physiopathologie.....	81
I.2.1. Etats d'hypersensibilité: Caractéristiques communes	81
I.2.1.1. Hypersensibilité type I.....	81
I.2.1.2. Hypersensibilité type II.....	83
I.2.1.3. Hypersensibilité type III	85
I.2.1.4. Hypersensibilité type IV :	86
II. Allergie oculaire	89
II.1. Définitions.....	89
II.2. Classification et terminologie	90
III. Immuno-physiopathologie de l'allergie oculaire	91

III.1. L'allergie oculaire IgE médiée : conjonctivite allergique saisonnière et conjonctivite allergique perannuelle	91
III.2. Les allergies oculaires IgE médiées ou non : kératoconjonctivite vernale et kératoconjonctivite atopique	92
III.3. Allergie oculaire non IgE médiée : blépharoconjonctivite de contact	93
III.4. Hypersensibilité oculaire non allergique : conjonctivite gigantomégaécytaire	93
III.5. Etiologies de l'allergie oculaire	93
III.5.1. Les allergènes saisonniers : les pollens	93
III.5.2. Les allergènes perannuels ou domestiques	94
III.5.3. Les nouveaux allergènes	95
CHAPITRE IV : ASPECTS CLINIQUES DE L'ALLERGIE OCULAIRE	96
I. Les données cliniques	97
I.1. L'interrogatoire	97
I.2. Les signes fonctionnels	97
I.3. L'examen clinique	98
I.3.1. Examen général	98
I.3.2. Examen ophtalmologique	98
I.3.4. Examen ORL	99
I.4. Les données para-cliniques	99
I.4.1. Exploration de l'hypersensibilité IgE médiée	99
I.4.2. Exploration de l'hypersensibilité non IgE médiée	103
I.4.3. Explorations oculaires spécialisées	104
II. Les entités cliniques	105
II.1. Entités cliniques de l'allergie oculaire	105
II.1.1. L'allergie oculaire IgE médiée conjonctivite allergique saisonnière et conjonctivite allergique perannuelle	105

II.1.2. Les allergies oculaires IgE médiées ou non : kératoconjonctivite vernale et kératoconjonctivite atopique	107
II.1.3. Allergie oculaire non IgE médiée : blépharoconjonctivite de contact ...	117
II.1.4. Hypersensibilité oculaire non allergique : conjonctivite gigantopapillaire : 121	
III. La kérato-conjonctivite phlycténulaire	125
IV. Les effets de l'inflammation sur l'unité fonctionnelle lacrymale	128
V. Sécheresse oculaire et cercle vicieux	130
CHAPITRE V : ALLERGIE ET INFECTION	132
I. Allergie et parasites	133
I.1. Preuve épidémiologique des associations entre parasites et allergie	133
I.2. Réponse immunitaire de l'hôte contre les parasites et mécanisme probable de l'allergie	136
II. Allergie et virus	140
II.1. Preuve épidémiologique des associations entre Virus et allergie	140
II.2. Réponses immunitaires contre les virus et les interactions entre infection virale et allergie	142
III. Allergie et bactérie	144
III.1. Preuve épidémiologique des associations entre Virus et allergie	144
III.2. Mécanismes bactériens d'induction et d'exacerbation des allergies	147
CHAPITRE VI : MATERIELS ET METHODES	150
I. Type de l'étude	151
II. Période de l'étude	151
III. Sujets	151
III.1. Critères d'inclusion	152
III.2. Critères d'exclusion	152
IV. Matériel et collecte des données	152

IV.1. Echantillon	152
IV.2. Critères d'évaluation	153
V. Analyse et saisie des données	154
VII. Résultats	155
VI.1. Groupe des cas	155
VI.1.1. Données Epidémiologiques	155
VI.1.1.1. Age	155
VI.1.1.2. Sexe	156
VI.1.2. Clinique	157
VI.1.2.1. Antécédents	157
VI.1.2.2. Motif de consultation	158
1. Les signes fonctionnels	158
2. Suivi d'une atteinte oculaire	159
VI.1.2. 3. Examen ophtalmologique	160
VI.1.2. 4. Mode évolutif	161
VI.1.3. Examens paracliniques	161
VI.1.3.1. Biologie	161
1. Numération formule sanguine (NFS)	161
2. La vitesse de sédimentation (VS)	162
VI.1.3.2. Examens bactériologiques	165
1. L'examen cyto bactériologique des urines	165
2. Anti Streptolysine-A ou ASLO	165
3. Prélèvement de gorge initial	165
4. Prélèvement de gorge pour suivi bactériologique	166
5. Frottis conjunctivo-cornéen	168
6. Frottis cervico-vaginal	168
7. Examen parasitologique des selles ou KOP	168

8. Association parasite – bacterie.....	170
VI.1.4. Répartition des infections diagnostiquées selon les atteintes oculaires	
171	
1. Répartition des parasitoses intestinales selon les lésions oculaires	171
2. Répartition des cas ayant une preuve infectieuse streptococcique selon les lésions oculaires	172
3. Les germes isolés selon les lésions oculaires.....	173
VI.1.5. Examens radiologiques	176
VI.1.5.1. Blondeau–scanner.....	176
VI.1.4. Traitement.....	178
VI.1.4.1. Traitement de l’infection bactérienne	178
1. Antibiogramme.....	178
2. Traitement de l’infection bactérienne.....	180
VI.1.4.2. Traitement de l’infection parasitaire.....	181
VI.1.4.3. Suivi et évolution	182
VI.2. Groupe témoin.....	183
VI.2.1. Données épidémiologiques	183
VI.2.1.1. Age.....	183
VI.2.1.2. Le sexe	184
VI.2.2. Clinique.....	184
VI.2.2.1. Motif de consultation.....	184
VI.2.2.2. Examen ophtalmologique.....	184
VI.2.3. Paraclinique.....	185
VI.2.3.1. ECBU.....	185
VI.2.3.2. Examen parasitologique des selles	185
VI.2.3.3. ASLO.....	185
VI.2.3. 4. Prélèvement bactériologique de la gorge.....	185

VI.3. Comparaison entre les deux groupes.....	186
CHAPITRE VII : DISCUSSION	188
CONCLUSION.....	225
ANNEXES.....	235
BIBLIOGRAPHIE	249

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie générale de l'oeil	24
Figure 2 : Anatomie de la conjonctive et ses rapports avec les structures avoisinantes 28	
Figure 3 : Schéma montrant les trois constituants de la conjonctive	29
Figure 4 : Surface oculaire : Cornée, limbe et sclère.....	36
Figure 5 : Anatomie microscopique de la cornée.....	36
Figure 6 : Représentation schématique du limbe scléro-cornéen	37
Figure 7 : Sclère : Configuration externe et rapports.....	38
Figure 8 : Glande lacrymale principale : drainage et innervation	39
Figure 9 : Glandes lacrymales principales et accessoires	40
Figure 10 : Diaphragme montrant la circulation des larmes	46
Figure 11 : les différentes couches du film lacrymal	48
Figure 12 : Classification des hypersensibilités selon Gell et Coombs.....	80
Figure 13 : Mécanisme et effecteurs de l'hypersensibilité immédiate (Type I)	83
Figure 14 : Mécanisme et effecteurs de l'hypersensibilité cytotoxique (Type II)	84
Figure 15 : Mécanisme et effecteurs de l'hypersensibilité semi-retardée (Type III)	86
Figure 16 : Mécanisme de l'hypersensibilité retardée (Type IV).....	88
Figure 17 : Effecteurs de l'hypersensibilité retardée (Type IV) (99)	88
Figure 18 : Classification basée sur la physiopathologie de l'hypersensibilité proposée par la Task Force.....	91
Figure 19 : Prick test réalisé chez un enfant.....	101
Figure 20 : Conjonctivite allergique perannuelle (CAP) : quelques papilles et follicules 106	
Figure 21 : Conjonctivite allergique saisonnière (CAS) : aspect quasi-normal de la conjonctive	107
Figure 22 : Atteinte cornéenne de la KCV : A. Papilles géantes. B. Grains de Trantas. C. Ulcère vernal. D. Plaque vernale	110
Figure 23 : Atteinte palpébrale.....	112
Figure 24 : Pli sous-orbitaire, double pli de Dennie-Morgan.....	113
Figure 25 : Atteinte conjonctivale.	114

Figure 26 : Blépharoconjonctivite de contact : A. Eczéma de contact des paupières après application. B. Eczéma chronique des paupières.....	119
Figure 27 : Dépôts protéiques sur une lentille rigide.....	122
Figure 28 : Papilles en grains de tapioca chez un porteur de LC	124
Figure 29 : Kérato-conjonctivite phlycténulaire : A. Fillette de 10 ans qui présente une hyperhémie conjonctivale associée à une photophobie depuis 14 mois. B. Blépharite postérieure, bouchons meibomiens et néovascularisation cornéenne. C. Phlyctènes conjonctivales et néovascularisation cornéenne. D. Infiltrat cornéen périphérique. .	127
Figure 30 : Schéma illustrant les différents liens entretenant le cercle vicieux.....	131
Figure 31 : Schéma récapitulatif de l'échantillon étudié	154
Figure 32 : Patient présentant une kérato-conjonctivite vernale associée a un <i>Diantamoeba fragilis</i> intestinal.....	191
Figure 33 : 1 : KCV chronique compliquée d'un ulcère chez un enfant présentant une <i>Entamoeba histolytica</i> au prélèvement KOP. 2/3 : Ulcère central après instillation de fluorescéine . 4 (photo en bas) : Disparition de la KCV et rémission de l'ulcère après traitement systémique antiparasitaire et topique.....	192
Figure 34 : 1 : KCP chez une fillette de 4 ans évoluant depuis 2 ans chez qui la culture des selles a isolée l' <i>Entamoeba histolytica</i> 2 : Phlyctène avec inflammation. 3 : Résolution des signes cliniques après traitement antiparasitaire. 4 : Œil gauche. 5 : Œil droit.....	193
Figure 35 : 1.2.3 : KCV à <i>Giardia</i> avec papilles géants. 4.5.6: Disparition des papilles après traitement antiparasitaire. 7 : Patient après 3 ans d'évolution	194
Figure 36 : Kérato-conjonctivite phlycténulaire chez un jeune ayant un syndrome post-streptococcique (quantiféron demandé : négatif).....	199
Figure 37 : KCP dans le cadre d'un syndrome post-streptococcique ; l'image à droite montre l'amélioration de la KCP après la première cure d'antibiotique.....	199
Figure 38 : 1: Kérato-conjonctivite vernale chez un enfant. 2: Angines à <i>Streptocoque</i> <i>Pyogène</i> . 3: Résolution de la KCV après antibiotique.....	200
Figure 39 : 1: Episclérite chez une patiente porteuse de <i>Streptocoque</i> A. 2 : Résolution de l'épisclérite après traitement antibiotique.	200
Figure 40 : 1: KCV à <i>Streptocoque</i> . 2: Oeil droit. 3: Oeil gauche. 4. Résolution de la KCV après antibiotique.....	201

Figure 41 : 1: KCV avec grains de Horner-Trantas (Association parasite et streptocoque). 2 : Après traitement antiparasite. 3 : Résolution des signes après avoir assier un antibiotique et une amygdalectomie	202
Figure 42 : KCV avec papille géante post-streptococcique et pansinusite au Blondoscanner chez une fille de 9 ans	203
Figure 43 : Kératite nummulaire post-streptococcique persistante depuis 3 ans: 1. multiples infiltrats nummulaires. 2. Persistance d'un seul infiltrat après début de traitement. 3. Disparition des infiltrats nummulaire après fin d'antibiothérapie 4. Sinusite ethmoido-sphénoïdale. 5. Résolution complète de la Kératite nummulaire après traitement par amoxicilline protégée seule (avec recul de 18 mois)	204
Figure 44 : 1. Kérato-conjonctivite phlycténulaire chez un enfant de 9 ans présentant une association parasite intestinal et streptocoque dans la gorge. 2. Blépharite avec allergie de contact. 3. Phlyctène. 4. Angine à Streptocoque Pyogène. 5. Sinusite maxillaire.	207
Figure 45 : Résolution de la KCP après traitement antiparasitaire et antistreptococcique et amygdalectomie.	207
Figure 46 : Kératite ponctuée sèche (KPS) chez une patiente avec Acinobacter Baumanii au prélèvement vaginal : 1. Aspect irrégulier de la surface oculaire (flèche). 2. Sécheresse sévère après fluorescéine. 3. Résolution de la KPS après 3 ans de traitement antibiotique.	211

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Cellules immunitaires résidentes de la glande lacrymale normale chez l'homme.....	61
Tableau 2 : Cellules immunitaires résidentes de la conjonctive normale chez l'homme.	62
Tableau 3 : Cellules immunitaires résidentes de la cornée normale chez l'homme.....	62
Tableau 4 : Réponse immunitaire induite par quelques protozoaires incluant l'hypersensibilité immédiate et retardée	139
Tableau 5 : répartition des anomalies de la NFS en fonction du type de la lésion de la surface oculaire.	163
Tableau 6 : Répartition détaillée des germes selon les cas.....	175
Tableau 7 : Tableau récapitulatif des variables étudiées et la p value de chacune ..	186
Tableau 8 : Test du khi-carré pour les bilans.....	187

TABLE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Répartition des cas en fonction de la tranche d'âge.....	119
Graphique 2 : Répartition des cas selon le sexe.....	120
Graphique 3 : Répartition des cas selon les antécédents.....	121
Graphique 4 : Les signes fonctionnels rapportés par les patients.....	122
Graphique 5 : Répartition des cas selon les atteintes oculaires suivies.....	123
Graphique 6 : Graphique présentant la répartition des cas selon les signes cliniques trouvés à l'examen ophtalmologique.....	124
Graphique 7 : Répartition des résultats de la numération formule sanguine.....	125
Graphique 8 : Répartition de la formule leucocytaire.	125
Graphique 9 : Bactéries retrouvées dans les prélèvements initiaux de gorge	130
Graphique 10 : Répartition des souches bactériennes selon le prélèvement.	131
Graphique 11 : Répartition des souches bactériennes à l'examen bactériologique de la gorge tout prélèvement confondu.	132
Graphique 12 : Répartition des souches parasitaires mises en évidence dans les prélèvements.....	133
Graphique 13 : Association parasitose intestinale et bactérie	133
Graphique 14 : Répartition des parasitoses et bactéries selon les cas.....	134
Graphique 15 : Répartition des parasitoses intestinales selon les lésions oculaires .	135
Graphique 16 : Infections streptococciques selon les lésions oculaires.....	136
Graphique 17 : Répartition des germes isolés selon les lésions oculaires	137
Graphique 18 : Répartition des sinusites selon les patients.....	139
Graphique 19 : Répartition des atteintes oculaires présentant une sinusite au blondeau scanner.....	140
<u>Graphique 20 : Résistance aux antibiotiques selon la bactérie trouvée dans la</u>	

gorge	141
Graphique 21 : L'antibiothérapie administrée en fonction de la bactérie isolée dans le prélèvement microbiologique.	142
Graphique 22 : Répartition des témoins en fonction de l'âge.....	144
Graphique 23 : Répartition des témoins en fonction du sexe.....	144

LISTE DES ABREVIATIONS

KCV	: Kérato-conjonctivite vernale.
KCA	: Kérato-conjonctivite atopique.
KCP	: Kérato-conjonctivite phlycténulaire.
CGP	: Conjonctivite giganto-papillaire.
BC	: Blépharo-conjonctivite.
CAS	: Conjonctivite allergique saisonnière.
CAP	: Conjonctivite allergique perannuelle.
PRR	: Les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR, acronyme de Pattern recognition receptor).
PAMP	: Les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP, acronyme pour Pathogen-associated molecular pattern).
LPS	: Lipopolysaccharide.
CALT	: conjunctiva-associated lymphoid tissue.
TLR	: Les récepteurs Toll-like.
SlgA	: IgA sécrétoire.
AG	: Antigène.
AC	: Anticorps.
Ig	: Immunoglobuline.
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène.
LC	: Lentilles de contact.
HA	: Humeur aqueuse.
LKC	: Lacrymal Kerato-Conjunctivitis.
BUT	: Break-up time.
PTC	: Prick-test cutané.

TPC	: Test de provocation conjonctival.
L'ECP	: Eosinophil cationic protein.
ROAT	: Repeated Open Application Tests.
AMX	: Amoxicilline.
ERY	: Erythromycine.
AMC	: Amoxicille–Acide clavulanique.
ATCD	: Antécédent.
BAV	: Baisse de l'acuité visuelle.
KPS	: kératite ponctuée superficielle.
SGA	: Streptocoque du groupe A.
SGB	: Streptocoque du groupe B.
C. Pneumoniae	: Chlamydia Pneumoniae
A. Lambricoides	: Ascaris Lambricoides
E. Vermicularis	: Enterobius vermicularis
T. Trichiuria	: Trichuris trichiura
M. Pneumoniae	: Mycoplasma Pneumoniae
M. Catarrhalis	: Moraxella catarrhalis
S. Aureus	: Staphylovoque aureus
S. pyogenes	: Streptocoque pyogenes

INTRODUCTION

L'allergie oculaire touche jusqu'à 30% de la population (1). C'est une réaction d'hypersensibilité à un antigène étranger (2) . Elle peut être chronique et expose à un risque statistiquement plus élevé de complications telles que la kératite ponctuée épithéliale, la vascularisation cornéenne, les ulcérations cornéennes et peut ainsi conduire vers des séquelles visuelles graves.

Sa pathogénie est complexe et fait intervenir des facteurs environnementaux, endocriniens, raciaux et génétiques. La présence des IgE, des IL4 et IL5, et de multiples cytokines dans les larmes ainsi que l'implication de cytokines, d'immunoglobulines, et de cellules immunitaires reflète la complexité de cette inflammation (3).

La négativité fréquente des prélèvements cornéo-conjonctivaux nous incitent à rechercher activement un foyer infectieux. Dans la littérature, rares sont les études qui rapportent la relation de la maladie allergique oculaire, et la parasitose intestinale. La majorité d'entre eux concerne la kératoconjonctivite vernale (KCV) et la maladie phlycténulaire oculaire (KCP). Elles suggèrent que les parasites jouent un rôle dans la pathogenèse de ces atteintes et que le traitement de l'infestation parasitaire peut aider à les contrôler.

L'isolement d'une bactérie dans un foyer ORL et sa relation avec une rhinite allergique a été déjà suggéré par quelques auteurs mais jamais à notre connaissance rapportée en cas d'une allergie oculaire chronique. L'effet bénéfique de la thérapie adaptée au germe après un traitement routinier infructueux suggère plus qu'une probabilité que l'infection, en particulier parasitaire, est directement ou indirectement responsable de ces atteintes de surface oculaire.

Le mécanisme physiopathologique reliant ces manifestations allergiques oculaires chroniques à ces infections parasitaires intestinales et aux foyers infectieux bactériens, est complexe et encore non élucidé.

Notre étude est la première en son genre. Il s'agit d'une étude prospective recherchant des foyers infectieux intestinaux, urogénitaux et ORL chez les patients présentant une inflammation chronique ou récurrente de surface oculaire. Et ceci afin d'établir une relation de cause à effet.

De ce fait, nous suggérons qu'un examen parasitologique répété des selles ainsi que le titre ASLO devraient être figuré parmi le bilan de toute atteinte de surface oculaire.

CHAPITRE I : RAPPEL

ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE

I. Rappel anatomique :

I.1. Anatomie générale de l'œil :

L'œil est l'organe récepteur de la vision, contenu dans l'orbite et séparé de celui-ci par un matelas graisseux. Il permet de favoriser la formation des images sur la rétine qui seront par la suite transmises par les voies optiques aux centres corticaux de la vision. Elle a une forme grossièrement sphérique avec un volume de 6,5 cm³, un diamètre antérieur de 23 mm, un diamètre postérieur de 25 mm, et un diamètre antéropostérieur de 23 mm.

Le globe oculaire est défini classiquement par un contenant et un contenu (Figure 1).

❖ Le Contenant : formé de trois tuniques ou membranes :

Une membrane externe ou coque cornéo-sclérale qui est délimitée en arrière par une coque fibreuse de soutien, la sclère, et prolongée en avant par la cornée transparente. La jonction entre les deux est dénommée limbe sclérocornéen. La partie antérieure de la sclère est recouverte jusqu'au limbe par la conjonctive et présente à sa partie postérieure un orifice dans lequel s'insère l'origine du nerf optique, la papille.

Une membrane intermédiaire ou uvée constituée de la Choroïde, les corps ciliaires et l'iris. La choroïde est une couche pleine de pigments et richement vascularisée. La portion antérieure des corps ciliaires est constituée par les procès ciliaires sur lesquels est insérée la zonule, ligament suspenseur du cristallin, et le muscle ciliaire, dont la contraction permet l'accommodation. L'iris est un diaphragme circulaire perforé en son centre par la pupille. Le jeu pupillaire est sous la dépendance de deux muscles : le sphincter de la pupille et le dilatateur de l'iris.

Une membrane interne ou rétine qui s'étend à partir du nerf optique en arrière et

tapisse toute la face interne de la choroïde pour se terminer en avant en formant une ligne festonnée, l'ora serrata. La rétine est constituée de deux tissus : la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire.

- ❖ Le contenu : constitué de milieux transparents permettant le passage des rayons lumineux jusqu'à la rétine :

L'humeur aqueuse, délimitée par la cornée en avant et l'iris en arrière, est un liquide transparent et fluide qui remplit la chambre antérieure. Elle est sécrétée en permanence par les procès ciliaires et évacuée au niveau de l'angle iridocornéen à travers le trabéculum dans le canal de Schlemm qui rejoint la circulation générale.

Le Cristallin est une lentille biconvexe, convergente, amarrée aux procès ciliaires par son ligament suspenseur, la zonule.

Le corps vitré est un gel transparent, entouré d'une fine membrane, la hyaloïde, qui remplit les 4/5èmes de la cavité oculaire et tapisse par sa face postérieure (hyaloïde postérieure) la face interne de la rétine.

Le globe oculaire est classiquement subdivisé en deux régions comprenant les structures précédemment décrites :

- Le segment antérieur qui comprend la cornée, l'iris, la chambre antérieure, l'angle iridocornéen, le cristallin et le corps ciliaire. Il est rempli par l'humeur aqueuse
- Le segment postérieur qui comprend la sclère, la choroïde, la rétine et le corps vitré.

I.2. Anatomie et histologie de la surface oculaire:

I.2.1. La conjonctive: (Figures 2, 3)

I.2.1.1. Anatomie conjonctivale :

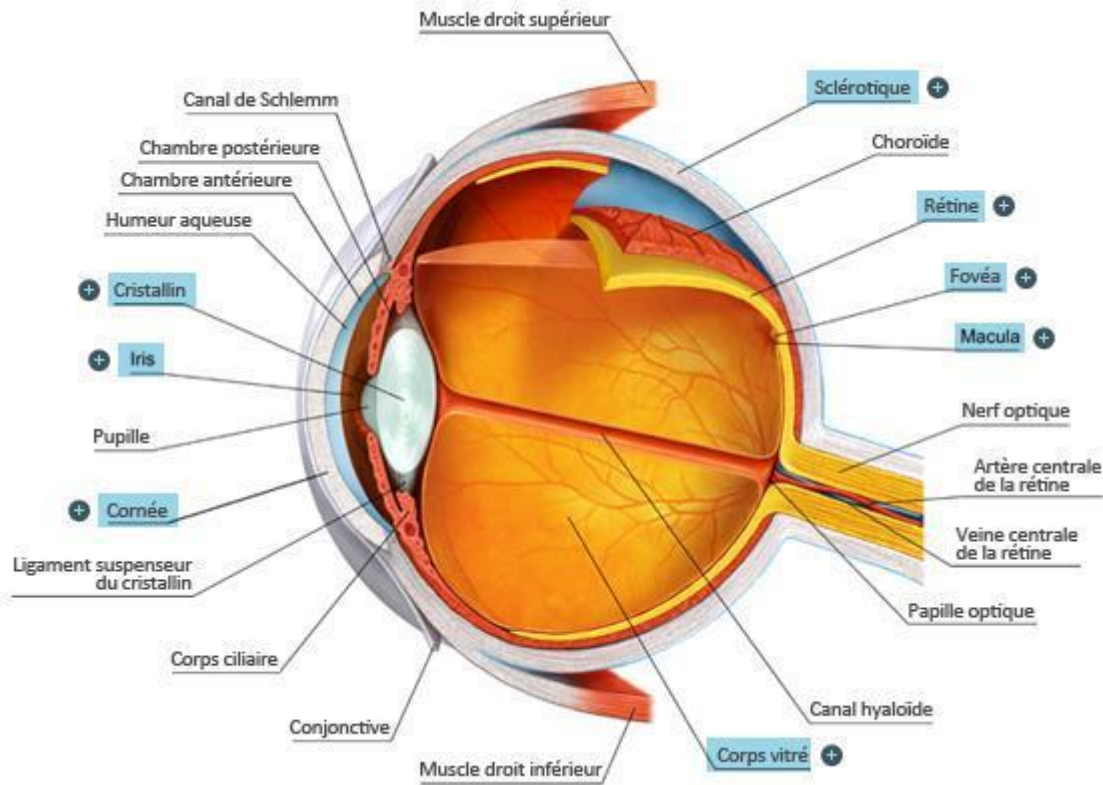


Figure 1 : Anatomie générale de l'oeil

La conjonctive est une membrane muqueuse richement vascularisée avec une lamina propria (stroma) de tissu conjonctif lâche, recouverte par un épithélium qui est en permanence humide. Elle couvre la surface antérieure du globe oculaire et la face postérieure des paupières supérieures et inférieures. Elle est responsable de la sécrétion du mucus, qui est essentiel pour la stabilité du film lacrymal et la transparence cornéenne. Elle contient des cellules immunocompétentes capables d'initier et de participer à la réaction inflammatoire. Elle capte également de manière spécifique des antigènes dans le cadre de la protection immunitaire (4)

La conjonctive est divisée en trois régions (5).

1. CONJONCTIVE PALPEBRALE :

En continuité avec le revêtement cutané, elle comprend trois parties :

- La conjonctive marginale qui débute en arrière de la ligne des orifices de la glande de Meibomius et se termine au sillon tarsal. Elle constitue la zone de transition entre l'épiderme (épithélium pavimenteux kératinisé) et l'épithélium conjonctival qui n'est pas kératinisé ;
- La conjonctive tarsale qui lui succède et est adhérente au tarse ;
- La conjonctive orbitaire qui s'étend du tarse au cul-de-sac conjonctival.

2. CULS-DE-SAC CONJONCTIVAUX OU FORNIX :

Ils représentent la zone de transition entre les conjonctives palpébrales et bulbaires. On distingue quatre culs-de-sac :

- Le cul-de-sac supérieur, le plus profond, qui est situé au niveau de la marge orbitaire et à une distance de 8 à 10 mm du limbe ;
- Le cul-de-sac inférieur qui est distant de 8 mm du limbe ;
- Le cul-de-sac externe qui est situé à 14 mm du limbe
- Le cul-de-sac interne qui est occupé par la caroncule et le repli semi-lunaire (rudiment d'une troisième paupière).

3. CONJONCTIVE BULBAIRE :

Il s'agit d'une membrane fine et transparente. On en distingue deux parties :

- La partie sclérale qui s'étend du cul-de-sac conjonctival au limbe. Elle est facilement clivable car elle est séparée de la capsule de Tenon par le tissu conjonctif sous-conjonctival. À environ 3 mm du limbe, la conjonctive, la sclérotique et la capsule de Tenon sont fermement attachées et, à cet endroit, la conjonctive devient plus difficilement mobilisable (6)
- La partie limbique qui réalise un anneau de 3 mm de large à la jonction entre les épithéliums conjonctival et cornéen.

1.2.1.2. Histologie conjonctivale :

1. **Epithélium conjonctival :** La conjonctive est une muqueuse formée d'un épithélium pluristratifié non kératinisé contenant des cellules à mucus (ou goblet cells). Il est constitué de deux à huit-dix couches cellulaires selon la localisation reposant sur un tissu conjonctif lâche (stroma), ces deux structures étant séparées par une membrane basale.
2. **Epithélium de transition de la marge palpébrale :** Il s'agit d'une zone de transition entre un épithélium pavimenteux pluristratifié et kératinisé (l'épiderme) et un épithélium pavimenteux pluristratifié non kératinisé (l'épithélium conjonctival).
3. **Epithélium conjonctival de la conjonctive tarsale et bulbaire :** Les cellules superficielles deviennent progressivement cylindriques. Les cellules à mucus, absentes au limbe et dans l'épithélium de transition, augmentent graduellement en nombre et culminent au fornix, dans la caroncule et le repli semi-lunaire. Elles ont un aspect caliciforme, à pôle sécrétoire ouvert vers la surface

4. **L'épithélium au fornix** : Il s'agit d'un épithélium pluristratifié cylindrique. À cet endroit, les cellules à mucus sont les plus nombreuses.
5. **Limbe** : Il constitue une zone de transition entre l'épithélium conjonctival et l'épithélium cornéen. Il est revêtu par un épithélium pluristratifié pavimenteux, qui s'épaissit progressivement, avec une disparition des cellules à mucus.
6. **Cellules épithéliales de l'épithélium conjonctival**
7. **Chorion conjonctival** Le chorion conjonctival est un tissu conjonctif qui est subdivisé en un chorion superficiel, ou lamina propria, riche en lymphocytes et un chorion profond. Le tissu conjonctif est formé de fibroblastes responsables de la synthèse de la matrice extracellulaire (fibres élastiques, collagène et substance fondamentale). Le chorion constitue la trame de soutien et contient les vaisseaux sanguins, les lymphatiques et les nerfs.
8. **Glandes conjonctivales** : Elles participent à la sécrétion du film lacrymal. On différencie deux groupes de glandes lacrymales accessoires conjonctivales en fonction de leur type de sécrétion : séreuse ou muqueuse. La couche lipidique superficielle du film lacrymal est sécrétée par les glandes sébacées palpébrales : les glandes de Meibomius, de Zeiss et de Moll.

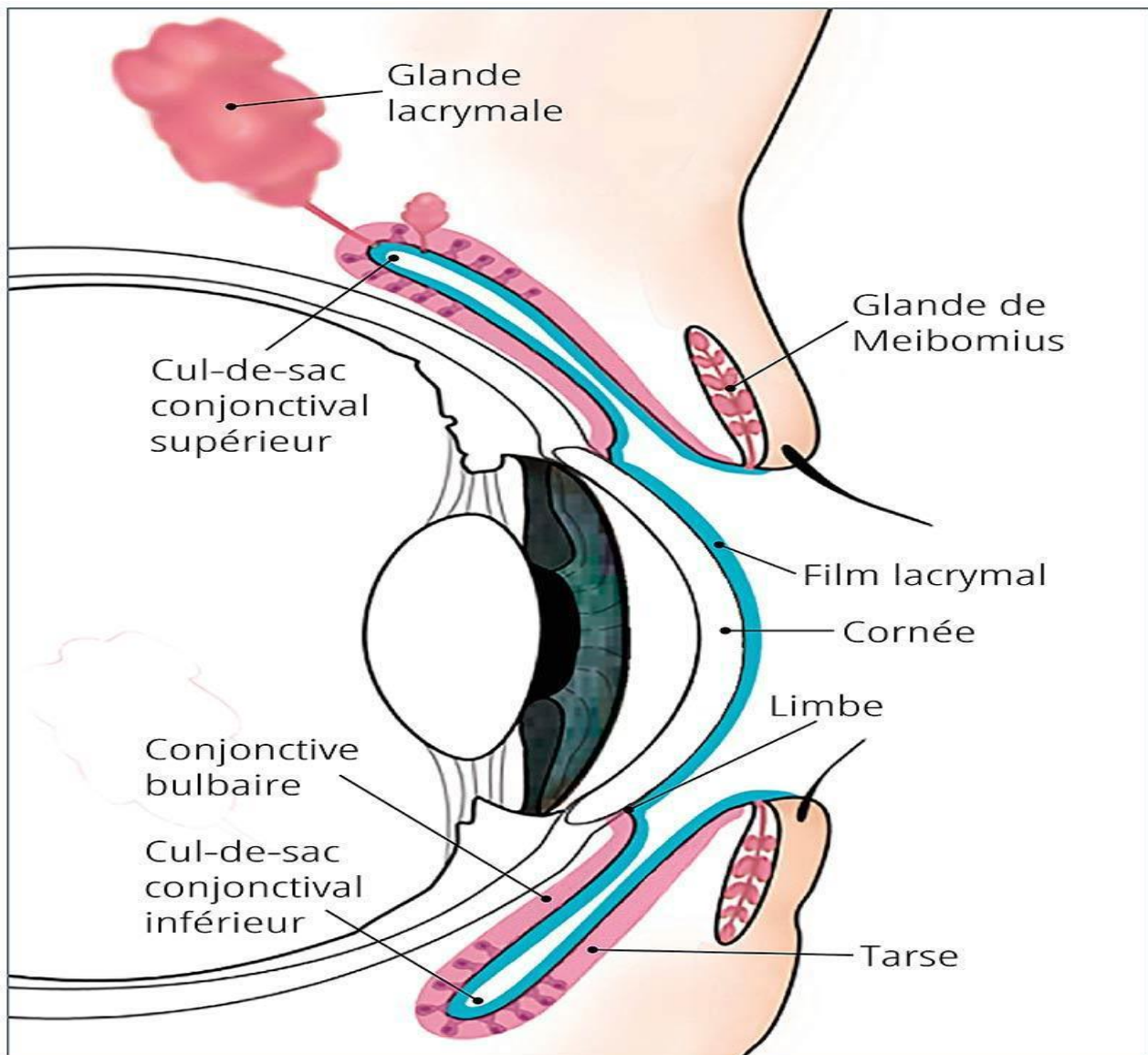


Figure 2 : Anatomie de la conjonctive et ses rapports avec les structures avoisinantes

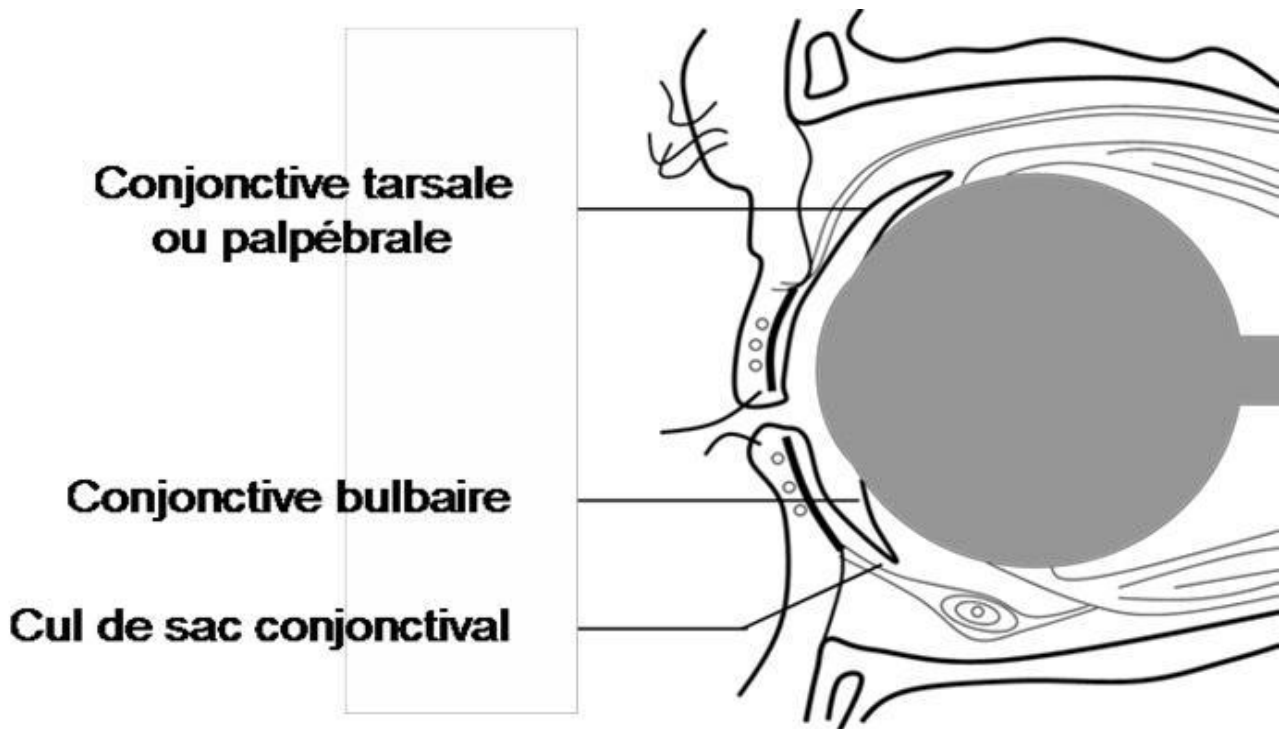


Figure 3 : Schéma montrant les trois constituants de la conjonctive

1.2.2. La cornée :

1.2.2.1. Anatomie macroscopique :

La cornée est le principal élément réfractif de l'œil. Elle couvre environ un cinquième de sa circonférence. Elle est avasculaire, transparente et enchâssée dans l'orifice antérieur de la sclérotique.

Son diamètre moyen est de 11,5mm, avec un diamètre horizontal de 11,7mm, plus important que le diamètre vertical qui est de 10,6mm. En revanche, en arrière, elle est à peu près circulaire et son diamètre est de 13mm dans toutes les directions. Ainsi la face postérieure étant plus étendue que l'antérieure, la périphérie est taillée en biseau aux dépens de la face antérieure. Le diamètre varie selon les individus, le sexe et l'âge.

Sa taille définitive est atteinte à l'âge de 6ans. L'épaisseur de la cornée augmente du centre (0,52mm en moyenne) vers la périphérie pour atteindre 0,7 mm au limbe.

❖ **Rapports :**

a. Face antérieure :

Par l'intermédiaire du film lacrymal, elle est en rapport avec la conjonctive palpébrale et les paupières lors du clignement et de l'occlusion, ou avec l'air ambiant.

b. Face postérieure :

Elle est concave et circulaire et forme la limite antérieure de la chambre antérieure où elle est directement en contact avec l'humeur aqueuse et par son intermédiaire avec l'iris, l'aire pupillaire, le cristallin et l'angle iridocornéen (AC). La face postérieure forme aussi le toit de l'angle iridocornéen au niveau de sa circonférence.

c. Périphérie de la cornée :

Elle est en rapport avec la conjonctive, l'épiscière, la sclère, et les voies de drainage de l'humeur aqueuse, l'iris et le corps ciliaire.

I.2.2.2. Anatomie microscopique : (6,7,8,9)

La cornée comprend cinq couches qui sont de dehors en dedans (Figures 4, 5):

- a. L'épithélium pavimenteux au contact du film lacrymal reposant sur une membrane basale
- b. La couche de Bowman qui correspond à une condensation du stroma antérieur
- c. Le stroma cornéen
- d. La membrane de Descemet qui correspond à la membrane basale des cellules endothéliales.
- e. Les cellules endothéliales

Le film lacrymal pré-cornéen est essentiel à l'épithélium cornéen qui, à cause de son rôle réfractif, impose d'inclure le film lacrymal dans sa structure normale. Il s'agit d'un gel comprenant :

Une phase muqueuse, profonde qui dépend des cellules caliciformes conjonctivales.

Une phase intermédiaire aqueuse sous la dépendance des glandes lacrymales.

Une phase superficielle réalisant un film lipidique, qui permet de retarder l'évaporation du film lacrymal, et qui est sécrétée par les glandes débouchant au niveau de la marge palpébrale: glandes de Meibomius.

1. L'épithélium Cornéen :

C'est un épithélium pavimenteux stratifié, ayant une épaisseur de 50 à 60µm, soit 10% de l'épaisseur cornéenne totale. Il comprend 7 à 8 assises cellulaires, réparties en 3 couches :

Une assise superficielle : faite de 2 à 4 couches de cellules qui perdent leur noyau avant de desquamer dans les larmes. Leur membrane cytoplasmique est hérissée de microvillosités, qui permettent d'augmenter la surface d'échange avec le film lacrymal. L'extrémité de ces microvillosités présente une substance : Le glycocalyx qui adhère fortement à la phase muqueuse du film lacrymal.

Une assise intermédiaire : constituée de 2 ou 3 couches de cellules arrondies. Elles sont réunies entre elles et avec les cellules basales ou superficielles par des desmosomes.

Une assise basale : elle est monostratifiée, faite de longues cellules cylindriques disposées sur une fine membrane basale. Les mitoses y sont fréquentes.

2. La couche de Bowman :

C'est une couche acellulaire de 8 à 14 μm d'épaisseur, située entre la membrane basale de l'épithélium et le stroma. Elle est constituée essentiellement de fibres de collagène ayant un agencement anarchique.

3. Le stroma Cornéen :

Représente la majeure partie de l'épaisseur cornéenne, soit environ 450 μm , avasculaire, paucicellulaire avec moins de 2 ou 3 % du volume en cellules. Il est constitué de collagène type I (75%) et accessoirement de collagène type V et VI. Le diamètre constant de 35 nm et l'espacement constant de 41 nm des fibrilles de collagène ainsi que l'arrangement des fibres en lamelles parallèles entrelacées et reliées par des ponts inter lamellaires, sont indispensables à la transparence cornéenne. C'est le collagène du stroma qui assure l'essentiel de la résistance biomécanique de la cornée, maintenant sa forme contre les forces qui s'exercent sur elle (pression intraoculaire en arrière et paupières et pression atmosphérique en avant).

4. La membrane de Descemet :

Mesure environ 10 μm . C'est une membrane acellulaire, sécrétée par l'endothélium et constituée de fibrilles de collagène (IV et VIII) de petit diamètre, réparties en lamelles, et baignant dans une matrice glycoprotéique. Elle est élastique, très résistante et perméable à l'eau. On peut la diviser en deux feuillets: antérieur et postérieur .

5. L'endothélium cornéen :

Il se situe sur la face postérieure de la cornée. Il est constitué d'une monocouche de 5µm d'épaisseur. Les cellules endothéliales sont hexagonales et reposent sur la membrane de Descemet. Elles sont unies entre elles par des jonctions serrées à la partie apicale de l'espace intercellulaire et par des jonctions communicantes au niveau des membranes latérales.

6. Le limbe scléro-cornéen :

Le limbe est la zone de transition entre la cornée transparente et la sclère opaque. Il joue un rôle fondamental dans la nutrition et le métabolisme de la cornée périphérique grâce à la richesse de sa vascularisation. Il a la forme d'un anneau elliptique à grand axe horizontal et représente la zone charnière de plusieurs tissus : l'uvée, la conjonctive, la sclérotique et la cornée périphérique (10)

Historiquement, le limbe a été individualisé car il contient le canal de Schlemm (11) . Il existe en fait trois limbes (12) (Figure 6) :

- Le limbe des anatomopathologistes :

Il est compris entre un plan de section antérieur, qui rejoint les extrémités antérieures de la couche de Bowman en surface et de la membrane de Descemet en profondeur (jonction cornéolimbique), et un plan de section postérieur 1,5 mm en arrière, perpendiculaire à la sclère et allant de l'insertion de la conjonctive bulbaire au fond de l'angle iridocornéen (jonction cornéosclérale). Il comprend le canal de Schlemm et le trabéculum.

- Le limbe des histologistes :

Il correspond à la ligne d'enclassement des fibres de collagène de la cornée périphérique dans la sclère. Cette ligne commence en surface à l'extrémité de la couche de Bowman, dessine une parabole à sommet postérieur vers le canal de Schlemm et se termine dans la chambre antérieure, à l'extrémité de la membrane de Descemet.

- Le limbe des chirurgiens :

C'est le repère macroscopique qui marque la limite entre la cornée transparente et la sclère blanche où s'insère la conjonctive bulbaire.

Histologiquement, il se distingue par différents critères :

- L'épithélium limbique :

C'est un épithélium de transition entre deux micro-environnements biologiques fondamentalement différents, conjonctival de type lymphoïde et vascularisé, et cornéen avasculaire et très innervé. Il est organisé comme celui de la cornée centrale, mais il est plus épais avec dix à quinze couches cellulaires et est dépourvu de cellules à mucus. Les cellules basales sont plus petites et plus compactes que leurs homologues cornéennes. Elles contiennent dans leur cytoplasme des granules mélanocytaires. Dans les couches basales et suprabasales de l'épithélium, outre des mélanocytes, on trouve des lymphocytes et des cellules de Langerhans caractérisées par leurs granules de Birbeck.

- Le stroma conjonctival limbique :

Contient des fibroblastes, des mélanocytes, des macrophages, des mastocytes, des lymphocytes, des plasmocytes et des polynucléaires. Il est séparé de la sclère par la capsule de Tenon, lame de collagène dense, et l'épiscière. L'épithélium et le stroma conjonctival limbique constituent des papilles comme dans le derme. Ces papilles sont orientées radialement et sont appelées palissades de Vogt. De fins vaisseaux et nerfs

courent le long de leur mur externe alors que des canaux lymphatiques de gros diamètre sillonnent leur partie axiale. Ces palissades de Vogt seraient le lieu de résidence des cellules souches de la cornée (13,14,15)

D'après De Luca et Pellegrini (16), chez l'homme, on trouve des cellules souches dans l'ensemble de la conjonctive bulbaire. Les cellules souches cornéennes sont au limbe. Il y a une migration physiologique des CAT (cellules d'amplification transitoire) depuis le limbe vers la cornée centrale pour renouveler l'épithélium cornéen. La surface oculaire se renouvelle physiologiquement comme les autres épithéliums, grâce à des cellules souches présentes à proximité.

Dans l'épiderme, les kératines 5 (K5/K14) et 1 (K1/K10) sont spécifiques des cellules respectivement basales et suprabasales (17) . L'épithélium de la cornée possède un marqueur spécifique, la kératine 3 (K3/K12) (14) et ne possède pas de cellules à mucus normalement identifiées par une mucine intracytoplasmique spécifique : MUC5AC (18,19). Les cellules épithéliales de la conjonctive expriment la kératine 19 et la kératine 7 (K7/K16) (20) . Si toutes les cellules souches de la cornée étaient localisées dans le limbe et étaient entièrement détruites, l'épithélium conjonctival remplacerait celui de la cornée qui perdrait ainsi sa transparence. Le limbe apparaît donc comme un élément central de régulation de la différenciation de l'épithélium cornéen. Ce dernier peut se « conjonctivaliser » ou s'épidermiser. L'épithélium limbique est capable aussi de donner naissance à des carcinomes épidermoïdes et muco-épidermoïdes.

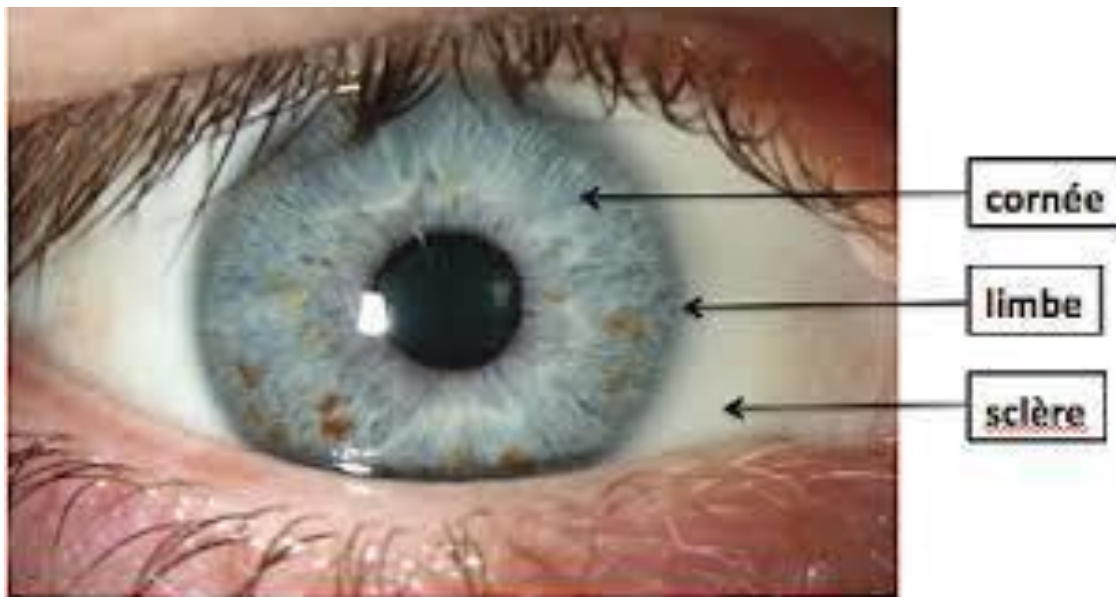


Figure 4 : Surface oculaire : Cornée, limbe et sclère

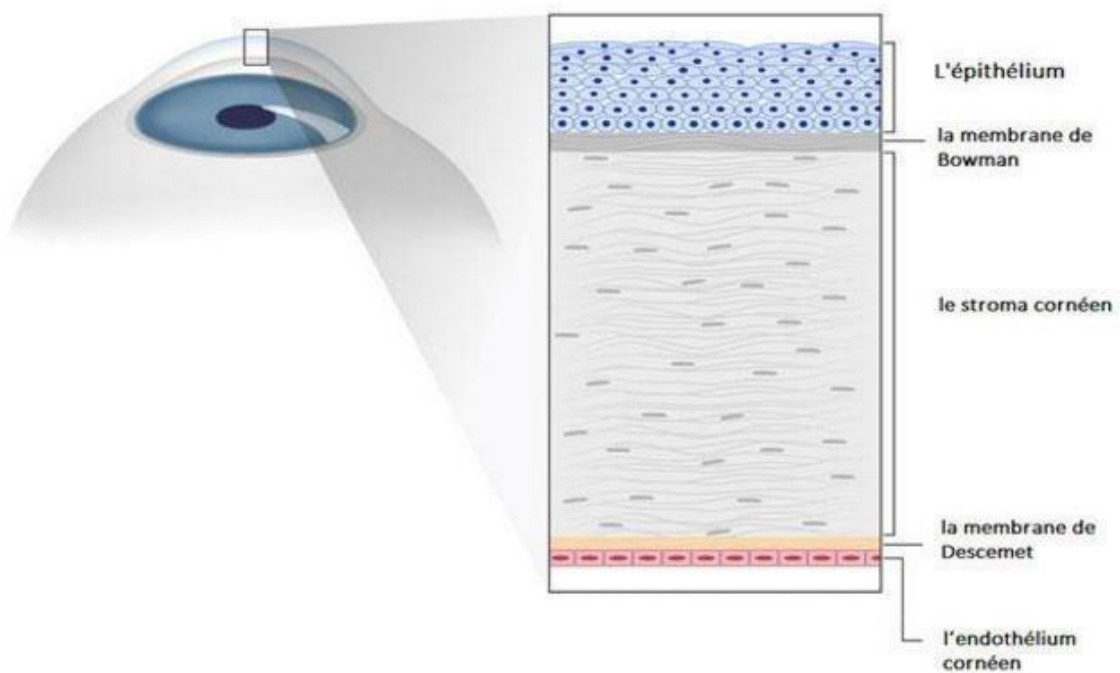


Figure 5 : Anatomie microscopique de la cornée

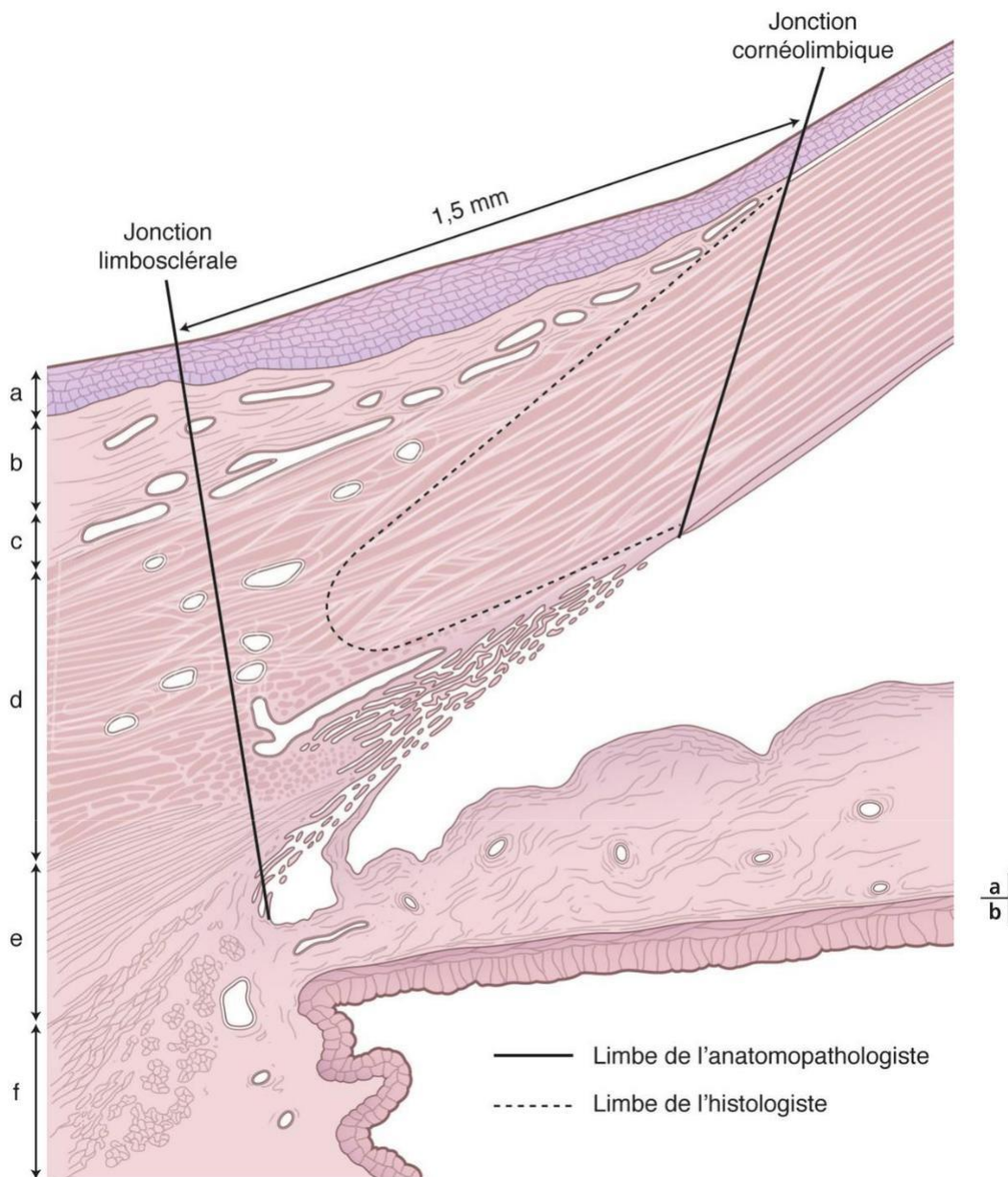


Figure 6 : Représentation schématique du limbe scléro-cornéen

a. Le limbe des chirurgiens (flèche). b. Le limbe des anatomopathologistes (zone comprise entre les traits pleins) et celui des histologistes (ligne pointillée).

a : épithélium conjonctival ; b : stroma conjonctival ; c : capsule de Tenon et épiscière ; d : stroma limbique et cornéoscléral ; e : muscle ciliaire ; f : partie circulaire et radiaire du muscle ciliaire.

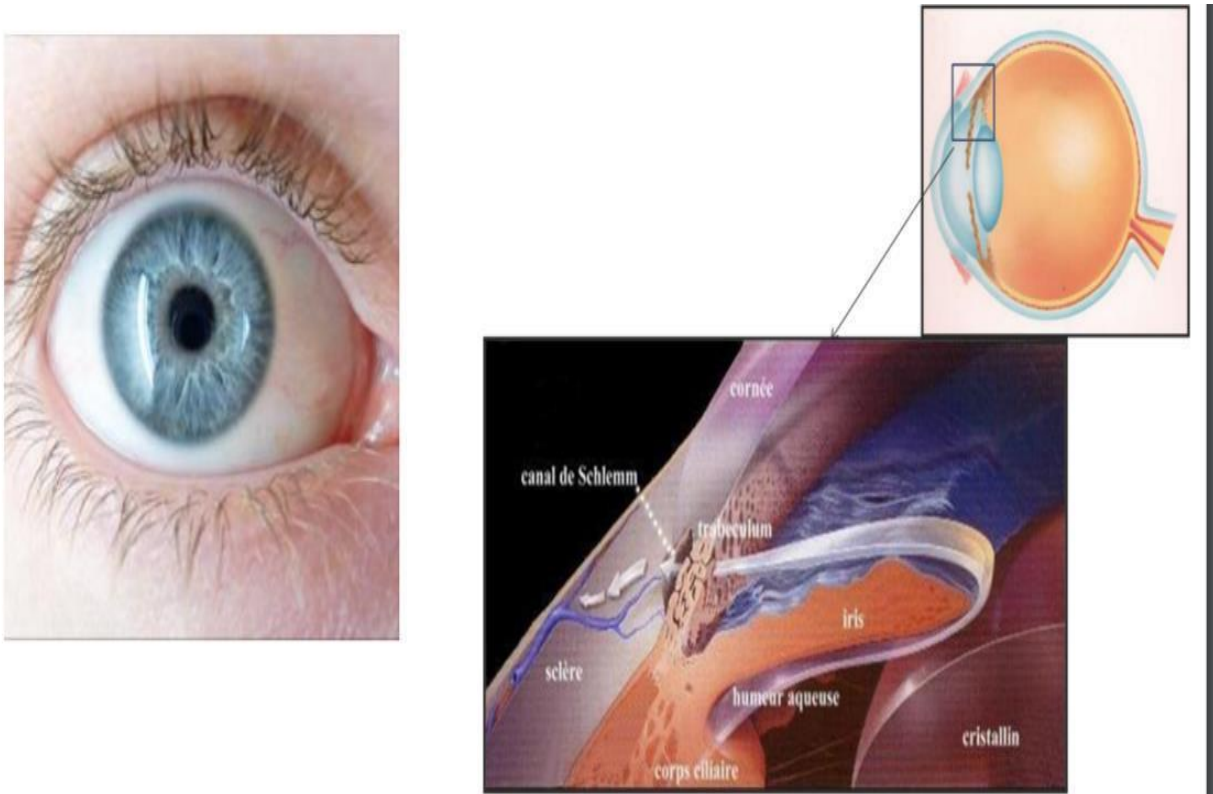


Figure 7 : Sclère : Configuration externe et rapports

I.2.3. Les glandes lacrymales principales et accessoires :

La glande lacrymale principale est une glande séreuse, tubuloacineuse, composée principalement de cellules acineuses, canaliculaires et myoépithéliales ; les cellules acineuses représentant 80 % de la totalité. (Figures 8, 9)

Chez l'homme, la glande principale comporte un lobe orbital plus grand et un lobe palpébral plus petit qui jouxte le sac conjonctival. Les canaux issus du lobe orbital traversent et rejoignent ceux de la glande palpébrale, pour s'ouvrir dans le fornix supérieur (21) , par l'intermédiaire de 6 à 12 orifices (22).

De plus, il existe environ 40 glandes accessoires de Krause situées dans le fornix supérieur, et 6 à 8 dans le fornix inférieur. Les glandes lacrymales accessoires de Wolfring, situées dans les paupières supérieures (2 à 5 glandes) et inférieures (1 à 3 glandes), sont légèrement plus grandes que celles de Krause. Les glandes lacrymales accessoires sont des glandes tubulaires qui ne contiennent pas d'acini (23).

Les glandes accessoires constituent environ 10 % de la masse tissulaire lacrymale totale (24) et sont innervées de la même manière que la glande principale (25). Elles sont supposées, par conséquent, répondre de la même façon à une stimulation réflexe.

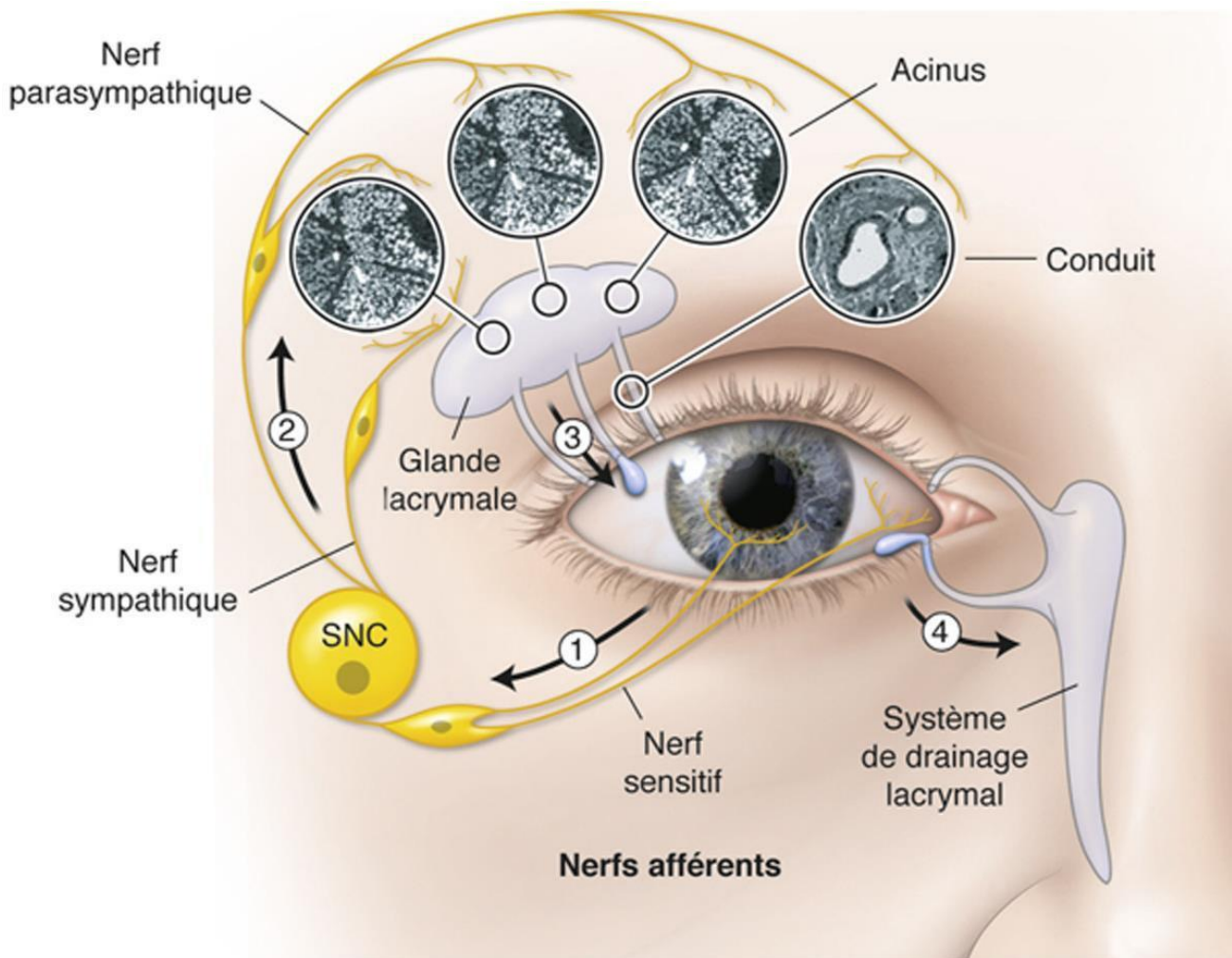


Figure 8 : Glande lacrymale principale : drainage et innervation

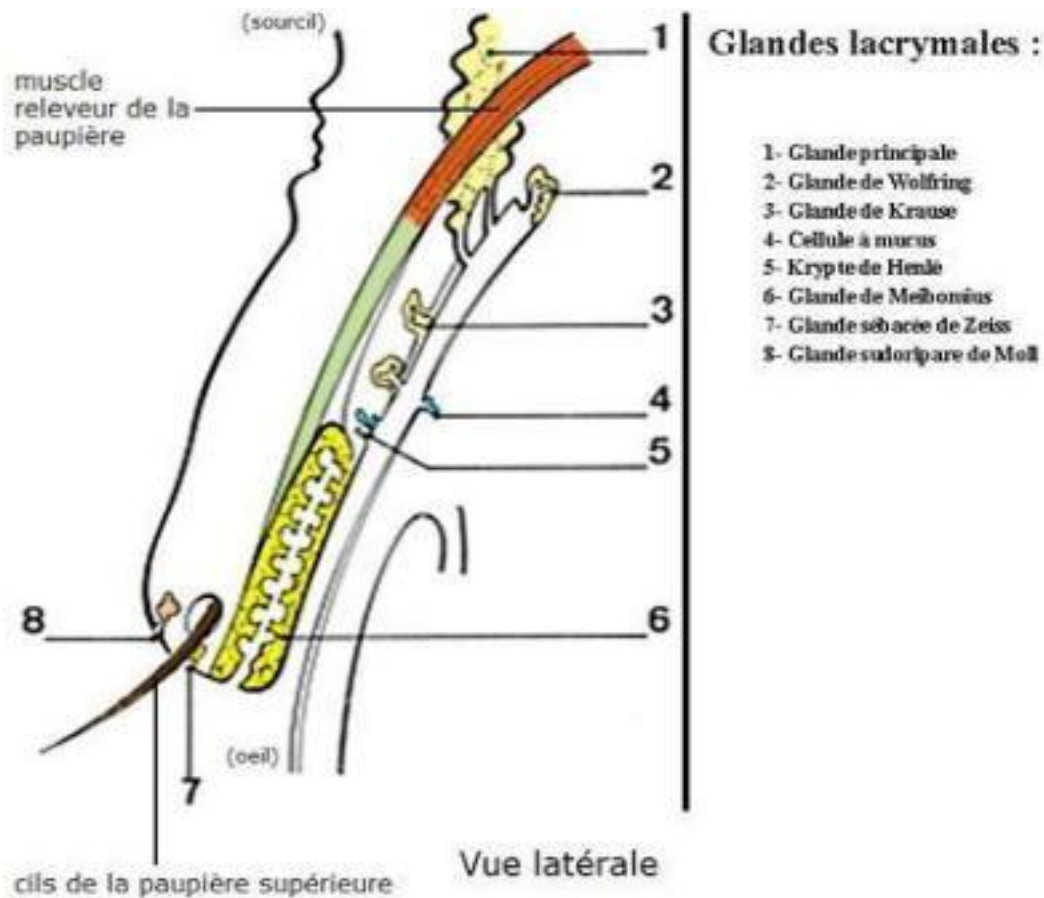


Figure 9 : Glandes lacrymales principales et accessoires

I.2.4. Vascularisation et innervation: (26)

I.2.4.1. La conjonctive :

❖ VASCULARISATION :

1. Vascularisation artérielle : (27)

Elle provient des artères palpébrales et de l'artère ciliaire antérieure.

Les artères palpébrales forment deux arcades :

L'une ciliaire près du bord libre de la paupière se divisant en deux rameaux : l'un descendant pour la conjonctive marginale et l'autre ascendant pour la conjonctive tarsale ;

L'autre, périphérique sous-tarsale, se divise en deux rameaux : l'un descendant destiné aux deux tiers supérieurs de la conjonctive tarsale et formant avec l'arcade ciliaire le plexus rétro tarsal et l'autre ascendant qui vascularise les fornix et la conjonctive bulbaire et constitue les artères conjonctivales postérieures qui vont former le réseau des palissades au niveau du limbe.

Les artères ciliaires antérieures assurent la vascularisation de la conjonctive bulbaire et du limbe. À 2 mm du limbe, elles forment les artères conjonctivales antérieures dont les rameaux les plus antérieurs forment un plexus péricornéen : le réseau des mailles terminales.

2. Veines conjonctivales :

Elles sont plus nombreuses que les artères. Comme pour les artères, il existe deux réseaux :

Un réseau veineux conjonctival palpébral qui draine le réseau veineux rétro tarsien vers les veines palpébrales puis les veines ophtalmiques supérieures et inférieures ;

Un réseau veineux ciliaire qui se draine vers les veines musculaires.

3. Histologie des capillaires artériels et veineux :

Les capillaires conjonctivaux sont de type continu ou fenêtré. Ils ont une innervation orthosympathique et parasymphatique.

❖ **INNERVATION :**

L'innervation sensitive est assurée par la branche ophtalmique de Willis du trijumeau avec :

Le nerf lacrymal innervant le tiers externe de la conjonctive palpébrale et la moitié externe de la conjonctive bulbaire ;

Le nerf nasal innervant le tiers interne de la conjonctive palpébrale et la moitié interne de la conjonctive bulbaire ;

Le nerf frontal innervant la partie moyenne de la conjonctive palpébrale supérieure ;

Les nerfs ciliaires antérieurs, qui vont former le plexus cornéen, innervant la conjonctive limbique ;

Le nerf sous-orbitaire, branche du nerf maxillaire supérieur, innervant le tiers moyen de la paupière inférieure.

1.2.4.2. La cornée:

❖ **VASCULARISATION :**

La cornée est totalement dépourvue de réseau vasculaire. C'est en effet une structure qui refrène ses réactions immunitaires par un "privilège immun". Contrairement à la conjonctive, elle possède très peu de défenses immunitaires avec pour seules cellules immunocompétentes présentes, des cellules de Langerhans dans la couche basale de l'épithélium (28). Le rôle primordial de la cornée étant la vision, c'est ainsi la transparence de la cornée qui est privilégiée. Par contre, c'est le tissu le plus innervé du corps humain, une innervation purement sensitive. Elle est irriguée à sa périphérie à partir des vaisseaux conjonctivaux, épiscléaux et scléaux. Ces vaisseaux terminaux se ramifient au limbe. Son apport nutritif provient du limbe mais aussi du film lacrymal et de l'humeur aqueuse. L'absence de vaisseaux sanguins et

lymphatiques la rend plus vulnérable aux infections

❖ **INNERVATION :**

Sensitive : La cornée est le tissu le plus richement innervé. Elle reçoit une innervation sensitive à partir des nerfs ciliaires, branches terminales de la division ophtalmique de la cinquième paire crânienne. Les plexi nerveux sous épithéliaux se situent sous la membrane de Bowman puis la traversent et perdent leur gaine de Schwann. Leurs terminaisons atteignent toutes les couches de l'épithélium mais aussi le stroma au contact des kératocytes.

Sympathique et adrénérgerique : Elle est moins bien connue. Elle se fait à partir du ganglion cervical supérieur homolatéral. Les fibres s'intègrent aux nerfs ciliaires courts et longs.

I.2.4.3. Les glandes lacrymales :

La vascularisation de la glande lacrymale principale est dominée par des larges arcades vasculaires anastomotiques issues de l'artère lacrymale (carotide externe) mais également par quelques vaisseaux issus de l'artère ophtalmique (carotide interne). Elle est donc un lieu d'anastomoses entre systèmes carotidiens interne et externe.

L'innervation sensorielle est réalisée par la voie lacrymale, qui emprunte la corde du tympan accompagnée par les fibres du nerf lingual et facial. Cette disposition explique le phénomène des « larmes de crocodile ». Lors des paralysies faciales avec erreurs d'aiguillage lors de la repousse nerveuse, les fibres cheminant par le nerf facial et destinées à la sécrétion salivaire empruntent la voie lacrymale, et devant un repas le patient pleure au lieu de saliver.

I.2.5. Drainage lymphatique :

I.2.5.1. La conjonctive :

Il n'existe pas de réseau lymphatique à l'intérieur de l'œil. En revanche, la conjonctive est très riche en vaisseaux lymphatiques qui se répartissent en un réseau profond formé de vaisseaux de gros calibre et un réseau superficiel sous-épithélial. Les troncs externes se drainent vers les ganglions pré-traguiens et les ganglions parotidiens, les troncs internes vers les ganglions sous-maxillaires.

I.2.5.2. La Cornée :

L'absence de vaisseaux sanguins et lymphatiques la rend plus vulnérable aux infections.

II. Rappel physiologique :

La surface oculaire est recouverte par une couche épithéliale continue, tapissant la cornée, le globe antérieur et les tarse et s'étendant jusqu'aux jonctions cutanéomuqueuses (JCM) du bord des paupières. L'hydratation de la surface oculaire est maintenue par les larmes qui la baignent en continu et fournissent un film ininterrompu sur la surface exposée.

Les larmes sont sécrétées principalement par les glandes lacrymales, avec des contributions supplémentaires de la conjonctive, notamment les cellules caliciformes et les glandes de Meibomius.

L'œil ouvert est constamment soumis à un stress desséchant par évaporation des larmes, mais est protégé des lésions par des mécanismes d'homéostasie qui régulent la sécrétion et la distribution des larmes en réponse à des signaux provenant de la surface oculaire. Ainsi des altérations de l'intégrité de la conjonctive et de la cornée sont associées au syndrome sec oculaire (29)

II.1. Le film lacrymal

Les larmes sont sécrétées par les glandes lacrymales, se répandent sur la surface antérieure du globe puis vers l'angle interne avant d'être éliminés dans les fosses nasales par les voies lacrymales excrétrices. (Figure 10)

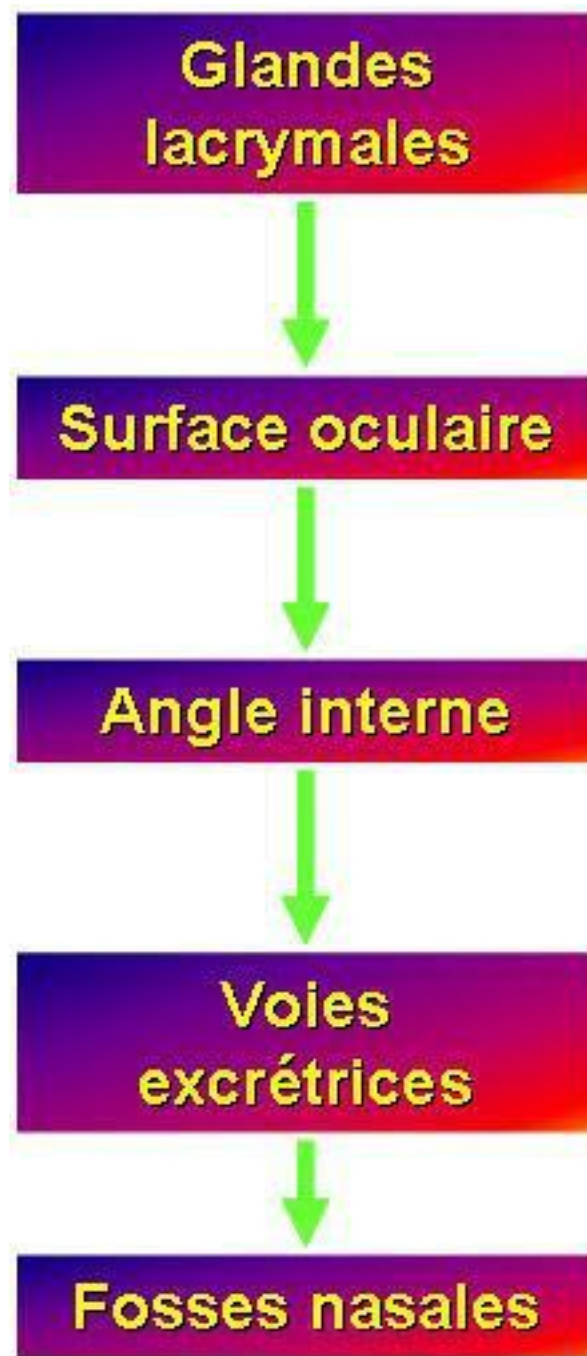


Figure 10 : Diaphragme montrant la circulation des larmes

II.1.1. Composition et rôle du film lacrymal :

De façon schématique, le film lacrymal, qui mesure 7 μm , est constitué de 3 couches (Figure 11) :

Une couche lipidique: assure un rôle qualitatif et stabilisateur du film lacrymal en empêchant l'évaporation de la couche aqueuse; Elle est formée d'une couche profonde de lipides polaires, assurant la cohésion avec la couche mucino-aqueuse et la couche lipidique non polaire hydrophobe, qui joue un rôle clé dans la stabilité du film lacrymal. La couche lipidique non polaire retarde l'évaporation et contrôle les échanges (eau, oxygène et dioxyde de carbone) avec le milieu extérieur. La couche lipidique assure l'interface avec l'environnement extérieur, en protégeant la cornée des micro-organismes et des corps étrangers. Son rôle optique est primordial en lissant la surface du film lacrymal mais aussi en maintenant sa stabilité. (30,31)

Une couche aqueuse: contient les agents antimicrobiens (lysozyme et bêta-lysozyme surtout) et les immunoglobulines, transfère l'oxygène à l'épithélium cornéen, élimine les débris et, surtout, c'est le rôle principal du film lacrymal, assure une surface optique lisse et homogène. En effet, l'interface air/film lacrymal constitue un dioptre optique de 43,6 D, soit 70% de la puissance réfractive totale de l'œil. De plus, le film lacrymal est très concentré en facteur de croissance de type EGF (epidermal growth factor) impliqué dans la réparation et le maintien de l'épithélium conjonctival et cornéen

Une couche mucinique : relie la couche aqueuse à la surface épithéliale cornéenne et permet l'accroche du film lacrymal à l'épithélium de la surface oculaire grâce aux mucines membranaires. Elle a un rôle principalement d'hydratation et de lubrification (32) en rendant hydrophile la surface formée par les membranes des cellules épithéliales conjonctivales et cornéennes, qui sont par nature hydrophobes. Enfin les mucines favorisent aussi l'élimination des germes pathogènes

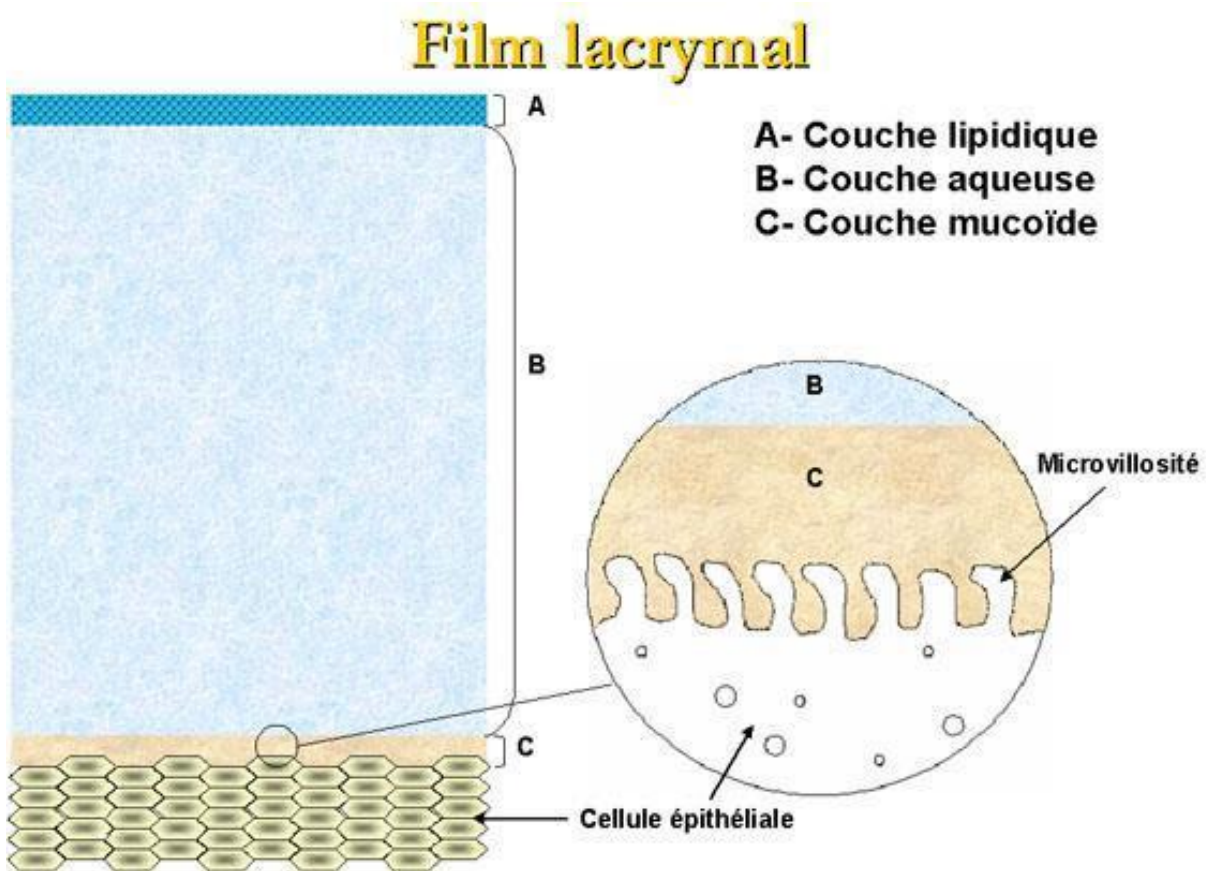


Figure 11 : les différentes couches du film lacrymal

La sécrétion lacrymale de base est d'environ $1,2 \mu\text{l}/\text{min}/\text{j}$, volume total $10 \text{ ml}/\text{j}$. La sécrétion aqueuse réflexe lacrymale, particulièrement de la glande lacrymale, augmente considérablement la sécrétion de base (jusqu'à 100 fois). L'évaporation est réduite par la fermeture des paupières et les lipides superficiels. La vitesse de sécrétion lacrymale de base est égale à la vitesse du drainage des larmes, évaporation et

réabsorption. Une augmentation de la production de larmes ou une diminution du drainage produit un larmolement. Les culs-de-sac conjonctivaux contiennent 3–4 μl , la rivière lacrymale marginale 2–3 μl et le film lacrymal précornéen 1 μl .

II.1.2. Impact de la sécheresse oculaire sur la qualité de vie et visuelle :

La sécheresse oculaire est une affection fréquente pouvant altérer de manière importante la qualité de vie des patients (33). Elle peut avoir des répercussions psychiques (34) et sociales, notamment au travail (35). Si régulièrement l'acuité visuelle est considérée comme normale avec les échelles standards, l'impact de la sécheresse oculaire sur la qualité visuelle est permanent. Il a été prouvé que la sécheresse oculaire a un retentissement visuel non négligeable. En effet, cette sécheresse oculaire a un impact sur la qualité du champs visuel, ainsi que sur l'importance des aberrations optiques d'ordre élevé (36)

II.1.3. Dynamique lacrymale et qualité optique

Après clignement palpébral, le film lacrymal passe par plusieurs phases avant de s'amincir puis se rompre sur la surface cornéenne. Cette dynamique est à l'origine de l'altération de la qualité optique, et survient de manière plus précoce dans la sécheresse oculaire. Différents examens ont été conçus pour évaluer cette dynamique lacrymale comme la topographie à enregistrement continu ou vidéokératoscopie. (37,38,39,40)

II.2. La conjonctive : (41)

La conjonctive agit comme une barrière contre l'environnement extérieur et sécrète de multiples produits dans le film lacrymal. Elle capte également de manière spécifique des antigènes dans le cadre de la protection immunitaire.

II.2.1. Les barrières physiques : (42)

La structure de l'épithélium conjonctival contribue aux mécanismes de protection de base qui peuvent être considérés comme faisant partie de la défense innée. Les cellules épithéliales sont mécaniquement reliées par des desmosomes et ont une ceinture apicale de jonctions intercellulaires comprenant des jonctions serrées qui scellent l'espace intercellulaire et limitent la fuite paracellulaire passive d'antigènes dans et hors le tissu. Cette barrière physique cellulaire est complétée par la barrière physicochimique des mucines épithéliales. Elle comporte :

- Un système mécanique d'adhésion cellulaire fait de jonctions adhérentes (Desmosomes), des jonctions imperméables (tight junctions) et des jonctions communicantes.
- Adhérence de l'épithélium avec le chorion par la membrane basale et le complexe d'adhérence : les filaments de kératines intracytoplasmique et la plaque hemidesmosomale.
- Les molécules d'adhésion.

II.2.2. Les barrières physico-chimiques : (43)

Les cellules caliciformes de la conjonctive chez l'homme sont présentes sous forme de cellules isolées, disséminées dans tout l'épithélium conjonctival, elles épargnent une petite tâche périlimbique temporale. Elles conditionnent et sécrètent une mucine formant des gels, MUC5AC (19). Les mucines possèdent une énorme capacité de fixation de l'eau et transforment donc la couche aqueuse en un gel mucino-aqueux qui constitue le volume principal du film lacrymal pré-oculaire et maintient l'humidité à la surface oculaire (44). La mucine de la couche mucino-aqueuse possède d'autres propriétés protectrices telles que la liaison aux micro-organismes et inhibition de leur fixation à l'épithélium et également la liaison à des IgAs et à plusieurs protéines

et peptides antimicrobiens (45). De cette manière, elle agit comme une barrière presque impénétrable et mortelle aux antigènes et en particulier aux microbes et constitue un élément à part entière du système de surveillance de la surface oculaire (46).

II.2.3. Facteurs de défense immunitaire innés épithéliaux : (47)

Le système immunitaire inné utilise des récepteurs liés aux modèles (PRR : Pattern recognition pattern) qui détectent principalement les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes PAMP (Pathogen associated molecular pattern) conservés, mais qui hébergent également des antigènes provenant de cellules détruites. Il réagit via des effecteurs, constitués de protéines et de peptides antimicrobiens solubles (AMP) qui se lient à la paroi cellulaire microbienne pour la détruire ou qui interfèrent avec le métabolisme microbien.

Le système immunitaire inné emploie également la production de médiateurs solubles, tels que les cytokines inflammatoires et les cytokines chimiotactiques (chimiokines) qui couplent fonctionnellement la réponse immunitaire innée et adaptative.

Les PRR sur les cellules épithéliales fournissent un système d'alarme externe. Dès que les antigènes microbiens ont franchi la barrière physico-chimique, ils entrent en contact avec les PRR épithéliaux, dont le plus important est actuellement la famille diversifiée de récepteurs de type Toll (TLR). La liaison de leurs ligands provoque l'activation de la cellule hôte via une voie de signalisation dépendante de MyD88 qui active un facteur de transcription nucléaire, le facteur nucléaire kappa B (NFkB), et entraîne la production de cytokines inflammatoires telles que l'interleukine 6 (IL-6), l'interféron gamma (IFN-g) ou facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-a). Par la suite, ceux-ci induisent la production de chimiokines, de molécules d'adhésion et d'AMP inductible.

II.2.4. L'épithélium conjonctival sécrète divers AMP : (48)

Le spectre des AMP dérivées de l'épithélium est distinct pour la cornée et la conjonctive mais se chevauche. L'épithélium conjonctival produit non seulement les b-défensines humaines hBD-1, 2, 3 et d'autres AMP tels que les peptides antimicrobiens exprimés par le foie (LEAP) 1 et 2 et la cathélicidine (LL-37) mais aussi la protéine inflammatoire macrophagique 3 alpha (MIP-3a) et thymosine bêta 4 (Tb-4). Certaines des SAP (SLAM associated protein) sont produites de manière constitutive, tandis que d'autres sont inductibles.

La hBD-2 est induite par des cytokines inflammatoires dans l'inflammation de la surface oculaire et par la présence de LPS bactérien, tandis que la hBD3 est induite par une infection et la LL-37 par une blessure épithéliale. Les AMP conjonctivales comme le LL-37 sont actifs contre les infections bactériennes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) et virales (Herpès simplex virus 1, adénovirus). Ils peuvent agir comme des facteurs multifonctionnels dans les voies de cicatrisation et de signalisation des plaies. Fait intéressant, l'activité antimicrobienne de certains de ces AMP (par exemple, hBD-1, hBD-2 et Tbeta-4) est presque complètement inhibée en présence de liquide lacrymal. Cela peut indiquer que toutes les AMP épithéliales ne sont pas produites pour agir en tant que facteurs de film lacrymal, mais jouent plutôt un rôle majeur pour la protection locale à l'intérieur de l'épithélium conjonctival lui-même.

II.2.5. Différents sous-types de lymphocytes se produisent dans la conjonctive :

(49)

Les lymphocytes conjonctivaux diffus sont principalement des lymphocytes T CD3 β (alors que les lymphocytes B CD20 β sont largement limités aux follicules lymphoïdes solitaires). Ils sont activés (CD45Ro β , CD25 β) et expriment l'antigène lymphocytaire muqueux humain (HML-1, intégrine α E β 7) qui justifie l'intégration de CALT dans le système immunitaire muqueux. Dans l'épithélium, prédominent les cellules CD8 β cytotoxiques / suppressives qui ont été proposées pour agir principalement en mode suppresseur et peuvent donc fournir une composante de la tolérance immunitaire à la surface oculaire.

II.2.6. Le système immunitaire sécrétoire: (50)

Des antigènes-récepteurs solubles spécifiques (immunoglobulines, Ig) produits par des lymphocytes B différenciés de la muqueuse locale (plasmocytes) et transportés à travers l'épithélium sus-jacent constituent le système immunitaire sécrétoire. Il s'agit d'un mécanisme majeur de défense muqueuse et est également présent dans la conjonctive. Les Ig muqueuses se composent principalement d'IgA polymère (μ) qui forme également l'Ig prédominante dans le film lacrymal, en plus de petites quantités de l'autre Ig polymère (IgM) et des traces d'IgG.

II.3. La cornée : (51,52)

II.3.1. Propriétés optiques :

II.3.1.1. Transmission de la lumière : (53)

Le taux de transmission de la lumière par la cornée augmente avec la longueur d'onde dans le spectre de la lumière visible (entre 400 nm pour la lumière violette et 750 nm pour la lumière rouge). Il est de 86 % à 400 nm et 94 % à 600 nm. À l'inverse, les radiations ultraviolettes sont fortement absorbées par la cornée. La transmission de la lumière à travers le stroma est favorisée par le fait que le diamètre des fibrilles et la distance interfibrilles sont plus petits que la longueur d'onde de la lumière.

II.3.1.2. Réfraction de la lumière :

Le pouvoir réfractif total de la cornée est donc de 43 D (48 – 5) en moyenne si l'on considère comme négligeable l'épaisseur cornéenne. L'importance de l'interface antérieure air–film lacrymal dans le pouvoir réfractif de l'œil explique que la régularité de l'épithélium soit essentielle à la qualité de la vision. Ainsi toute pathologie de l'épithélium cornéen central (œdème épithélial, kératite sèche, insuffisance limbique, ulcère, dystrophie) entraîne un retentissement visuel important

II.3.1.3. Réflexion de la lumière :

La cornée se comporte également comme un miroir convexe. Une source lumineuse placée à 50 cm de la cornée donne une première image réfléchie par la face antérieure de la cornée, située à 6–7 mm en arrière de celle-ci, et une deuxième image réfléchie par la face postérieure de la cornée, de plus petite taille que la première (images de Purkinje). La taille de l'image réfléchie (reflet cornéen) est fonction du rayon de courbure cornéen.

II.3.1.4. Transparence :

Le maintien de la transparence cornéenne implique que le stroma cornéen soit maintenu dans un état de déshydratation relative. L'épaisseur cornéenne normale est de l'ordre de 0,52 mm. Quand l'épaisseur cornéenne double, la cornée contient 87 % d'eau au lieu de 78 % à l'état normal. Si l'œdème cornéen entraîne une augmentation d'épaisseur de la cornée, il ne modifie pas le diamètre cornéen. Les transferts d'eau entre le stroma et l'humeur aqueuse sont fonction du gradient d'osmolarité entre les deux compartiments ainsi que de l'effet des glycosaminoglycanes du stroma. Le gradient d'activité ionique entraîne une pression hydrostatique permettant une diffusion d'eau du stroma vers la chambre antérieure. À l'inverse, la répulsion des molécules de glycosaminoglycanes chargées négativement crée un appel d'eau vers le stroma (pression de gonflement du stroma cornéen).

L'hydratation du stroma cornéen dépend de la pression intraoculaire (PIO), de la pression de gonflement du stroma (PG), des fonctions de barrière et de pompe de l'endothélium et de l'épithélium cornéen. La valeur normale de la pression de gonflement du stroma cornéen est de 50 à 60 mmHg. Expérimentalement, la pression d'imbibition du stroma (PI) est celle qu'il faut maintenir à l'intérieur de microcanules implantées dans le stroma et remplies de sérum physiologique pour empêcher tout flux liquidien vers le stroma. Elle est fonction de la pression intraoculaire et de la pression de gonflement du stroma : $PI = PIO - PG$. (54)

II.3.2. Propriétés mécaniques :

La cornée a une résistance mécanique à la pression très importante, supérieure à celle de la sclère. C'est une structure viscoélastique : le rapport entre élongation et contrainte n'est pas constant.

II.3.2.1. Contrôle physiologique des réactions inflammatoires au sein de la cornée

Le système immunitaire joue un rôle fondamental dans la protection des structures complexes et fragiles de la surface oculaire. Cornée et conjonctive constituent des muqueuses adjacentes, soumises aux mêmes stress mais caractérisées par des réponses immunologiques totalement différentes : autant la conjonctive est hyper réactive sur le mode immuno-inflammatoire, autant la cornée bénéficie d'un privilège immunitaire et d'une inhibition des réactions inflammatoires qui pourraient l'endommager.

Des processus physiologiques immunitaires permettent de limiter toute réaction inflammatoire au sein de la cornée. Le phénomène ACAID (Anterior Chamber Associated Immune Deviation) (55) est une réaction de tolérance induite par la présence d'alloantigènes dans la chambre antérieure de l'œil, avec inhibition de la réaction d'hypersensibilité retardée et de la réponse humorale dépendante du complément.

II.3.2.2. Inhibition de l'angiogenèse au sein de la cornée

La néovascularisation cornéenne apparaît dans de multiples circonstances pathologiques parmi lesquelles figurent le port de lentilles de contact, les infections, les inflammations, les traumatismes et les brûlures chimiques. Les vaisseaux anormaux se développent à partir des cellules endothéliales des capillaires des plexus péricornéens et envahissent le stroma et/ou l'épithélium en se dirigeant vers le site lésionnel. Comme dans d'autres tissus, inflammation et angiogenèse vont souvent de pair. De nombreux facteurs participent à la formation de néovaisseaux mais un rôle important est accordé aux chimiokines. Certaines d'entre elles, stromal derived factor-

1 (SDF-1) notamment, sont sécrétées sous l'effet de signaux pro-inflammatoires (IL1, TNF- α , bactéries et virus) et interviennent, en coopération avec d'autres facteurs, par

chimiotactisme et prolifération des cellules endothéliales vasculaires. SDF-1 et son récepteur CXCR4 ont été mis en évidence au niveau des kératocytes humains. (56)

De récents travaux ont en effet démontré l'existence d'un déséquilibre entre facteurs proangiogéniques comme le vascular endothelial growth factor (VEGF) ou le fibroblast growth factor basique (bFGF) et facteurs antiangiogéniques comme le pigment epithelium derived factor (PEDF) (57), très présent dans la cornée. Les métalloprotéinases peuvent intervenir dans la régulation de l'angiogenèse cornéenne avec certains effets inhibiteurs et d'autres potentialisateurs. Il existe, dans les cornées normales et pathologiques non vascularisées, une faible quantité de VEGF et CXCR4 tandis que PEDF est produit en quantité importante, ce qui inhibe vraisemblablement la formation de vaisseaux. Dans les cornées vascularisées et inflammatoires, la balance s'inverse avec une augmentation des facteurs proangiogéniques, VEGF et CXCR4, et une diminution du PEDF antiangiogénique. Ce déséquilibre provoque la multiplication et la migration des cellules endothéliales vasculaires et l'apparition de néovaisseaux.

II.3.2.3. Fonctions physiologiques de l'innervation cornéenne

❖ INNERVATION SENSITIVE :

La cornée est le tissu le plus richement innervé de l'organisme (300 à 600 fois plus de terminaisons nerveuses que dans la peau et 20 à 40 fois plus que dans la pulpe dentaire). La densité en terminaisons nerveuses diminue du centre vers la périphérie cornéenne. La plupart des récepteurs sont des nocicepteurs qui répondent à des stimuli mécaniques, thermiques, ou chimiques. Ces récepteurs appartiennent au système extralemniscal. Il existe trois types de récepteurs dans les neurones sensitifs cornéens: (58)

1. Nocicepteurs polymodaux :

Constituent 70 % des récepteurs cornéens et réagissent à des stimuli mécaniques, chimiques (substances exogènes et médiateurs de l'inflammation) et thermiques (température supérieure à 39 °C) .En cas de forte stimulation, leur activation se prolonge après l'arrêt du stimulus ce qui prolonge la sensation douloureuse à type de brûlure ; ils sont inhibés lorsque la température est inférieure à 20 °C et interviennent dans les sensations d'irritation présentes lors des processus de cicatrisation cornéenne.

2. Récepteurs mécano nociceptifs :

Constituent 20 % des récepteurs cornéens et déclenchent une sensation douloureuse après stimulation mécanique (comme par exemple le fait de toucher la cornée).

3. Récepteurs au froid :

Constituent 10 % des récepteurs cornéens et sont impliqués dans le réflexe de clignement spontané déclenché par le refroidissement lié à l'évaporation des larmes.

Le neurotransmetteur est l'acétylcholine. Le Diclofénac diminue la sensibilité cornéenne chez l'homme.

Le premier rôle de l'innervation cornéenne est de déclencher le réflexe cornéo-palpébral qui permet de protéger la cornée lors d'une agression et d'étaler le film lacrymal à la surface de la cornée. L'arc afférent de ce réflexe comporte trois neurones dont les corps cellulaires sont situés successivement dans le ganglion de Gasser, puis dans le noyau sensitif du V et enfin dans le thalamus. Le troisième neurone se projette sur le cortex pariétal. L'axone du deuxième neurone emprunte le Reil médian controlatéral pour rejoindre le thalamus. L'arc efférent du réflexe cornéo-palpébral passe par les motoneurones du nerf facial.

Le réflexe assure une fonction trophique sur l'épithélium et peut induire une inflammation neurogénique qui se manifeste par un myosis, une vasodilatation, une rupture de la barrière hémato-aqueuse et une augmentation de la pression intraoculaire. Les nerfs cornéens sensitifs assurent une fonction trophique sur l'épithélium par libération de neuropeptides (substance P, calcitonin gene related peptide (CGRP), cholécystokinine) au niveau des terminaisons nerveuses par excitation antidromique.

Il faut distinguer ce réflexe cornéo-palpébral du réflexe de clignement à la menace qui implique des fonctions supérieures. Les fibres du trijumeau se projettent au niveau central sur le thalamus controlatéral, sur le noyau facial et les noyaux oculomoteurs, sur la substance réticulée du tronc cérébral, sur le cortex pariétal (évaluation temporelle et spatiale de la douleur) et le cortex frontal (aspects affectifs et émotionnels de la douleur).

La sensibilité cornéenne peut être mesurée à l'aide de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet. La réponse subjective correspond au seuil auquel le patient sent la stimulation. La réponse objective correspond au seuil du réflexe cornéo-palpébral. Belmonte a développé un esthésiomètre à gaz, non contact, permettant d'explorer de façon sélective les différents types de récepteurs cornéens.

❖ INNERVATION SYMPATHIQUE ADREGENIQUE :

Elle se fait à partir du ganglion cervical supérieur homolatéral. Les fibres s'intègrent au nerf naso-ciliaire et aux nerfs ciliaires courts et longs. Les axones des nerfs sympathiques sont le plus souvent non myélinisés. Le neurotransmetteur des neurones sympathiques est l'acétylcholine, mais certains contiennent en plus de la sérotonine. La stimulation sympathique inhibe la cicatrisation épithéliale.

II.4. Les glandes de Meibomius :

Les glandes de Meibomius sont des glandes sébacées modifiées, holocrines, dont les acini déchargent la totalité de leur contenu au cours du processus de sécrétion. Leur produit sécrété (lipide meibomien ou meibum) est délivré dans un réservoir superficiel sur la peau du bord des paupières, situé juste en avant de la jonction cutanéomuqueuse, et est diffusé dans le film lacrymal pré-oculaire lors de chaque clignement des paupières.

Le meibum est le principal composant de la couche lipidique du film lacrymal. Il protège contre l'évaporation des larmes.

III.5. Les cellules immunitaires résidentes dans la surface oculaire :

(52,59,60)

III.5.1. Cellules immunitaires résidentes de la glande lacrymale :

La glande lacrymale est très riche en cellules immunitaires qui occupent l'espace interstitiel. Ces cellules incluent : des plasmocytes, des cellules B et T, des cellules dendritiques, des macrophages, des monocytes dérivés de la moelle osseuse, et des mastocytes (61) (Tableau 1)

III.5.2. Cellules immunitaires résidentes de la conjonctive :

III.5.2.1. Lymphocytes conjonctivaux :

Dans une étude des leucocytes résidents de la conjonctive humaine, Hingorani et al. ont observé que la population cellulaire prédominante était les cellules T (CD3+), dont 75 % étaient des cellules T mémoire ou stimulées (CD45Ro+), les cellules T CD8+ étaient plus fréquentes que les cellules T CD4+ dans l'épithélium. Les macrophages (CD68+) représentaient le deuxième type de leucocyte le plus fréquent de la conjonctive à la fois dans l'épithélium et dans le stroma, représentant avec les cellules

de Langerhans, les cellules exprimant l'antigène HLA DR. Les nombres exacts de leucocytes en général, et de lymphocytes en particulier, varient dans différentes études (49,62,63), mais les auteurs s'accordent à dire que les lymphocytes T dominant par rapport aux lymphocytes B, et aux plasmocytes, ceux qui produisent des IgAs étant de loin les plus nombreux par rapport à ceux produisant des IgMs.

Un récapitulatif des cellules immunitaires résidentes de la conjonctive se trouve dans le Tableau 2 (49,64,65,66) et de celles de la cornée dans le Tableau 3 (67,68,69)

Tableau 1 : Cellules immunitaires résidentes de la glande lacrymale normale chez l'homme.

Couche tissulaire	Plasmocytes	Cellules T	Phénotype des cellules T	Cellules B	Macr.	CD	CD ₄
Acineuse	53.9%	40.3%	Généralement, les cellules T	5.7%	0.01%	5.6%	+
Canalaire			Suppressives/cytotoxiques sont Prédominantes				+
Interstitium	++++						+
Follicules et Agrégats		En particulier Péri-canaux	Généralement, les cellules T helper sont prédominantes Cellules T activées 0.01%	++			
Remarques	Principalement IgA+ quelques IgG, M, D						

Tableau 2 : Cellules immunitaires résidentes de la conjonctive normale chez l'homme.

Couche tissulaire	Cellules T	Macr.	CL	PN	Cellules B	Plasmocytes	ç NK	Mastocytes
Epithélium	++++ Cellules T CD8+ >CD4+ CD8+/CD4+ = 3.3	+++	+	+	+/-			
Stroma	++++ Cellules T CD8+ ≈CD4+ CD4+/CD8+ = 1.3	+++			+/-	+	+	+
Remarque	Macr = macrophages ; CL = cellules de Langerhans ; PN = polynucléaires neutrophiles ; NK = cellules natural killer							

Tableau 3 : Cellules immunitaires résidentes de la cornée normale chez l'homme

Couche de la cornée	Type de cellule (phénotype)	Cornée périphérique (A)	Cornée centrale
Stroma de l'épithélium	Cellules de Langerhans (CD45+ ; CD11c+ ; CD11b (low) CMH II+ ; Langerine+)	++++	++
	CD dérivées de la moelle osseuse (CD45+ ; CD11c+ ; CD11b+ ; CD8α - ; CMH II+/- ; CD80/86 +/-)	++++	++
	CD non CL (CD11c+ ; Langerine+ ; CD11b+ ; CD103 (low))	+++	++
	Macrophages (CD45+ ; CD11b+ ; CD11c -)	+++	++
	Cellules précurseurs monocytiques (CD14+ CMHII- ; B7- ; CD40- ; GR1- ; CD3 -)	+++	+++
	PN tissulaires (CD45+ ; Ly6G+)	+	-
Remarque	CD : cellules dendritiques ; CL : cellules de Langerhans ; PN : polynucléaires neutrophiles. A : Incluant la région limbique		

III.5.2.2. Lymphocytes Th1 :

Les lymphocytes Th1 jouent un rôle dans la réponse immunitaire contre les pathogènes intracellulaires via leur interaction avec les macrophages principalement. Les lymphocytes Th1 produisent des cytokines qui activent les macrophages, stimulent la sécrétion d'immunoglobulines de type A et G par les lymphocytes B et orientent les réactions inflammatoires vers des mécanismes d'hypersensibilité de type retardée. La voie Th1 amplifie le pouvoir cytotoxique des macrophages et induit la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques CD8+.

Les principales cytokines intervenant dans les réactions de type Th1 sont l'IL-2, l'IL-12, l'IFN- γ et les TNF. Comme les lymphocytes NK et les lymphocytes cytotoxiques, les lymphocytes Th1 synthétisent l'IFN- γ qui, lors de l'activation des macrophages, augmente leur activité microbicide. Cette cytokine est impliquée dans une variété de fonctions immunitaires, dont le recrutement et la différenciation des cellules CD4+ naïves qui, une fois différenciées en Th1, elles vont aussi produire de l'IFN- γ et activer des NK et des lymphocytes cytotoxiques.

Les lymphocytes Th1 expriment préférentiellement à leur surface des récepteurs de chimiokines CXCR3 et CCR5, qui peuvent servir à leur détection, et le facteur de transcription T-bet, principal facteur de transcription régulant la différenciation de Th1 aussi exprimé par les lymphocytes Th17 (70). Ces lymphocytes sont pro-inflammatoires et peuvent être impliqués dans la pathogenèse et l'entretien de certaines maladies auto-immunes.

De nombreuses études montrent l'implication de la voie Th1 dans la sécheresse oculaire. Un taux élevé d'IFN- γ dans les larmes et la conjonctive est observé chez des patients atteints de sécheresse oculaire ainsi que dans des modèles murins(71,72) et ce taux est corrélé avec la sévérité de la maladie (73).

III.5.2.3. Lymphocytes Th2 :

Les lymphocytes Th2 jouent un rôle dans la défense contre les pathogènes extracellulaires et interviennent directement dans les réactions de défense antiparasitaire mais ils possèdent aussi un rôle dans les réactions d'allergie. La voie Th2 favorise le système immunitaire à médiation humorale via la stimulation de la prolifération des lymphocytes B. Elle induit également la commutation de classe des anticorps et l'augmentation de la production d'anticorps neutralisants. Les lymphocytes Th2 favorisent essentiellement le recrutement et la différenciation des mastocytes et des éosinophiles, ainsi que la production d'IgE.

Les cytokines qui interviennent dans ces réactions sont surtout les interleukines IL-3, 4, 5 et 13 et le GM-CSF. L'IL-4 est un facteur clé dans l'activation des Th2. L'IL-3 stimule les mastocytes, l'IL-5 favorise l'activation et la sécrétion d'immunoglobulines par les lymphocytes B ainsi que l'activation des éosinophiles (74).

Les Th2 interviennent ainsi directement dans les réactions d'allergie et de défense antiparasitaire. Or, les lymphocytes T « naïfs », avant d'être en contact avec l'antigène, ont un profil indifférencié, potentiellement aussi bien Th1 que Th2.

L'allergie oculaire, notamment dans le cas de la KCV, est l'exemple type d'inflammation oculaire de type Th2, au niveau des cytokines, des chimiokines, des récepteurs de chimiokines et des *toll-like receptors* ou TLR (75,76). Il existe classiquement une inhibition réciproque des deux systèmes Th1 et Th2 : l'IFN- γ produit par les lymphocytes Th1 bloque les réactions Th2 et réduit la sécrétion d'IgE.

À l'inverse, l'IL-10, sécrétée par les lymphocytes Th2, inhibe la synthèse d'IFN- γ , diminue la densité d'antigènes de classe II sur les cellules présentatrices et réduit ainsi la stimulation des Th1.

III.5.2.4. Lymphocytes Th17 :

Les lymphocytes Th17 sont impliqués dans la réponse précoce à de nombreux agents pathogènes extracellulaires, y compris les bactéries et les champignons, et ont été trouvés comme étant impliqués dans l'auto-immunité et l'inflammation des tissus.

Le TGF- β ainsi que l'IL-6, l'IL-21 et l'IL-23 sont impliqués dans la différenciation des lymphocytes auxiliaires naïfs (Th0) en lymphocytes Th17 (77). Les Th17 sont dotés d'une remarquable plasticité en se retransformant rapidement en Th1. Ils peuvent aussi être stabilisés par l'IL-23 qui leur confère des fonctions effectrices pathogéniques caractérisées par la production d'IL-17 et d'IFN- γ (78). Ils sécrètent de l'IL-17 (17a et 17f), qui induit la production de molécules pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, métalloprotéinases ou MMP), recrute les neutrophiles (79), notamment durant les réponses immunitaires contre les bactéries extracellulaires et les champignons, et peut participer à l'induction de maladies auto-immunes spécifiques d'organes. Les lymphocytes Th17 produisent également de l'IL-21 et de l'IL-22. L'IL-21 est un facteur stimulant de la différenciation en Th17 et sert ainsi de rétrocontrôle positif amplifiant la différenciation en Th17.

III.5.2.5. Lymphocytes Treg :

Les lymphocytes T régulateurs (T reg) sont, comme leur nom l'indique, des régulateurs des réponses immunitaires et interagissent avec les cellules T et les cellules présentatrices de l'antigène. Ils participent à la tolérance immunitaire via leur action immunosuppressive qui régule les lymphocytes T effecteurs. Il existe plusieurs types de lymphocytes T capables d'exercer une activité suppressive ou régulatrice mais les Treg CD4⁺CD25⁺ qui expriment le facteur de transcription FoxP3 (*forkhead box P3*) sont considérés comme des Treg à action suppressive (80). Elles sont essentielles pour la tolérance aux antigènes du soi possédant un récepteur TCR (*T cell*

receptor) spécifique des auto-antigènes ; ils régulent les réponses immunitaires, luttent contre l'auto-immunité (78) et jouent ainsi un rôle lors des rejets de greffe. Ce rôle est actuellement à l'étude dans les greffes de cornées allogéniques de souris où il a été montré qu'un traitement avec un anticorps monoclonal anti-CD40 ligand favorisait la présence de Treg au détriment de celle de lymphocytes inflammatoires Th1 (81).

III.5.2.6. Les leucocytes de la lamina propria conjonctivale: (52)

Des granulocytes neutrophiles sont régulièrement observés dans la conjonctive humaine normale. Ils représentent environ 5% des leucocytes et se produisent massivement dans le film lacrymal à œil fermé. En plus de leur capacité phagocytaire, ils sécrètent plusieurs facteurs solubles tels que des protéines antimicrobiennes (par exemple, la lactoferrine, les alpha-défensines et la cathélicidine) pour la destruction immédiate des microbes. En outre, ils sécrètent des protéases (par exemple, cathepsines, gélatinase et élastase neutrophile) qui conduisent à la digestion de la matrice extracellulaire afin de fournir un espace pour accueillir la pléthore de cellules nécessaires pour montrer une réponse inflammatoire efficace.

Les granulocytes éosinophiles ne seraient pas observés dans une conjonctive normale mais immigreraient lors d'une infection parasitaire. Ils produisent des chimiokines et des cytokines (par exemple, RANTES [CCL5], TGF- β , TNF- α) pour l'activation et le recrutement d'autres leucocytes, y compris les cellules T, comme on le trouve dans l'allergie oculaire.

Les mastocytes, en dehors de leur fonction physiologique potentielle, sont principalement connus pour leur activité inflammatoire au cours d'une maladie allergique à médiation IgE où ils libèrent une variété de médiateurs vasoactifs (par exemple, l'histamine et l'héparine) et les cytokines Th1 et Th2 (IL-4, IL-5, IL-6 et TNF- α) qui peuvent orchestrer une réponse inflammatoire.

III.5.2.7. Les plasmocytes conjonctivaux locaux :

La grande majorité des plasmocytes conjonctivaux produisent des IgA et par conséquent se colorent positivement en immunohistochimie. L'IgM, qui effectue la réponse immunitaire sécrétoire aiguë initiale, est rarement observée et indique donc que les cellules lymphoïdes diffuses conjonctivales physiologiques ne reflètent aucun type de réaction à une agression aiguë. La molécule de transport épithéliale (pIgR, représenté par son composant de sécrétion de domaine extracellulaire, SC) est fortement exprimée dans tout l'épithélium conjonctival humain. Après le transport, SC reste lié à pIgA qui, ensemble, constituent des IgA sécrétoires (SIgA).

SIgA est déposé sur la surface épithéliale et dans le film lacrymal et remplit diverses fonctions protectrices et anti-inflammatoires à la surface oculaire. Il contribue à la fixation d'antigènes spécifiques et à leur immobilisation et décharge. Il se lie aussi à la surface des microbes et des virus et limite ainsi leur liaison et leur entrée dans les tissus. Il se lie et neutralise ainsi les toxines bactériennes telles que les LPS. Les anticorps SIgA se produisent naturellement contre la flore oculaire commensale physiologique et sont induits par la présence de microbes pathologiques, tels que l'*Acanthamoeba* et le *Pseudomonas*.

L'IgA n'exerce non seulement des fonctions immunitaires à la surface oculaire luminale mais également localement à l'intérieur du tissu. L'IgA a une faible activité de liaison au complément et agit donc de manière anti-inflammatoire. Les antigènes liés sont opsonisés aux phagocytes, ce qui facilite l'absorption et la destruction des microbes. L'IgA peut se lier à des agents pathogènes qui ont déjà pénétré le tissu, y compris les particules virales intracellulaires. Pendant le transport vectoriel de pIgA vers la lumière, les agents pathogènes liés sont éliminés du tissu. Les antigènes liés aux IgA ont un effet anti-inflammatoire sur les réseaux de signalisation et la régulation immunitaire à l'intérieur du tissu par induction des cytokines tolérogènes TGF- β et IL-10 et en limitant l'activation des DC (cellules dendritiques).

III.5.2.7. Les VHE (veinules post-capillaires à paroi endothéliale haute) assurent l'immigration réglementée de cellules dérivées de la moelle osseuse dans le tissu:

Les cellules dérivées de la moelle osseuse qui peuplent la conjonctive arrivent toutes au niveau des VHE via la circulation sanguine. La plupart d'entre eux restent ici mais les lymphocytes, après avoir été amorcés, et les CD, après absorption d'antigène, peuvent également quitter le tissu via les lymphatiques. Bien que les lymphocytes puissent émigrer à travers les capillaires et veinules ordinaires, ils le font avec une plus grande efficacité via les VHE conjonctivaux via leurs molécules d'adhésion spécifiques aux tissus (molécules de repérage des lymphocytes) qui interagissent avec les adresses endothéliales vasculaires.

Les VHE se produisent en particulier dans les zones de lymphocytes T para-folliculaires des follicules lymphoïdes, mais ils se trouvent également dans le tissu effecteur lymphoïde diffus de la conjonctive. Les VHE conjonctivaux sont un composant normal du tissu lymphoïde et ils ont une ultrastructure caractéristique similaire à celle des autres organes muqueux.

III.5.2.8. Les macrophages conjonctivaux

Les macrophages peuvent exprimer des antigènes de classe II et, de façon modérée, la molécule CD1a, jouant ainsi un rôle dans la présentation d'antigènes. Les macrophages semblent être les principales cellules présentatrices d'antigène dans les blépharoconjunctivites expérimentales (82). Au niveau oculaire, les macrophages jouent un rôle dans le maintien et la poursuite des cascades inflammatoires conjonctivales. Des infiltrats de macrophages conjonctivaux sont retrouvés dans diverses affections conjonctivales aiguës ou chroniques comme la pemphigoïde oculaire cicatricielle ou lors de sécheresses oculaires induites après une réaction du greffon contre l'hôte (83). Une élévation de MIF (*macrophage migration inhibitory factor*) qui favorise l'infiltration de macrophages a été retrouvée dans les pemphigoïdes oculaires cicatricielles (84).

III.5.2.9. Le CALT (Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue) : (85)

❖ La distribution topographique du CALT est au bon endroit pour aider la surveillance immunitaire cornéenne:

Si la distribution du CALT est utilisée pour dessiner une carte topographique, il correspond à la position de la cornée lors de la fermeture de l'œil. Le CALT dans les régions tarso-orbitales de la conjonctive palpébrale est alors dans la bonne position pour soutenir la protection immunitaire de la cornée, elle-même largement dépourvue de cellules lymphoïdes et autres leucocytes. Le CALT peut agir pendant le clignotement comme un essuie-glace immunologique et pendant le sommeil comme un coussin immunologique qui recouvre la cornée. Il peut fournir à la cornée des peptides et protéines antibactériens innés et spécifiques, y compris SIgA, qui n'y sont pas produits. Cela concerne le réglage diurne habituel lorsque la conjonctive recouvre la cornée et la nettoie. Plus encore, CALT peut être pertinent pendant la nuit lorsque l'œil est fermé.

Ensuite, un niveau régulé à la hausse des facteurs pro-inflammatoires des cellules PNN est obtenu comme une approche temporaire afin de freiner la croissance des micro-organismes piégés qui bénéficient d'un environnement confortable sans perturbation.

❖ **Le CALT fait partie du tissu lymphoïde oculaire complet :**

La muqueuse conjonctivale est, du côté temporal et nasal, anatomiquement continue, à travers les canaux excréteurs lacrymaux, avec la glande lacrymale et à travers les canalicules lacrymaux avec le système de drainage lacrymal, respectivement. L'histologie montre clairement qu'un système immunitaire muqueux continu est également présent du tissu péri acinaire de la glande lacrymale à travers la conjonctive dans le système de drainage lacrymal, c'est-à-dire le long de la surface oculaire étendue. Ensemble, cela constitue un tissu lymphoïde oculaire (EALT) et le CALT en est la partie régionale à la surface oculaire proprement dite.

EALT est une unité anatomique et fonctionnelle indivisible et ses différentes parties se soutiennent mutuellement en fonction. L'EALT est en harmonie avec les autres parties du système immunitaire muqueux du corps, telles que le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) dans l'intestin ou le tissu lymphoïde associé aux bronches (BALT) dans les bronches. Par conséquent, les cellules effectrices amorcées d'EALT peuvent être distribuées par la recirculation régulée des lymphocytes dans le système immunitaire muqueux afin de repeupler les tissus muqueux de la surface oculaire et d'autres tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) et en retour, EALT partage des cellules effectrices d'autres organes.

CHAPITRE II : PRIVILEGE

IMMUNITAIRE OCULAIRE

I. Concept du privilège immunitaire : (86,87,88)

L'œil impose au système immunitaire des contraintes d'efficacité et d'innocuité particulièrement exigeantes et contradictoires. Il constitue avec ses annexes un compartiment muqueux de l'organisme de petite dimension, particulièrement exposé, mais apparemment peu vulnérable grâce à une multiplicité de moyens de défense : flore microbienne proche de celle de la peau ; clignement des paupières, flux continu du film lacrymal et composition complexe et variable de ce dernier qui doit être agressif à l'égard des microorganismes, mais protecteur et nutritif pour la cornée et de plus optiquement favorable ; et enfin tissu lymphoïde associé aux muqueuses caractérisé par la production abondante d'IgA et d'IgD et d'anticorps naturels.

C'est est un instrument d'optique prolongeant le système nerveux central; les vaisseaux doivent donc être absents de l'axe optique et toute inflammation comporte le risque d'être délétère. L'intégrité cornéenne est en effet un enjeu essentiel du dispositif de défense de la surface oculaire. Le privilège immunologique est un processus actif protégeant l'œil, organe vulnérable qui ne pourrait pas tolérer une inflammation intense sans perdre sa fonction.

Le statut de privilège immun permet d'expliquer l'homéostasie de la surface oculaire malgré un environnement antigénique chargé.

II. Mécanismes du privilège immunitaire de la surface oculaire :

Ce privilège est un état dans lequel, les mécanismes immuns inflammatoires innés et adaptatifs sont inhibés. Il résulte localement du contrôle étroit exercé sur les cellules lymphoïdes et les réactions immunitaires par l'exclusion moléculaire due aux deux principaux mécanismes :

II.1. Mécanismes passifs :

Les barrières hémato-oculaires, l'absence de drainage lymphatique, la présence de structures avasculaires et la sous expression des molécules de CMH I et II permettant l'exclusion des cellules (lymphocytes, monocytes, ...) et des facteurs (protéines plasmatiques, éléments du complément, ...) qui induisent la réponse immunitaire.

II.2. Mécanismes actifs :

II.2.1. Par réponse locale :

En créant un microenvironnement immunosuppresseurs impliquant les cellules résidentes de l'oeil et les molécules membranaires comme : le Fas ligand, le TRAIL TNF (related apoptosis-inducing ligand), le TGF β membranaire régulateur... etc, qui sont capables d'inhiber les lymphocytes T activées T CD4 + et T CD8 par contact intercellulaires et/ou par libération de facteurs solubles dans l'humeur aqueuse (HA) et le vitré et les induire en cellules T régulatrices (Treg) ou provoquer l'apoptose des cellules activées, amplifiant ainsi la régulation immunitaire dans les yeux .

II.2.2. Par réponse systémique :

Caractérisée par une diminution de l'hypersensibilité retardée, une facilitation de la production d'anticorps ne fixant pas le complément et la génération de cellules T régulatrices spécifiques d'antigènes. C'est un phénomène nommé déviation immunitaire associée à la chambre antérieure de l'œil : ACAID.

Il s'agit d'un processus actif comme en témoignent la présence de lymphocytes T cytotoxiques allo réactifs et la production d'allo anticorps circulants. Un phénomène T-dépendant et dominant, l'ACAID peut être induit par injection dans la chambre antérieure d'un antigène auquel l'individu est déjà immunisé. Le transforming growth factor- β (TGF- β) présent dans l'humeur aqueuse inhibe l'expression des peptides antigéniques sur les molécules de classe II, inhibe l'activation des lymphocytes T4 et

fait sécréter du TGF- β par les cellules présentatrices des antigènes (APC). Il agirait sur les APC présentes dans le segment antérieur, en grand nombre dans l'iris et le corps ciliaire. Celles-ci captent les alloantigènes, quittent la chambre antérieure par le canal de Schlemm, migrent par voie veineuse vers la rate où elles présentent les alloantigènes aux lymphocytes T dans un contexte préférentiel de classe I, sécrètent du TGF- β et induisent une différenciation préférentielle en lymphocytes Th2 suppresseurs (CD8+). La présence de l'antigène dans la chambre antérieure est nécessaire au maintien de l'ACAID.

D'autres cytokines telles que l'interleukine IL-4 et l'IL-10 participent également au mécanisme de l'ACAID, de même que l'hydrocortisone et la melanin stimulating hormone (MSH). L'expression constitutionnelle de la molécule Fas ligand par les cellules épithéliales et endothéliales cornéennes limite également les réactions immunitaires au sein de la cornée. La liaison entre la molécule Fas (exprimée par le lymphocyte) et Fas ligand (exprimé par la cellule cible) protège ces cellules de l'action des lymphocytes cytotoxiques alloréactifs en induisant une apoptose lymphocytaire lors du contact lymphocyte-cellule cible. L'apoptose liée à Fas jouerait également un rôle dans l'ACAID. En effet, l'ACAID vis-à-vis de splénocytes murins allogéniques n'est présent que si ces splénocytes expriment Fas et que les cellules de l'œil de la souris expriment Fas ligand. Le tumor necrosis factor- α (TNF- α) joue un rôle régulateur sur l'apoptose. En se liant à son récepteur de type 2, il augmente la sensibilité des lymphocytes à l'apoptose induite par la liaison Fas-Fas ligand.

CHAPITRE III : ALLERGIE ET INFLAMMATION OCULAIRE :

I. Les réactions d'hypersensibilité :

I.1. Généralités :

L'allergie et l'auto-immunité sont les causes profondes de deux troubles prévalents affectant respectivement l'œil : la sécheresse oculaire et l'allergie oculaire qui sont parfois intriqués (89). Les deux conditions impliquent une inflammation de la surface oculaire, c'est-à-dire de la cornée et de la conjonctive (figure 1). Les deux, dans leurs formes avancées, conduisent à des réponses dysfonctionnelles, telles que des écarts dans la production normale de larmes, une fonction de barrière compromise par le stress environnemental et la perte des processus homéostatiques immunitaires. Les deux sont essentiellement déclenchés par ce qui devrait être perçu par le système immunitaire comme des facteurs totalement inoffensifs, tels que les allergènes ou les protéines autologues. Néanmoins, l'immunopathologie des maladies auto-immunes par rapport aux maladies allergiques de la surface oculaire ne pourrait parfois être plus distincte. Cela inclut les différentes branches de l'immunité à l'origine de ces affections respectives, les populations de cellules effectrices qui endommagent les tissus de la surface oculaire et les milieux de cytokines impliqués dans les réponses. (60)

La cornée et la conjonctive sont des composants de la surface oculaire qui sont soumis à des dommages inflammatoires dans les maladies allergiques et auto-immunes. La surface oculaire est exposée à des facteurs environnementaux, notamment des allergènes et des agents pathogènes. Alors que les effecteurs immunitaires innés de la conjonctive jouent un rôle important dans l'initiation de réponse inflammatoire dans des conditions à la fois allergiques et auto-immunes, les effecteurs immunitaires adaptatifs sont impliqués dans le déclenchement de la pathologie de la maladie. Cependant, les médiateurs inflammatoires et les cellules

effectrices immunitaires dans les deux conditions sont distincts. Les cellules innées telles que les mastocytes, les éosinophiles et les cellules Th2 adaptatives sont des effecteurs immunitaires clés dans les maladies allergiques (59,90,91), tandis que les sous-ensembles d'effecteurs adaptatifs Th1 et Th17 jouent un rôle majeur dans les maladies auto-immunes, et pourtant, les deux types de maladies peuvent entraîner l'état inflammatoire de la kératoconjonctivite (41)

Dans la forme allergique de cette affection, les cytokines IL-4, IL-5 et IL-13 dérivées de Th2 contribuent aux changements pathologiques tandis que dans la condition auto-immune, l'IFN γ dérivé de Th1, le TNF α et l'IL-6 et l'IL-17 dérivés de Th17 ont été déterminés comme médiateurs inflammatoires. Alors que l'IgE est une immunoglobuline majeure associée aux maladies allergiques, les auto-anticorps détectés dans les maladies auto-immunes appartiennent principalement à la classe IgG des immunoglobulines (41,92).

Les modèles animaux ont contribué de manière significative à notre compréhension actuelle de l'immunopathologie sous-jacente de la kératoconjonctivite allergique et auto-immune. La pathologie allergique dans les modèles murins est induite par une immunisation suivie d'une sensibilisation. En particulier, une modification récente introduite dans ce système expérimental a permis d'examiner en détail un rôle encore peu clair des cellules présentatrices d'Ag telles que les CD dans l'immunopathologie de la conjonctivite allergique. Sur la base de cette modification, un rôle clé pour un récepteur de chimiokine CCR7 exprimé par les CD a été identifié dans l'induction de la conjonctivite allergique.

Dans le cas de la kératoconjonctivite auto-immune, le seul modèle animal disponible actuellement comprend des souris qui développent spontanément la maladie avec une ressemblance frappante avec les aspects cliniques et pathologiques de la maladie chez l'homme. La caractérisation détaillée de la pathologie oculaire dans ce modèle murin nous aide à comprendre le développement progressif de la maladie chronique avec l'âge ainsi que les mécanismes immunologiques sous-jacents.

De nombreux mécanismes impliqués dans l'initiation des maladies allergiques et auto-immunes restent inconnus, de sorte que les traitements actuels tentent d'opposer les symptômes. Une telle approche rencontre un succès limité en raison de multiples médiateurs inflammatoires qui ciblent diverses populations cellulaires dans des tissus complexes tels que la cornée et la conjonctive. Pour développer des approches thérapeutiques efficaces à l'avenir, une meilleure compréhension des mécanismes immunopathologiques sous-jacents à ces maladies est impérative.

Les phénomènes oculaires allergiques sont très fréquents au sein de la population et sont parfois difficiles à traiter car les allergènes en cause se retrouvent dans l'environnement des patients. Des formes graves comme les conjonctivites vernoales retentissent sur la qualité de vie des sujets atteints.

❖ **La classification de Gell et Coombs :**

L'hypersensibilité définit l'état d'un individu qui, sensibilisé à une substance étrangère (le plus souvent de nature protéique), réagit de façon exagérée à toute nouvelle confrontation avec cette substance mettant en jeu les lymphocytes B et T provoquant ainsi des lésions tissulaires. (93)

La classification de Gell et Coombs (1975) répartit l'hypersensibilité en quatre types (I, II, III et IV) (figure 12), selon la forme d'action et le temps de réponse. Ceux-ci sont rarement individualisés et ne se développent pas séparément l'un de l'autre.

Les trois premiers sont médiés par des anticorps, le quatrième par les cellules T et les macrophages (94). A l'heure actuelle, la classification de ces deux immunologistes anglais sert toujours de référence, bien que la réalité soit plus complexe qu'elle ne le paraissait à leur époque.

1. Hypersensibilité de type I ou hypersensibilité immédiate :

Médiée par les anticorps IgE, l'allergène se fixe sur les mastocytes, ce qui entraîne leur dégranulation avec libération d'amines vaso-actives (histamine, ...). Une réaction souvent violente se produit très peu de temps après le contact avec l'allergène. Elle est rencontrée dans la conjonctivite du rhume des foins et la kératoconjonctivite atopique.

2. Hypersensibilité de type II ou hypersensibilité cytotoxique :

Médiée par les anticorps de type IgG ou IgM qui fixent le complément et détruisent les cellules présentant des antigènes particuliers, comme dans la pemphigoïde oculaire cicatricielle.

3. Hypersensibilité de type III ou hypersensibilité semi-retardée :

Médiée par les complexes immuns, des agglomérats d'antigènes et d'anticorps, ce qui va altérer la paroi des vaisseaux et favoriser les lésions tissulaires. La fixation sur les plaquettes va donner des agrégations et des thrombi. Des pathologies en découlent, la maladie de Behçet par exemple.

4. Hypersensibilité de type IV ou hypersensibilité retardée :

Hypersensibilité à médiation cellulaires, ce sont des réactions granulomateuses qui demandent plusieurs semaines pour se développer, grâce à la mémoire des lymphocytes T (kératite disciforme herpétique, tuberculose, sarcoïdose ou maladie de Wegener). Elle se caractérise aussi par le délai de 24 à 72 heures nécessaire à l'apparition des manifestations après la réintroduction de l'antigène : d'où le nom d'hypersensibilité retardée.

5. Hypersensibilité de type V ou hypersensibilité stimulante :

Où on assiste à l'activation de cellules des organes par des anticorps, comme dans la maladie de Basedow (activation des récepteurs à la TSH).

Ces différents types de réaction peuvent se voir au niveau de la cornée, de la conjonctive, des annexes ou des tissus oculaires. Les réactions d'allergies oculaires sont principalement de type I, avec des lésions surtout cornéennes et conjonctivales.

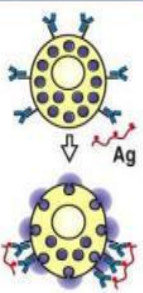
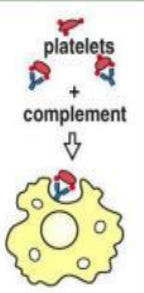
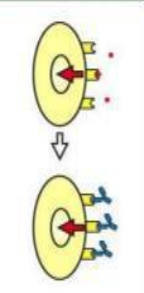
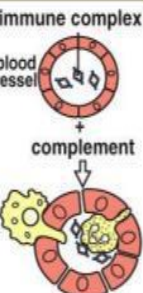
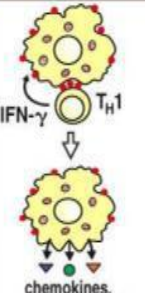
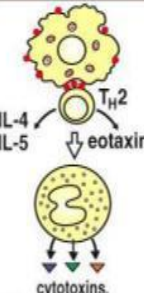
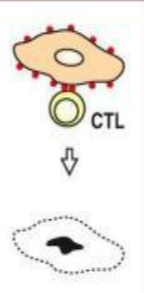
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Figure 12-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Figure 12 : Classification des hypersensibilités selon Gell et Coombs

I.2. Physiopathologie :

I.2.1. Etats d'hypersensibilité: Caractéristiques communes

1. Phase de sensibilisation: Premier contact avec l'antigène/allergène: cette phase est parfois occulte et caractérisée par le déclenchement d'une réponse immunitaire spécifique.
2. Phase de déclenchement: Contacts ultérieurs avec l'allergène/Ag : c'est une réaction qui résulte de l'interaction Ag/Ac ou de l'activation des lymphocytes T spécifiques.

On distingue quatre grands types, les types I à III sont liés aux anticorps alors que la réaction de type IV est cellulaire.

I.2.1.1. Hypersensibilité type I : (95)(Figure 13)

C'est le type le plus fréquent et le plus important du point de vue clinique, le phénomène d'hypersensibilité de type 1 se déroule en 2 étapes :

1. Une Phase de sensibilisation :

Elle débute lors du premier contact avec l'allergène. Celui-ci va être pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et présenté aux lymphocytes T CD4+ au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Ces derniers vont se différencier en lymphocytes capables d'engendrer une réponse immunitaire de type Th2. Les lymphocytes Th2 synthétisent des interleukines principalement IL-4, IL-10 et IL-13, qui provoquent la synthèse d'IgE spécifiques de l'allergène par les lymphocytes B. Ces IgEs vont se fixer par leur fragment constant aux mastocytes et aux polynucléaires basophiles par leur récepteur de haute affinité FcεRI et aux macrophages, aux polynucléaires éosinophiles, aux lymphocytes B et aux plaquettes par leur récepteur de basse affinité FcεRII = CD23.

2. Une Phase effectrice :

Elle débute lors du deuxième contact avec l'allergène qui va ponter les IgE préformées fixées se trouvant à la surface des mastocytes et polynucléaires basophiles. Ce pontage provoque :

Une dégranulation avec libération d'histamine, d'héparine, d'enzymes protéolytiques (tryptase, β -glucosaminidase ...), de facteurs chimiotactiques (ECF-A ...) ...

La synthèse de médiateurs dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines, thromboxane, leucotriènes (LT)) et du PAF (facteur d'activation des plaquettes)

La production de cytokines : IL-4, IL-6, TNF- α

Les monocytes/macrophages, les polynucléaires éosinophiles et les plaquettes interviennent dans un 2ème temps essentiellement par l'intermédiaire des mêmes médiateurs. Ils participent majoritairement à la phase semi-retardée (\approx 6ème heure) de l'hypersensibilité immédiate.

Des anticorps autres que les IgEs peuvent s'avérer pathogènes de deux manières:

Les anticorps dirigés contre les antigènes cellulaires ou tissulaires peuvent léser ces cellules ou ces tissus ou altérer leurs fonctions : **HS II**

Les anticorps sont dirigés contre des antigènes solubles et former des complexes qui peuvent se déposer dans les vaisseaux sanguins de différents tissus : **HS III**

Hypersensibilité Immédiate (Type I)

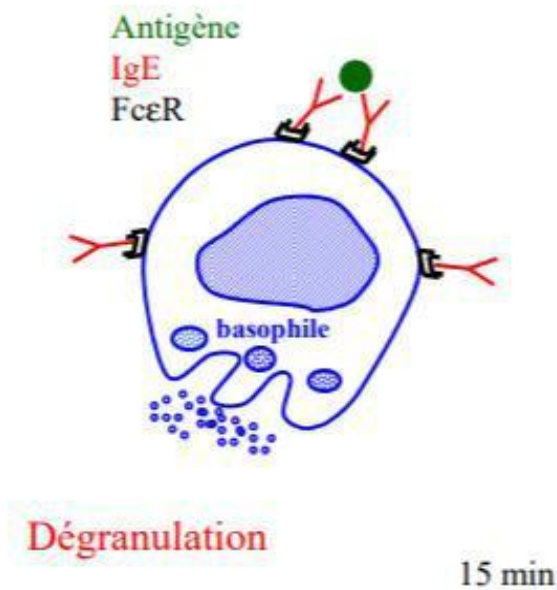


Figure 13 : Mécanisme et effecteurs de l'hypersensibilité immédiate (Type I) (95)

I.2.1.2. Hypersensibilité type II : (96) (Figure 14)

L'hypersensibilité de type II est principalement médiée par les anticorps de la classe IgM ou IgG et le complément. Les phagocytes et les cellules Killer peuvent également jouer un rôle.

Les anticorps impliqués sont dirigés contre un antigène naturel ou exogène fixé à la surface d'une cellule ou d'un tissu: la liaison de cet anticorps entraîne la lyse cellulaire par activation du système du complément ou par opsonisation par exemple une cytopénie par lyse d'Ag des cellules sanguines. D'autres catégories d'anticorps seraient dirigées plutôt contre des récepteurs membranaires entraînant un effet agoniste ou antagoniste par des anticorps anti récepteurs.

Dans ces réactions immunes, les anticorps sont libres dans le sérum alors que l'antigène est fixé à la surface de certaines cellules ou c'est un composant de la membrane cellulaire elle-même. Quand les anticorps réagissent avec l'antigène, il se produit :

1. Une lyse par le complément :

Les Anticorps d'isotype IgM, IgG1 et IgG3 activent le complément par voie classique jusqu'à formation du complexe d'attaque membranaire provoquant une lyse cellulaire où il se produit une opsonisation par c3b et c3bi et phagocytose par les macrophages.

2. ADCC:

Les cellules de l'hôte recouvertes d'anticorps (IgG1 et IgG3) seront phagocytées via le Rfc (PNN, NK). Quand la cible cellulaire est de très grande taille (membranes basale), les neutrophiles libèrent le contenu de leurs lysosomes dans le milieu extracellulaire endommageant les cellules avoisinantes.

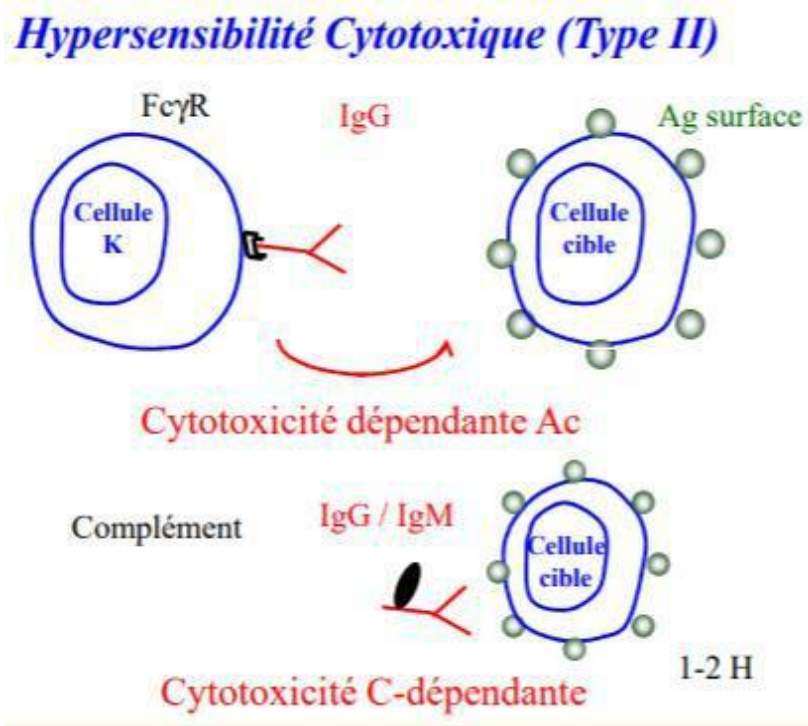


Figure 14 : Mécanisme et effecteurs de l'hypersensibilité cytotoxique (Type II)(96)

I.2.1.3. Hypersensibilité type III : (97) (Figure 15)

La réaction peut débuter 3 – 10 heures après l'exposition à l'antigène (comme dans la réaction d'Arthus). Elle résulte du dépôt local ou généralisé de complexes immuns impliquant surtout des immunoglobulines de la classe IgG mais l'IgM peut aussi être impliquée. Le système complémentaire est activé quand ces anticorps réagissent avec des antigènes pour produire un complexe antigène anticorps. Cette activation du complément entraîne une accumulation de polynucléaires et une libération d'histamine et aboutit à des lésions tissulaires.

Les complexes immuns Ac/Ag ainsi déposés entraînent une activation du complément (voie classique) avec formation du complexe d'attaque membranaire et lyse de la cellule.

Certains facteurs du complément sont des anaphylatoxines :

- C3a, C4a, C5a: dégranulation des mastocytes et augmentation de la perméabilité vasculaire.
- C3a, C5a : chimiotactisme des neutrophiles.

Formation de lésions tissulaires par exocytose d'enzymes des polynucléaires neutrophiles ainsi recrutés.

Hypersensibilité à Complexes Immuns (Type III)

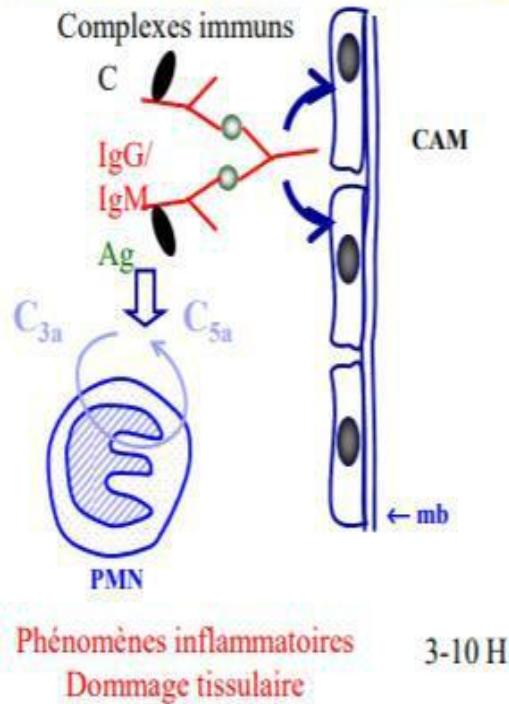


Figure 15 : Mécanisme et effecteurs de l'hypersensibilité semi-retardée (Type III) (97)

I.2.1.4. Hypersensibilité type IV : (98) (Figures 16, 17)

Elle se différencie des trois autres, en ce sens qu'elle n'est pas produite par des anticorps mais par des cellules immunocompétentes, les lymphocytes. Elle se caractérise aussi par le délai de 24 à 72 heures nécessaire à l'apparition des manifestations après la réintroduction de l'antigène : d'où le nom d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire.

Les mécanismes des lésions tissulaires dans l'hypersensibilité retardée mettent en jeu des lymphocytes T et des monocytes et/ou macrophages. Les cellules T cytotoxiques (Tc) causent des dommages directs, tandis que les cellules T helper (Th1) sécrètent des cytokines qui activent les cellules T cytotoxiques, recrutent et activent les monocytes et les macrophages provoquant les lésions. Ces lésions contiennent principalement des monocytes et quelques cellules T.

1. Phase de reconnaissance :

La reconnaissance de l'antigène est effectuée par le lymphocyte TH dans le contexte CMH classe II. Le macrophage par l'intermédiaire de l'interleukine-1 initie l'activation du lymphocyte.

2. Phase d'activation des lymphocytes T :

Elle se traduit par la prolifération et la libération de cytokines :

- L'interleukine-2 : rôle autocrine et synthèse d'autres cytokines.
- Facteurs actifs sur les cellules endothéliales : TNF, IFN γ , IL-4 qui potentialisent l'expression de molécules d'adhésion et la libération de facteurs chimiotactiques (IL-8, MCP-1)
- Facteurs chimiotactiques et inhibiteurs de la migration des PN et monocytes permettant d'augmenter la perméabilité vasculaire, la margination des leucocytes, leur extravasation et l'inhibition de leur migration.

3. Phase d'activation du macrophage :

C'est une phase résolutive secondaire à L'IFN γ à activité microbicide provoquant dommages, réorganisation tissulaire, fièvre et inflammation (IL-1, IL-6, TNF). Dans les formes chroniques : formation du granulome immunologique contenant des cellules géantes par transformation épithélioïde des lymphocytes.

Hypersensibilité Retardée (Type IV)

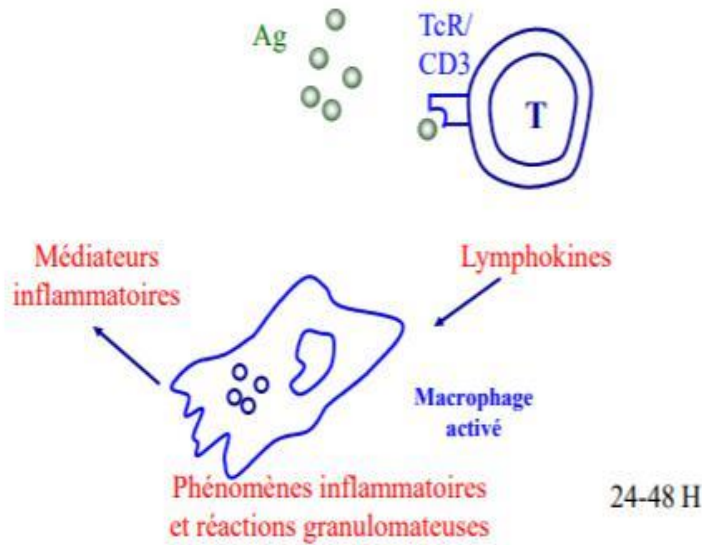


Figure 16 : Mécanisme de l'hypersensibilité retardée (Type IV) (98)

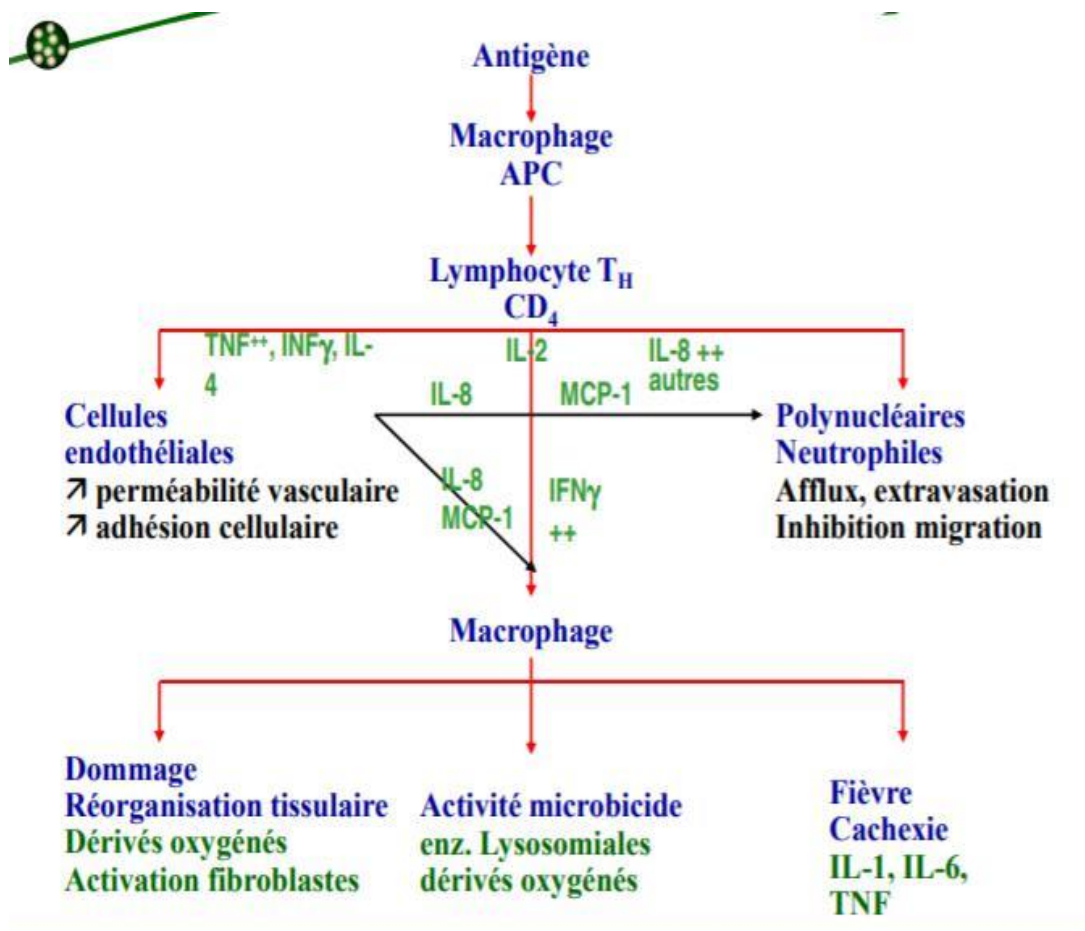


Figure 17 : Effecteurs de l'hypersensibilité retardée (Type IV) (99)

II. Allergie oculaire :

II.1. Définitions :

L'allergie traduit une réaction pathologique et excessive du système immunitaire à l'encontre d'un allergène.

L'atopie correspond à la prédisposition génétique d'un organisme à développer un asthme, une rhinite allergique, une allergie alimentaire, une allergie médicamenteuse, une allergie aux venins d'hyménoptères ou un eczéma atopique. Dans le cas des allergies touchant la sphère respiratoire, cela se traduit par une production persistante d'anticorps spécifiques, de type immunoglobulines E (IgE), dirigés contre des protéines normalement inoffensives et ubiquitaires. Il s'agit d'un syndrome multigénique, mettant en cause des gènes différents selon les individus et les groupes ethniques.

Un antigène est une substance immunogène, c'est-à-dire capable d'induire une réponse immunologique spécifique après sa reconnaissance par les cellules de l'immunité spécifique. Il peut s'agir d'une réponse de tolérance ou d'une réponse effectrice d'élimination. Les antigènes sont des polypeptides ou des glycoprotéines. En réalité, seules certaines parties de l'antigène sont reconnues par le système immunitaire : ce sont les épitopes, les régions immunologiquement actives de l'antigène. Elles peuvent être situées à la surface de la molécule antigénique (épitope de surface) ou cachées au sein de celle-ci (épitope cryptique).

L'allergie croisée : certains allergènes présentent des similitudes au niveau de leurs régions immunologiquement actives, les épitopes. Ainsi, un sujet sensibilisé à un allergène donné pourra présenter une réaction allergique

lorsqu'il est exposé à un autre allergène présentant un épitope commun. Il en est de même en cas de conformation antigénique similaire. C'est ce qui est appelé allergie croisée. En effet, il existe par exemple des épitopes communs entre certains pollens d'arbres et certains aliments (bouleau et pomme) ou encore entre certains phanères d'animaux et les acariens.

II.2. Classification et terminologie

La terminologie de l'allergie oculaire est basée soit sur des signes et des symptômes cliniques, soit sur la physiopathologie, selon les différents mécanismes d'hypersensibilité selon la classification de Gell et Coombs. En 2001, L'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) a présenté une terminologie réactualisée qui propose une distinction entre réactions d'hypersensibilité allergique et hypersensibilité non allergiques. Les maladies allergiques sont ensuite réparties selon leur mécanisme d'hypersensibilité IgE médiée et d'hypersensibilité non IgE médiée (100). Cette proposition a été validée par la Commission de révision de la terminologie de l'Organisation mondiale de l'allergie (WAO). Nous proposons une nouvelle classification pour les affections allergiques oculaires (Figure 18).

Si une hypersensibilité allergique est suspectée, l'identification des mécanismes immunologiques est justifiée et on peut éventuellement envisager un traitement immuno-modulateur. En revanche, en présence d'une hypersensibilité oculaire de mécanisme non allergique, différentes stratégies thérapeutiques doivent être envisagées.

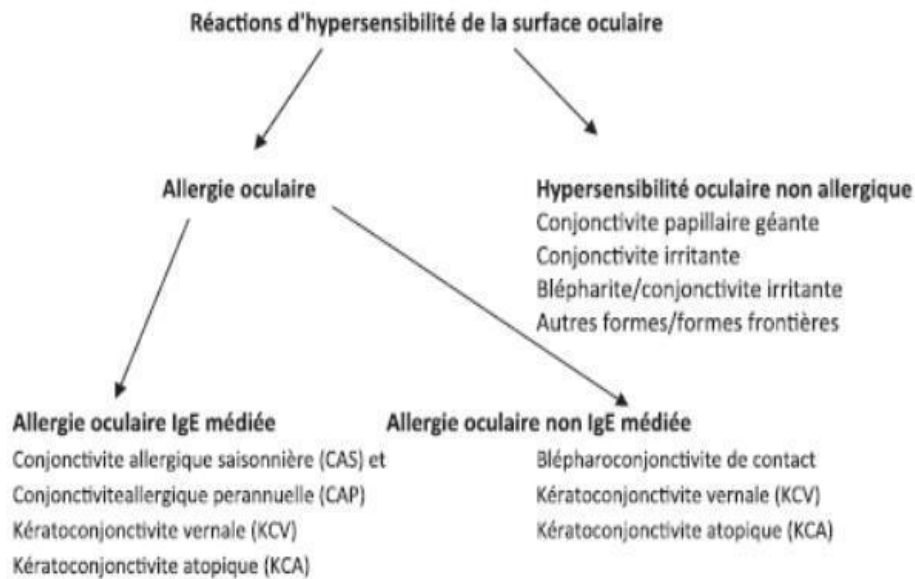


Figure 18 : Classification basée sur la physiopathologie de l'hypersensibilité proposée par la Task Force.

III. Immuno-physiopathologie de l'allergie oculaire (60,90,92)

III.1. L'allergie oculaire IgE médiée : conjonctivite allergique saisonnière et conjonctivite allergique perannuelle

L'activation mastocytaire spécifique de la conjonctive IgE médiée induit une réaction allergique conjonctivale immédiate. Celle-ci dure 20 à 30 minutes, comme le démontre le test de provocation conjonctival (TPC) allergénique (101), elle est caractérisée par des niveaux élevés d'histamine, de tryptase, de prostaglandines et de leucotriènes dans les larmes (102). Les mastocytes conjonctivaux libèrent l'IL-4 qui joue un rôle clé dans l'allergie, en favorisant la croissance des cellules T, la différenciation des cellules Th2 et la production d'IgE (103). La réaction allergique conjonctivale retardée, caractérisée par l'infiltration de cellules inflammatoires, intervient quelques heures après la première activation mastocytaire et la libération de molécules d'adhésion (104). Les mastocytes activés libèrent aussi plusieurs cytokines qui stimulent les cellules et les fibroblastes épithéliaux, pour produire des cytokines

pro-inflammatoires et des chemokines (105) entraînant une inflammation conjonctivale persistante.

III.2. Les allergies oculaires IgE médiées ou non : kératoconjonctivite vernale et kératoconjonctivite atopique

La kératoconjonctivite vernale est une forme d'allergie oculaire sévère et persistante, caractérisée par une infiltration massive de cellules T, de macrophages, de neutrophiles et surtout d'éosinophiles. Elle peut être considérée comme une réaction retardée sévère et persistante (106). On ne sait pas pourquoi l'incidence varie avec l'âge et la localisation géographique. Un nombre élevé de cellules CD4+ Th2, l'expression accrue de molécules « costimulatoires » des lymphocytes T, de multiples cytokines et chemokines ont été décrites dans la KCV. Ils agissent en concomitance pour induire la production locale d'IgE (107) dans la pathogenèse de l'implication cornéenne et le remodelage des tissus (3,108). L'activation directe des cellules T spécifiques des allergènes par les antigènes ou l'activation directe de cellules dendritiques constituent des alternatives à l'initiation d'une réaction sans preuve de sensibilisation IgE (109). En fait, les IgEs spécifiques ne sont identifiées que chez 50 % des patients (110), ce qui valide l'idée qu'il existe des voies d'activation non médiées par les IgEs.

La kératoconjonctivite atopique est la manifestation oculaire de la dermatite atopique. Bien que 45 % des patients n'aient pas de sensibilisation spécifique, on trouve souvent un taux élevé d'IgE sérique et de poly sensibilisation dans les KCA (111). Des taux élevés de cytokines et de nombreuses chemokines ont été détectées dans les larmes. Ce qui suggère qu'il est possible que des réponses Th1 et Th2 soient activées en même temps (112,113). La kératoconjonctivite atopique est associée à des altérations qualitatives et quantitatives de la composante muqueuse du film lacrymal, entraînant des sécrétions muqueuses, des altérations épithéliales, des signes et des

symptômes de l'œil sec, ainsi qu'une mauvaise stabilité du film lacrymal (114).

III.3. Allergie oculaire non IgE médiée : blépharoconjonctivite de contact

La blépharoconjonctivite de contact est liée à une réaction retardée d'hypersensibilité de contact médiée par les lymphocytes T, en réaction aux haptènes (antigènes incomplets), qui ne deviennent immunogènes que lorsqu'ils se lient à une protéine tissulaire (115).

III.4. Hypersensibilité oculaire non allergique : conjonctivite gigantométopapillaire

La conjonctivite gigantométopapillaire est déclenchée par deux facteurs: un stimulus mécanique répété et une réponse inflammatoire conjonctivale anormale. Le microtraumatisme de la conjonctive peut être causé par tous types de lentilles de contact. La conception de la lentille, la composition du polymère, le temps de port des lentilles et les caractéristiques d'adaptation influencent le développement de la conjonctivite gigantométopapillaire (CGP). L'irritation mécanique peut stimuler le recrutement de cellules dendritiques et augmenter potentiellement la présentation d'antigènes et la réponse immunitaire (116). Récemment, un rôle clé dans l'allergie oculaire, à la fois aiguë et chronique, pour ces cellules dendritiques (CD) a été reconnu.

IV. Etiologies de l'allergie oculaire (117)

IV.1. Les allergènes saisonniers : les pollens

Ils correspondent aux gamétophytes mâles des plantes permettant la reproduction des végétaux. Ils sont de taille variable, de 10 à 150 microns, et de forme ovale à ronde. Ils sont transportés aisément par le vent, ce qui permet leur dissémination. Ils constituent des pneumallergènes très courants. La pollinisation dépend des conditions climatiques et des aires géographiques, par exemple, dans le

sud de la France, la pollinisation est plus précoce que dans le Nord d'environ un mois. Des relevés de pollinisation selon les régions sont établis annuellement et constituent un « calendrier pollinique ».

On distingue classiquement trois grandes saisons polliniques (118,119), la première est celle des *pollens d'arbres* : cyprès, genévriers, bouleaux, aulnes, noisetiers, platanes, puis arrive la grande saison des *pollens de graminées* en été : fourragères (la phléole, le dactyle, l'ivraie, la fétuque et l'houlque laineuse) et céréalières et ensuite la saison des *herbacées* : les composées comme l'ambroisie, les urticacées comme la pariétaire, et d'autres plantes comme l'armoise, le plantain... Certaines plantes sont capables de polliniser plusieurs fois au cours d'une même saison pollinique.

Les pollens sont responsables de symptômes multiples, témoignant de l'atteinte de différentes sphères : ORL, ophtalmique et bronchique.

IV.2. Les allergènes perannuels ou domestiques

Ils sont présents toute l'année dans l'environnement domestique. Il s'agit des acariens, des moisissures, des phanères d'animaux (essentiellement le chat puis le chien), d'allergènes de plantes décoratives (*Ficus benjamina* par exemple) et d'allergènes de blattes (comme *Blatella germanica*).

Les acariens sont les pneumallergènes les plus fréquents. Ces sont des arthropodes microscopiques et sont responsables de crises d'asthme et de symptômes de rhinite allergique perannuelle. Ceux le plus souvent en cause sont *Dermatophagoïdes pteronyssinus* et *Dermatophagoïdes farinae*. La chambre à coucher (matelas, draps, moquette...) constitue leur niche écologique préférentielle : ils y trouvent de la nourriture (les squames humaines), une température optimale (25°C) et une humidité relative élevée (70%). Les allergènes majeurs des acariens sont contenus

dans leurs particules fécales.

IV.3. Les nouveaux allergènes

De nouvelles espèces végétales et animales sont délocalisées de leurs zones géographiques habituelles. C'est le cas des nouveaux animaux de compagnie et de certaines espèces végétales (120,121,122). On assiste ainsi depuis plusieurs années à des modifications de l'environnement urbain avec l'implantation de cyprès et de thuyas pour clôturer les maisons ou encore l'utilisation de bouleaux pour des raisons esthétiques dans des jardins privés ou publics, jusqu'à plus récemment l'importation d'oliviers. Il s'agit d'une réelle migration d'allergènes (119) , que certains assimilent à une « pollution verte » et dont le développement est favorisé par les modifications climatiques.

CHAPITRE IV : ASPECTS

CLINIQUES DE L'ALLERGIE

OCULAIRE

Après avoir étudié les caractéristiques épidémiologiques de l'allergie oculaire, ses comorbidités et ses étiologies, nous allons aborder les éléments du diagnostic positif.

I. Les données cliniques :

I.1. L'interrogatoire :

C'est un temps capital de la prise en charge des conjonctivites allergiques. Cet interrogatoire doit être méthodique et approfondi. Il concerne le patient, sa famille et son entourage. Dans un premier temps, l'interrogatoire porte sur la recherche de manifestations allergiques, oculaires ou autres, déjà identifiées chez le patient ou ses apparentés. Les signes et symptômes sont à faire préciser. L'évolution des manifestations est aussi à rechercher : date et mode d'apparition, ancienneté des signes et symptômes, caractère récidivant ou chronique des manifestations et l'efficacité des traitements. Il faut aussi insister sur la recherche d'un caractère cyclique et sur le mode de survenue des manifestations (lieu, climat, saison, activité, etc...).

I.2. Les signes fonctionnels :

Les manifestations oculaires sont fréquentes, pouvant toucher jusqu'à 45 % des patients (119,123,124,125). Elles sont généralement perçues comme gênantes. Certains orientant vers une manifestation allergique seront à rechercher en priorité comme le prurit, la rougeur et le chémosis, d'autres moins spécifiques d'allergie comme la sensation de brûlures oculaires, de corps étranger, d'œil sec, ou de larmoiement, témoignent de l'irritation oculaire. Cependant des manifestations comme la photophobie, le blépharospasme, le flou visuel, la baisse d'acuité visuelle et la difficulté d'ouverture des yeux au réveil sont déjà des marqueurs de sévérité de l'atteinte oculaire

Il faut aussi rechercher des manifestations extra-oculaires comme une rhinorrhée aqueuse, des éternuements en salves, une obstruction nasale, un prurit nasal et/ou pharyngé, une hyposmie ou une anosmie, une sinusite maxillaire ou frontale (119) et des signes bronchiques, dont la recherche d'hyperréactivité bronchique doit être systématique, se manifestant par une toux nocturne ou à l'effort assimilée à un équivalent d'asthme, des sifflements bronchiques expiratoires, une sensation d'oppression thoracique, voire de réelles crises d'asthme avec dyspnée expiratoire sifflante.

I.3. L'examen clinique :

L'examen clinique chez le sujet allergique comporte un examen général, ophtalmologique et ORL.

I.3.1. Examen général :

Il recherche des signes d'atopie tel que le « salut de l'allergique » où le patient se frotte fréquemment le nez, un prurit ORL, une urticaire, un eczéma, une sécheresse cutanée...etc

I.3.2. Examen ophtalmologique :

Il faut rechercher à l'inspection la présence d'un pseudo ptosis, d'une hyperhémie conjonctivale, d'un eczéma palpébrale ...etc, puis par la suite un examen à la lampe à fente sans préparation pour la recherche par exemple de papille tarsale ou limbique, un examen à la lampe à fente avec préparation à la fluorescéine et à la lumière bleu cobalt pour mettre en évidence un ulcère ou une kératite ponctuée superficielle. En dernier il faut examiner le film lacrymal par test de Schirmer et/ou BUT (Tear film break up time).

I.3.4. Examen ORL :

Cet examen recherche essentiellement la présence d'une anomalie anatomique comme une déviation septale ou une hypertrophie des cornets, la présence de polypes ou d'un écoulement purulent qui est plus en faveur d'une origine infectieuse.

Les éléments ainsi recueillis à l'interrogatoire, associés aux signes d'examen à la lampe à fente, vont orienter vers une entité clinique qui devra être précisée à l'allergologue pour orienter les explorations paracliniques.

I.4. Les données para-cliniques

En cas de suspicion d'allergie oculaire à l'examen clinique (anamnèse, symptomatologie et examen), on a recours à trois types d'investigations diagnostiques en vue de mettre en évidence :

L'hypersensibilité ige médiée ;

L'hypersensibilité non ige médiée ;

Ou mener les explorations oculaires spécialisées.

I.4.1. Exploration de l'hypersensibilité IgE médiée

❖ **Le Prick test cutané (PTC) :** (Figure 19)

Il est important de ne pas oublier que les résultats devront être confrontés aux renseignements cliniques. Des batteries complémentaires sont utilisées en fonction de l'anamnèse. Si les tests épicutanés sont mis en défaut, des tests d'application ouverts répétés (*repeated open application tests* ou ROAT) en peau saine peuvent être pratiqués. Cette technique est très fiable, reproductible et strictement indolore utilisé pour l'identification d'un éventuel allergène responsable d'une allergie de type immédiat (prick-test ou intradermoréaction) et/ou responsable d'une allergie de contact (patch-test). Pour ce qui est des prick-tests et intradermoréactions, leur intérêt réside dans la mise en évidence d'une réactivité cutanée associant œdème, érythème

et prurit (triade de Lewis) signant une réaction allergique immédiate. Certains allergènes sont souvent systématiquement testés (acariens, pollens, conservateurs, etc.) du fait de : leur grande fréquence, la chronicité des manifestations (perte de relation d'exposition), les possibilités thérapeutiques spécifiques (mesures prophylactiques, immunothérapie). D'autres aéroallergènes (blattes, moisissures diverses, latex) ou des trophallergènes peuvent aussi être testés, selon l'exposition du patient et son dossier médical.

En cas de contre-indication des prick tests ou lorsque leurs résultats sont discordants par rapport à la clinique, on a recours aux dosages des IgE spécifiques sériques aux allergènes sources ou recombinants. La recherche d'une sensibilisation alimentaire doit être systématique, en particulier chez l'enfant. Le bilan est considéré comme positif chez l'enfant lorsque l'un des deux critères suivants est présent : test cutané supérieur à la moitié du témoin positif ou IgE spécifiques sériques supérieures à 0,35 UI/mL. Ce bilan allergénique standard, pratiqué en ambulatoire, permet de répondre au cas les plus fréquents. Le dosage des allergènes moléculaires ou recombinants peut être particulièrement intéressant en cas de polysensibilisation (126). Le dosage des IgE sériques totales n'a pas d'intérêt sachant que des valeurs normales n'excluent pas un diagnostic d'allergie. Les tests multi-allergéniques peuvent être demandés pour faciliter le dépistage de l'origine allergique.



Figure 19 : Prick test réalisé chez un enfant

❖ **Le test de provocation conjonctivale (TPC) :**

Le TPC allergénique est un moyen de déterminer ou de confirmer l'implication d'un ou de plusieurs allergènes dans le déclenchement des symptômes oculaires (101). Ils ne sont à réaliser que si le patient est asymptomatique et l'œil non enflammé. Des allergènes standardisés sont disponibles (127). Les effets secondaires systémiques (prurit, bronchospasme, anaphylaxie) sont rares. Le test de provocation conjonctival est indiqué pour évaluer la réponse conjonctivale spécifique des patients lorsque les prick tests et les dosages des IgE spécifiques sont négatifs alors que le tableau clinique est évocateur d'allergie oculaire (128). Il est également indiqué pour évaluer l'effet d'un traitement anti-allergique ou de l'immunothérapie spécifique (101) .

L'indication la plus classique du TPC est la conjonctivite chronique pour laquelle une polysensibilisation attestée par les tests cutanés est fréquente. Dans la conjonctivite allergique saisonnière où l'allergène est souvent évident car il est présent de manière saisonnière (pollens) ou de façon itérative (phanères des animaux), le TPC peut être indiqué si l'allergène mis en évidence par le bilan allergique est différent de

celui attendu. Dans ces formes de conjonctivite typiquement IgE médiée, le TPC spécifique a démontré sa sûreté (y compris chez l'enfant), sa sensibilité, sa spécificité et sa reproductibilité (123,129,130,131,132). Dans la kératoconjonctivite vernale, le TPC n'est pas de pratique courante. Environ la moitié des KCV ont des prick-tests positifs (101,133) mais ceci varie selon les études. Dans cette pathologie souvent sévère, l'intérêt de reconnaître un allergène favorisant les poussées se conçoit aisément.

❖ **Explorations biologiques :**

Celles-ci peuvent porter sur le sang et/ou les larmes. Elles vont s'intéresser aux dosages des médiateurs de l'allergie et à la mise en évidence des acteurs de cette allergie.

Au niveau sanguin, l'éosinophilie (sa détermination reste utilisée en pratique courante, bien que peu spécifique d'un terrain atopique) et les IgE sériques pourront être dosées. L'élévation des IgE totales sériques est un témoin valable mais non spécifique de l'état d'atopie. En revanche, le dosage positif des IgE sériques spécifiques est très évocateur d'une sensibilisation contre l'allergène considéré. Son dosage est identique à celui utilisé pour le dosage des IgE du sérum, mais il n'existe aucun paramètre de référence standardisé pour l'œil. Plusieurs techniques de dosage sont utilisées (radio-allergo-sorbent test [RAST], paper radioimmunosorbent test [PRIST], etc...).

Cependant, les difficultés liées au prélèvement de larmes, à leur dilution, ainsi que les limites quantitatives des tests font du TPC une solution plus adaptée pour évaluer la réponse conjonctivale spécifique. Les médiateurs sériques de l'allergie, comme l'ECP (eosinophil cationic protein), enzyme cytotoxique des éosinophiles, pourraient être un marqueur d'activation de ces cellules, en particulier lors de

manifestations allergiques impliquant la phase retardée de l'anaphylaxie. Les ICAMs (intercellular adhesion molecules ou molécules d'adhésion) sont dosables en immuno-enzymologie par la méthode ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Le dosage de l'histamine et/ou de la tryptase signe une dégranulation des mastocytes sans pour autant confirmer la nature allergique du phénomène. Bien que plusieurs médiateurs puissent être détectés, aucun n'est suffisamment standardisé pour être considéré comme un marqueur pertinent d'allergie oculaire et aucune de ces techniques n'est standardisée pour un usage local (134).

L'étude des protéines sériques qui s'effectue en électrophorèse est intéressante, en particulier celle de l'albumine, lors de dosages lacrymaux concomitants. Au niveau lacrymal, les éosinophiles sont dosables ; normalement absents des larmes et des couches superficielles de l'épithélium conjonctival, leur présence oriente vers une manifestation de type allergique. Les IgE lacrymales totales sont également dosables. Il n'existe pas vraiment de standard pour l'œil, cependant le rapport IgE lacrymale/IgE sérique oriente vers une production locale d'IgE (135,136). Les médiateurs lacrymaux de l'allergie, comme l'ECP (137,138), sont dosables et corrélés au nombre d'éosinophiles lacrymaux. Il est en corrélation avec la sévérité de l'implication de la cornée lors des phases agressives de la KCV (138). Dans une KCV, l'ECP sérique est souvent le seul paramètre biologique anormal observé (110).

I.4.2. Exploration de l'hypersensibilité non IgE médiée :

On a recours aux patchs tests ou tests épicutanés pour identifier éventuellement la responsabilité d'un ou plusieurs allergènes chimiques afin d'explorer l'hypersensibilité non médiée. On peut compléter la batterie standard si besoin par des batteries spécifiques (cosmétiques, médicaments. . .) en fonction de l'orientation clinique. Il est parfois nécessaire de tester directement aux produits utilisés par le

patient ou à leurs composants. Il convient de souligner que la surface des paupières est très différente de celle du dos du fait de l'épaisseur de l'épithélium et du derme. En cas de négativité des patch-tests dont la lecture se fait 48 heures à 96 heures après la pose, un Repeated Open Test (ROAT) ou un test dit d'usage (application simple comme dans la vie) peuvent être demandés (139). Si on soupçonne l'implication de médicaments topiques, des patchs tests ou des ROAT pour ces derniers et/ou pour les composants présents dans les collyres utilisés peuvent être effectués.

I.4.3. Explorations oculaires spécialisées :

Elles sont indiquées en cas de négativité des résultats des tests allergologiques communs. Le cytodagnostic conjonctival permet d'évaluer l'inflammation conjonctivale dans la phase active et peut être effectué au moyen de différentes méthodes : cytologie des larmes, grattage conjonctival et prélèvement cytologique à la brosse (une modification de la Cytobrush). La cytologie par empreinte est indiquée pour explorer les pathologies de la cellule épithéliale (134). La présence d'éosinophiles indique clairement une inflammation allergique, bien que leur absence ne l'exclue pas.

L'évaluation du film lacrymal se pratique à l'aide de tests utilisant des colorants vitaux pour démontrer l'intégrité de l'épithélium et la fonction du film lacrymal. La fluorescéine colore les défauts de l'épithélium, alors que le rose Bengale et le vert de lissamine colorent les cellules épithéliales mortes ou endommagées. La stabilité du film lacrymal peut être mesurée par le break up time. Le test de Shirmer est universellement utilisé pour diagnostiquer la sécheresse oculaire en évaluant la production du film lacrymal. In vivo, la microscopie confocale a été utilisée pour étudier plusieurs affections inflammatoires et non inflammatoires, incluant les allergies oculaires sévères (140,141).

II. Les entités cliniques : (60,90,92,142,59)

II.1. Entités cliniques de l'allergie oculaire :

II.1.1. L'allergie oculaire IgE médiée : conjonctivite allergique saisonnière et conjonctivite allergique perannuelle

La conjonctivite aiguë et saisonnière (CAS) est la forme la plus fréquente. Elle survient en particulier chez le sujet jeune, associée le plus souvent à une rhinite. Le prurit et le larmolement sont au premier plan. Le déclenchement allergénique des symptômes est habituel : les pollens sont les plus fréquemment en cause. La récurrence est alors la règle et un bilan allergénique est alors indispensable. Il en est de même lorsque d'autres allergènes sont suspectés en tant que facteur de déclenchement itératif (phanères d'animaux, moisissures), voire des aliments (poissons, légumineuses, fruits à coques...etc). La conjonctivite allergique chronique (CAC) partage avec la CAS le caractère bénin et l'essentiel de ses symptômes qui persistent plus de 6 semaines. Les signes d'appel sont ceux d'une hyperréactivité conjonctivale non spécifique, en particulier en milieu urbain, chez l'enfant et l'adulte : rougeur conjonctivale, prurit voire douleur oculaire, sensation de sable dans les yeux, larmolement et œil sec. L'examen clinique peut ne montrer qu'une conjonctivite papillaire banale. Le bilan allergénique s'oriente vers des allergènes à expression pérenne tels que les acariens domestiques ou les poils animaux.

Cet examen permet aussi :

D'exclure une pathologie qui ne justifie pas de bilan allergénique comme la rosacée oculaire devant l'existence de troubles de la sécrétion méibomienne, la présence d'éventuelles lésions cutanées.

De retrouver des facteurs aggravants comme une sécheresse oculaire, rare

chez l'enfant, sauf circonstances particulières.

D'éliminer une blépharite qui oriente par principe vers une allergie de contact.

L'eczéma des paupières n'est pas toujours facile à reconnaître (si l'érythème est constant, l'œdème peut être très variable et la présence de vésicules inconstante), il est donc très important de rechercher la notion d'un prurit précédent et accompagnant l'éruption, élément essentiel pour éliminer une dermite irritative. Le prurit peut d'ailleurs constituer l'unique signe apparent de l'eczéma. Il faut connaître des formes particulières d'eczéma (forme œdémateuse, eczéma sec) et noter sa localisation qui peut orienter la recherche étiologique (paupière supérieure relativement épargnée dans les formes consécutives au contact avec un collyre ou en cas de photo allergie). L'atteinte conjonctivale, associée à l'eczéma, oriente vers une conjonctivite sévère de la dermatite atopique. Ces atteintes palpébrales orientent vers une allergie de contact.



Figure 20 : Conjonctivite allergique perannuelle (CAP) : quelques papilles et follicules(426)



Figure 21 : Conjonctivite allergique saisonnière (CAS) : aspect quasi-normal de la conjonctive(426)

II.1.2. Les allergies oculaires IgE médiées ou non : kératoconjonctivite vernale et kératoconjonctivite atopique

❖ Kcv ou kérato conjonctivite vernale :

La kérato-conjonctivite vernale (KCV) est une des formes sévères de conjonctivite allergique. Elle atteint le plus souvent le garçon, débute avant 10 ans. Un mécanisme allergénique de déclenchement a été confirmé dans environ 55 % des cas (133,143)

1. Signes fonctionnels :

La symptomatologie est généralement bruyante et associe un prurit et une photophobie intense, une sensation de corps étranger, un larmoiement, des sécrétions, un ptosis voire un blépharospasme. La KCV, par son expression clinique envahissante, peut avoir un retentissement psychologique et social qu'il conviendra d'évaluer en consultation (absentéisme scolaire, isolement, etc.).

2. Signes cliniques :

L'examen à la lampe à fente permet de différencier 3 formes cliniques de KCV : palpébrale, limbique et mixte. Quel que soit le tableau, l'œdème palpébral et l'hyperhémie conjonctivale sont quasiment constants, et des sécrétions (parfois pseudomembraneuses) sont également rencontrées lors des phases actives.

La forme la plus fréquente est la forme palpébrale : la conjonctive tarsale supérieure est tapissée de nombreuses papilles (Figure 22A) dont le diamètre est supérieur à 1 cm (papilles dites "géantes"). Le sommet de ces excroissances conjonctivales est plat, donnant ainsi l'impression d'un pavage du tarse supérieur et leur accumulation peut être responsable d'un pseudoptosis. Cette entité clinique est l'apanage des cas rencontrés en Europe et en Amérique du Nord.

Dans sa présentation limbique, la KCV se caractérise par la présence de papilles limbiques, confluentes, formant un bourrelet gélatineux, qui prend dans certains cas, l'aspect d'un véritable pneu périkératique. Le limbe peut aussi être le siège de formations blanchâtres dites "grains de Horner-Trantas" (Figure 22B) correspondant à une accumulation de cellules épithéliales et d'éosinophiles. La présence de ces grains témoigne d'une activité de la maladie et leur disparition peut s'accompagner d'une néovascularisation

cornéenne superficielle. Cette forme de KCV est plus rare et touche plus particulièrement les patients mélanodermes.

Les formes mixtes associent, à divers degrés, les signes cliniques également qualifiée de “printanière”, cette forme sévère de conjonctivite allergique est une pathologie rare et bien individualisée. La gravité de cette forme clinique repose sur l’atteinte cornéenne et sur son traitement, contraignant et potentiellement iatrogène.

Devant toute KCV, l’atteinte cornéenne doit être recherchée car elle fait toute la gravité de la maladie. Elle est la conséquence de la libération par une conjonctive pathologique de nombreux médiateurs de l’inflammation qui se retrouvent en concentration importante à la surface de l’épithélium cornéen.

La kératite ponctuée superficielle (KPS) est la lésion la plus fréquemment rencontrée. Elle peut se compliquer d’un ulcère vernal (Figure 22C). A la lampe à fente, il s’agit d’un ulcère bien limité, non-infiltré, superficiel, à bords ovalaires et qui peut se remplir de fibrine et de mucus. L’ulcère devient alors une plaque dite vernale (Figure 22D) dont le fond induré entrave la cicatrisation épithéliale. A ce stade, un traitement retardé, inadapté ou une évolution prolongée seront responsables d’une taie cornéenne parfois néovascularisée source potentielle d’amblyopie séquellaire (144)

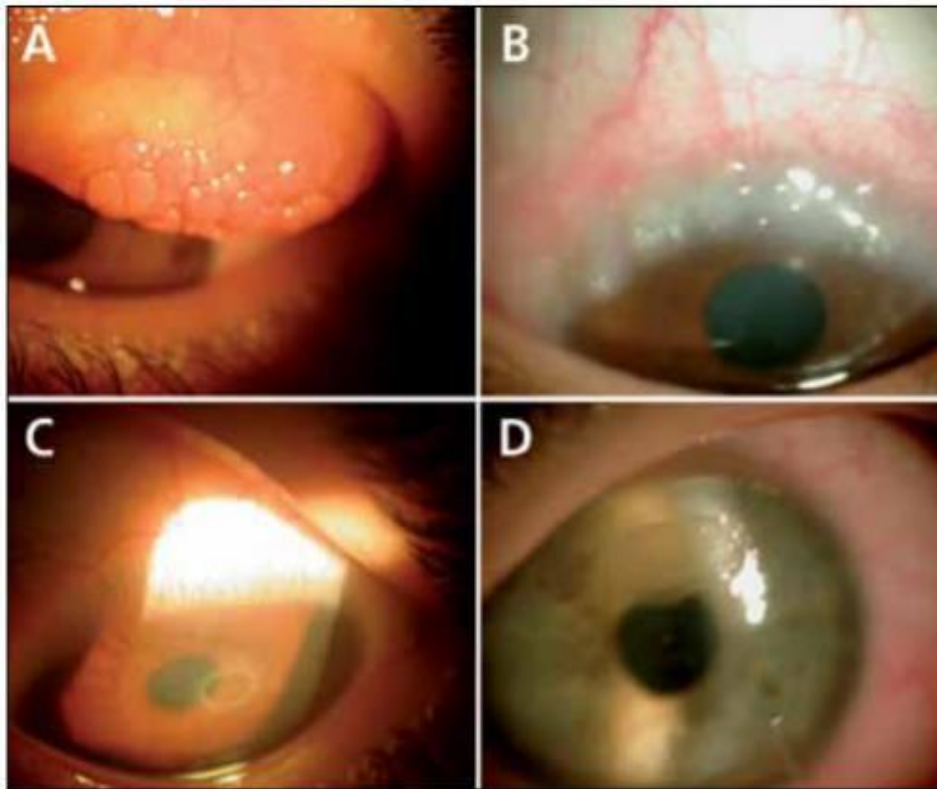


Figure 22 : Atteinte cornéenne de la KCV : A. Papilles géantes. B. Grains de Trantas. C. Ulcère vernal. D. Plaque vernale (92)

3. Examens complémentaires :

Le diagnostic de KCV est clinique, cependant certains examens complémentaires ont un intérêt dans la prise en charge car ils permettent d'orienter le traitement.

Le bilan allergologique : il est négatif dans la moitié des cas, mais il reste systématique car il objective une sensibilisation à un allergène donné.

Le test de provocation conjonctivale : il permet d'isoler un allergène au niveau oculaire, motivant ainsi une désensibilisation spécifique.

4. Complications :

Les atteintes cornéennes constituent un élément de sévérité de la KCV, elles surviennent au cours des poussées inflammatoires et sont extrêmement fréquentes pouvant concerner jusqu'à 50 % des patients (110). La photophobie majeure et le larmoiement doivent faire redouter une atteinte cornéenne et pousser la famille à consulter le spécialiste. La prise en charge doit être rapide pour éviter la survenue de complications essentiellement infectieuses génératrices de séquelles cornéennes. Bien que rare, la surinfection bactérienne ou fongique doit être suspectée en cas d'infiltrat cornéen ou d'ulcère creusant (145). En cas d'atopie associée, plusieurs pathologies oculaires peuvent être retrouvées : herpès cornéen, kératocône, cataracte sous-capsulaire antérieure.

❖ Kérato conjonctivite atopique (KCA) :

La kérato-conjonctivite grave de la dermatite atopique (KCA), plus rare, atteint les sujets avec un lourd passé de dermatite atopique, et expose aux complications.

1. 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 (146).

2. Signes fonctionnelles :

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. Dans tous les cas, les atteintes sont toujours sévères multiples et intriquées.

3. Signes cliniques :

Paupières et peau péri-orbitaire :

L'atteinte palpébrale est un élément important pour établir le diagnostic de KCA. Les lésions palpébrales eczématiformes entraînent un épaissement, une induration et une kératinisation des bords libres, un érythème et des fissures des paupières (Figure 23).

Ces éléments sont souvent associés à une blépharite chronique, le plus souvent secondaire à des infections à *Staphylococcus aureus* à l'origine de la macération et de l'induration des bords libres, à une meibomite ou à 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 écailleux et squameux à la peau ; il en résulte un simple ou double pli sous-orbitaire classiquement nommé le pli de Dennie-Morgan (Figure 24).



Figure 23 : Atteinte palpébrale(142)

- a. Lésions palpébrales eczématiformes typiques. b. Modifications du bord libre avec épaissement, madarose et fissures.**



Figure 24 : Pli sous-orbitaire, double pli de Dennie-Morgan

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 inférieure. Une hypertrophie papillaire n'est pas rare et atteint la conjonctive palpébrale supérieure et inférieure plus fréquemment. L'inflammation conjonctivale chronique entraîne une fibrose sous-épithéliale progressive, un comblement des culs-de-sac par ce processus cicatriciel et la formation de symblépharons (Figure 25) (147)

La formation de papilles géantes sur la conjonctive tarsale supérieure identiques à celles d'une KCV reste exceptionnelle (147). L'éversion des paupières supérieures reste indispensable pour les observer.

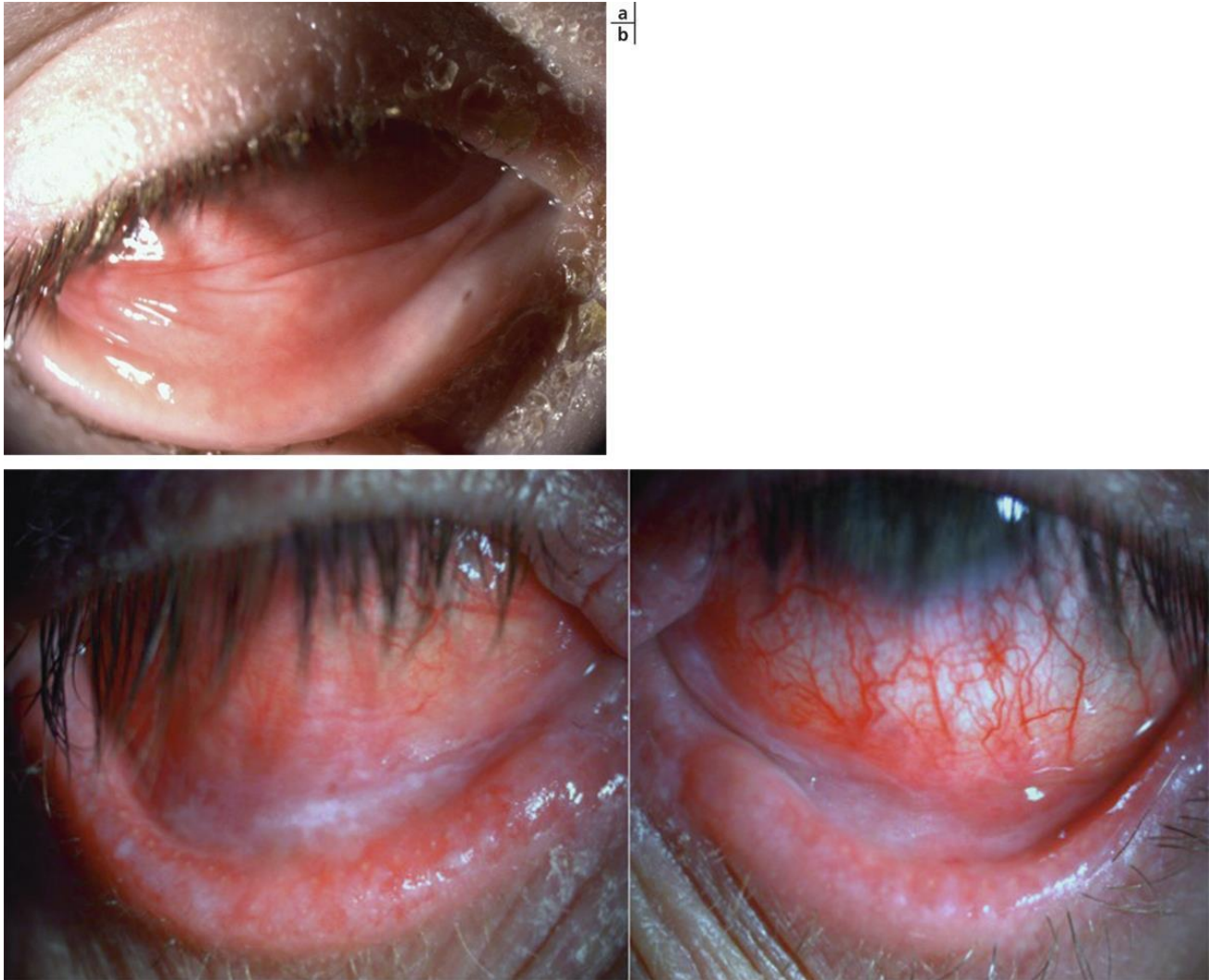


Figure 25 : Atteinte conjonctivale.

a. Comblement du cul-de-sac inférieur inflammatoire. b. Processus cicatriciel et fibrose progressive des culs-de-sac.(147)

Limbe :

Une atteinte limbique comprenant un épaissement en forme de bourrelet gélatineux translucide peut être retrouvée comme dans une KCV. Des nodules de Trantas-Horner peuvent aussi être observés (147). Les épisodes inflammatoires sévères et répétés peuvent aboutir à une insuffisance limbique compromettant la transparence cornéenne.

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 plaques comme dans la KCV peut se produire. Une surinfection des lésions épithéliales par *Staphylococcus aureus* (qui colonise la marge palpébrale des sujets atopiques), des kératites herpétiques sévères, bilatérales et récurrentes et des kératites bactériennes ou à *Acanthamoeba* peuvent survenir.

Progressivement et après de nombreux épisodes inflammatoires ou infectieux, une néovascularisation (dans 65 % des cas) se développe, 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.

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* (BUT) effondré. De plus, les BUT les plus bas sont retrouvés chez les patients présentant des atteintes cornéennes épithéliales significatives, suggérant une

aggravation de l'instabilité du film lacrymal avec la progression de la KCA. 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.

Cristallin :

Une cataracte complique fréquemment l'évolution d'une KCA (148) . On oppose la cataracte sous-capsulaire antérieure 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 rhégmatoïdes ont été décrits, ils pourraient être liés à une dégénérescence vitreuse particulière ou aux frottements oculaires excessifs (149,159). Occasionnellement, les patients souffrant de KCA peuvent présenter une sclérite, une épisclérite ou même une uvéite, cependant le lien avec l'atopie reste inconnu.

Signes cutanés à distance : (149)

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'ophtalmologue d'où la nécessité d'un interrogatoire dirigé.

II.1.3. Allergie oculaire non IgE médiée : blépharoconjonctivite de contact

Les manifestations cliniques sont brutales et aiguës survenant souvent en quelques minutes. Elles sont secondaires à une exposition à un allergène spécifique comme le latex, les hydrolysats de protéine de blé des cosmétiques par exemple. Elles se présentent comme un chémosis, un œdème palpébral majeur associé à une hyperhémie conjonctivale, un larmoiement clair et un prurit intense. Ce cortège de signes peut s'accompagner d'une généralisation de l'urticaire ou de signes généraux comme une rhinite, un asthme et même parfois un angioœdème avec un risque asphyxique.

L'allergie de contact associe fréquemment conjonctivite et eczéma des paupières. Les aspects cliniques sont variés, parfois très bruyants lors d'eczémas aigus ou plus discrets lorsque les lésions deviennent chroniques. Cependant, Œil et paupières peuvent être le siège d'une urticaire ou d'un angioœdème liés à une hypersensibilité immédiate IgE médiée.

1. Atteinte palpébrale :

L'eczéma de contact « aigu » des paupières dans sa forme typique est généralement bilatéral et l'atteinte se situe préférentiellement au niveau des paupières supérieures. Il est caractérisé par une éruption érythémateuse, vésiculeuse et suintante, évoluant vers des croûtes par dessiccation du liquide contenu dans les vésicules, et une desquamation par élimination de l'épiderme altéré (151). Toutes les lésions élémentaires peuvent coexister (Figure 26A). Le prurit est souvent intense. Deux points méritent d'être soulignés :

- L'œdème au cours des eczémas aigus des paupières est souvent très marqué et fait parfois prêter à confusion avec le diagnostic d'œdème de Quincke lorsque le patient consulte dans un service d'urgence. La présence de lésions vésiculeuses et la durée de l'œdème qui persiste plusieurs heures à plusieurs jours permettent de redresser le diagnostic ;
- Les eczémas aigus des paupières causés par les collyres ou pommades ophtalmiques sont toujours accompagnés d'une conjonctivite. L'atteinte palpébrale en revanche peut être isolée en cas d'allergie à un cosmétique.

Lorsque l'eczéma devient chronique (Figure 26B), la peau prend alors un aspect plus sec, érythématosquameux, avec une atteinte mal limitée. Les vésicules sont absentes. L'eczéma est souvent plus discret mais le prurit persiste. Une inspection soigneuse des bords palpébraux permet de le localiser au niveau du canthus interne ou externe. Quand le prurit est intense, l'évolution se fait vers la lichénification donnant un aspect épaissi, quadrillé des paupières.

Enfin, dans 50 à 70 % des cas, l'eczéma des paupières s'accompagne d'autres localisations cutanées qu'il convient de rechercher systématiquement. En cas d'atteinte du cou ou du décolleté associée, les parfums ou vernis à ongles sont fortement suspectés. Par contre, en cas d'atteinte de la lisière du cuir chevelu, une orientation vers les produits capillaires est privilégiée. Enfin, des localisations évocatrices d'une dermatite atopique éventuelle sont à rechercher au niveau du pli du coude, creux poplité, cou-de-pied, zone rétro-auriculaire, etc....Des stries de grattage et une peau sèche aident à l'orientation diagnostique puisqu'un terrain atopique serait présent dans 30 à 50 % des dermatites des paupières selon les séries (152,153)



Figure 26 : Blépharoconjonctivite de contact : A. Eczéma de contact des paupières après application. B. Eczéma chronique des paupières.(152)

2. Atteinte conjonctivale et du bord libre palpébral :

L'atteinte conjonctivale et du bord libre palpébral est présente lorsque l'allergène a directement été en contact avec la conjonctive. La symptomatologie exprimée par les patients est le plus souvent un prurit et un larmoiement. L'atteinte peut être uni- ou bilatérale. L'atteinte clinique est caractérisée par une hyperhémie et/ou un chémosis des paupières et de la conjonctive, un larmoiement clair associé à un prurit important. Une conjonctivite papillaire peut être observée. La présence d'une kératite ponctuée superficielle inférieure et d'une imprégnation conjonctivale est souvent causée par la stagnation des médiateurs inflammatoires ou allergènes avant la vidange lacrymale. Une blépharite avec œdème et hyperhémie du bord libre palpébral entraînant un dysfonctionnement meibomien est parfois observée de façon concomitante ou isolée pouvant faire poser à tort le diagnostic de rosacée oculaire. L'ensemble du tableau peut se généraliser rendant difficile le diagnostic et ce, d'autant plus que le patient a reçu de nombreux collyres.

Lorsque l'atteinte se pérennise, un aspect de kérato-conjonctivite chronique peut faire méconnaître le diagnostic étiologique. Un bon interrogatoire est donc important afin de rétablir la chronologie, d'autant plus que ces formes sont présentes dans 30 % des manifestations oculaires professionnelles.

3. Bilans à pratiquer :

Le bilan sera entrepris en étroite collaboration avec dermatologues et allergologues (154).

Un interrogatoire minutieux, sur les antécédents personnels et familiaux du patient (atopiques, antécédent de conjonctivite allergique aiguë, sensibilisations de contact connues, etc.), la chronologie et les circonstances d'apparition de l'allergie et les habitudes ainsi que l'environnement du patient, s'avère décisif pour une recherche étiologique orientée.

La réalisation d'un bilan biologique n'a que peu d'intérêt en cas d'allergie de contact sauf si un diagnostic différentiel est évoqué. La biopsie cutanée est d'un intérêt limité surtout si l'eczéma est de forme typique.

Les prick-tests réalisés par effraction intra-épidermique de l'allergène explorent la phase d'hypersensibilité immédiate de l'allergie. Ils n'ont pas de pertinence en cas d'eczéma de contact sauf dans les rares cas de dermatite de contact aux protéines alimentaires (manipulation d'aliments allergisants chez les cuisiniers par exemple). Les prick-tests doivent être réalisés avec prudence dans certaines hypersensibilités immédiates IgE médiées générant parfois des réactions explosives (hydrolysats de protéines de blé).

La technique des patch-tests ou tests épicutanés est la référence dans l'exploration des eczémas. L'allergène est mis en contact avec la peau du patient durant 48 h à l'aide d'une chambre de test fixée par un adhésif. Les lectures s'effectuent à 48,

72 et 96 h. Une lecture au 7^e jour est parfois utile pour détecter certains allergènes révélés tardivement comme notamment dans les allergies aux dermocorticoïdes. Il est très utile de tester les produits apportés par le patient : collyres, produits d'hygiène, maquillage, topiques appliqués sur les paupières, produits industriels, etc. La plupart des cosmétiques et des topiques médicamenteux peuvent être testés tels quels, mais les produits rincés (savons, shampooings) ainsi que les produits industriels seront dilués ou explorés en tests semi-ouverts (produit déposé sur la peau et recouvert d'un simple micropore). Ce type de tests, moins occlusif que le patch-test, permet d'éviter les réactions d'irritation trop intenses. En matière d'allergie de contact industrielle, la connaissance des produits manipulés est indispensable.

Il arrive que les patch-tests avec les collyres soient faussement négatifs car la concentration en principe actif est faible. Le patch-test peut alors être complété par un ROAT (*repeated open application test*) qui consiste à appliquer le produit suspect 2 fois/jour durant 7 jours sur une même zone de la face antérieure de l'avant-bras. Cette technique permet de reproduire l'eczéma et d'incriminer le produit en cause. Lorsqu'une sensibilisation de contact à un topique est prouvée par les tests cutanés, il faut enfin déterminer le ou les ingrédients responsables.

II.1.4. Hypersensibilité oculaire non allergique : conjonctivite gigantomégacléaire :

Elle concerne les sujets portant de lentilles souples ou de fil persistant au décours d'une intervention chirurgicale ne concernant en principe pas l'enfant.

1. Symptômes :

Une intolérance progressive au port des LC doit être un signe d'alerte pour le praticien. Une impression de sécrétion muqueuse présente au réveil au niveau de l'angle interne est un signe précocement ressenti par le patient qui devient de plus en plus abondante avec l'évolution de la CGP. À cet inconfort progressif et ces sécrétions

muqueuses excessives, il s'ajoute un trouble visuel lié à une mobilité anormale de la LC et à des dépôts importants à sa surface. Outre l'intolérance au port de LC, une sensation de brûlures oculaires, prurit, sensation de vision floue, augmentation de la sécrétion muqueuse et surcharge de dépôts sur la lentille sont observés (155).

Les symptômes subjectifs peuvent précéder les signes cliniques avec une sensation de corps étranger et de flou visuel mais un élément caractéristique de l'évolution de la CGP est que le sentiment d'inconfort augmente dans le temps.

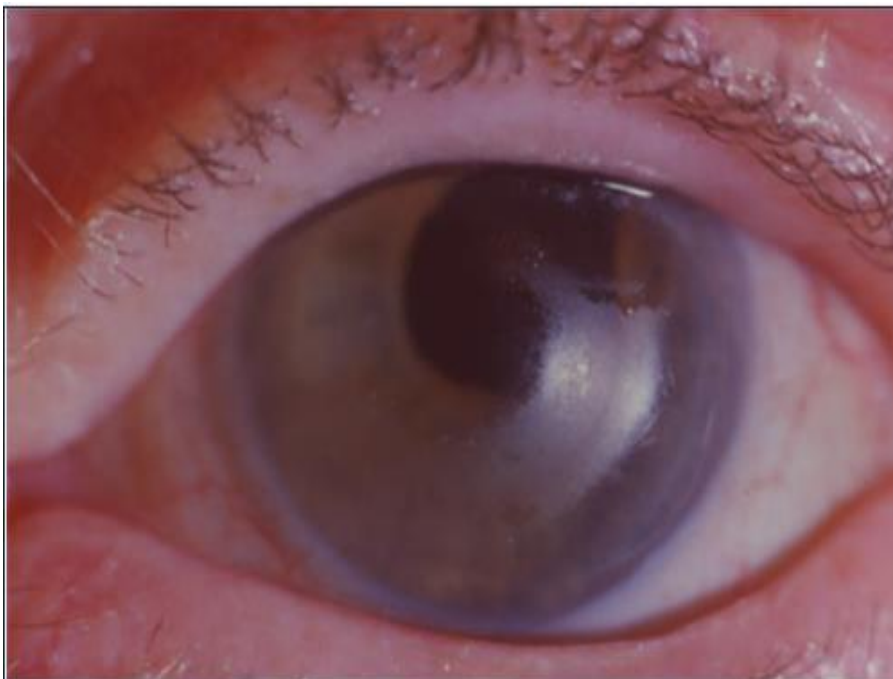


Figure 27 : Dépôts protéiques sur une lentille rigide(155)

2. Examen clinique

L'élément sémiologique caractéristique de la CGP est la présence de papilles au niveau de la conjonctive tarsale supérieure (figure 28). Ces papilles sont de grande taille (0,3–1 mm) ou géantes (> 1 mm). La description initiale de la CGP nécessitait la présence de papilles géantes pour porter le diagnostic. Celui-ci est maintenant admis avec des papilles de grande taille si elles s'accompagnent des symptômes décrits ci-dessus.

Dans les stades précoces de CGP, lorsque l'affection est active, une hyperhémie associée à un œdème et une infiltration cellulaire sont présentes et les arcades vasculaires deviennent moins visibles. Le degré d'inflammation et de la réaction papillaire est variable selon la sévérité de l'atteinte. Au fur et à mesure que la CGP progresse, on retrouve alors une hyperhémie accentuée, une conjonctive tarsale épaissie ne laissant plus paraître les arcades vasculaires ainsi que des papilles de grande taille. D'après Elhers, la meilleure façon d'examiner la conjonctive tarsale supérieure dans le cas d'une CGP à la lampe à fente est la suivante (156) : instiller de la fluorescéine dans le cul-de-sac inférieur, demander au patient de cligner à deux ou trois reprises , éverser la paupière supérieure et examiner la surface tarsale en lumière blanche puis à l'aide d'un filtre bleu cobalt, noter le degré d'inflammation et d'hyperhémie , déterminer la visibilité des arcades vasculaires et enfin noter la localisation et la taille des papilles.



Figure 28 : Papilles en grains de tapioca chez un porteur de LC(156)

En effet, l'instillation de fluorescéine permet de bien délimiter le contour des papilles afin d'en apprécier au mieux la taille. Le toit des papilles peut être érodé et pourra ainsi être bien repéré par la fluorescéine. L'apparition d'une hypertrophie papillaire asymptomatique est fréquente lors du port de LC et constatée lors d'exams systématiques. La prise en charge active de cette anomalie à ce stade peut permettre d'éviter l'apparition des symptômes et une aggravation de l'atteinte.

L'augmentation de la sécrétion muqueuse est associée à cette hypertrophie papillaire ; elle est systématiquement rapportée par les patients. L'hyperhémie est plus ou moins marquée de même que l'épaississement de la conjonctive qui perd un peu de sa transparence. Cette augmentation du volume de la paupière supérieure peut s'accompagner d'un ptosis.

L'atteinte limbique est inhabituelle contrairement à la KCV et les nodules de Trantas sont rares. Le plus souvent, il n'y a pas d'atteinte cornéenne associée.

III. La kérato-conjonctivite phlycténulaire :

La kérato-conjonctivite phlycténulaire est une affection rare et sous-diagnostiquée. Cette errance diagnostique est liée au fait qu'il n'existe pas de critères spécifiques à son identification. Elle est beaucoup plus fréquente chez l'enfant et peut être un mode d'entrée de la rosacée oculaire et cutanée chez cette population pédiatrique. Elle associe une meibomite postérieure, des phlyctènes et des chalazions. Dans les formes sévères, l'atteinte cornéenne peut associer une néovascularisation, un infiltrat cornéen et un ulcère catarrhal. La recherche de cette pathologie de diagnostic difficile chez l'enfant a toute son importance car les lésions peuvent entraîner des cicatrices cornéennes à l'origine d'une baisse d'acuité visuelle. Une prise en charge thérapeutique spécifique et un suivi à long terme sont nécessaires.

La kérato-conjonctivite phlycténulaire résulte d'une réaction d'hypersensibilité de type IV de la classification de Gell et Combs ou retardée, une réaction à médiation cellulaire vis-à-vis d'antigènes du staphylocoque epidermidis entraînerait une modification de la composition du meibum, elle-même à l'origine des manifestations oculaires, en particulier cornéennes mais aussi à d'autres antigènes bactériens, la tuberculose, la chlamydia, des antigènes parasitaires et d'autres.

Chez l'enfant, les signes ophtalmologiques précèdent souvent l'atteinte dermatologique rendant ainsi le diagnostic parfois difficile. Le plus souvent, les enfants présentent depuis des mois une hyperhémie conjonctivale associée à un inconfort oculaire et à une photophobie (figure 29A). L'atteinte est le plus souvent bilatérale, mais certaines formes cliniques sont strictement unilatérales. Les manifestations cliniques présentes dans la kérato-conjonctivite phlycténulaire ne sont pas spécifiques. En revanche, certains éléments évocateurs permettent de suspecter le diagnostic. Les principaux symptômes présentés par les enfants sont des yeux rouges sans prurit,

accompagnés d'une photophobie et plus rarement d'une baisse d'acuité visuelle. L'association de chalazions récidivants, d'une atteinte cornéenne préférentiellement inférieure et de phlyctènes conjonctivales signent le diagnostic. En cas de chalazions récidivants chez un enfant, il est important de rechercher des signes en faveur d'une kérato-conjonctivite phlycténulaire. Lempert et al. ont montré que 57 % des patients ayant bénéficié d'une exérèse de chalazion présentaient une rosacée (157).

Ainsi dans les formes de kérato-conjonctivite phlycténulaire mineure, on retrouve le plus souvent lors de l'examen biomicroscopique une hyperhémie conjonctivale et des phlyctènes conjonctivales qui sont des petites élevures transparentes visibles. Une kératite ponctuée superficielle inférieure peut accompagner le tableau. Une blépharite postérieure avec expression d'un meibum louche épais est associée et parfois même accompagnée de bouchons meibomiens (figure 29B). Les patients présentent des lésions multiples composées de petits nodules jaune-gris (phlycténules) qui apparaissent au niveau du limbe, sur la cornée ou sur la conjonctive bulbaire et persistent de quelques jours à 2 semaines. Ces nodules conjonctivaux peuvent s'ulcérer mais disparaissent sans cicatrice.

Dans les formes sévères, l'atteinte cornéenne est responsable d'un larmoiement intense, une photophobie, des douleurs et des sensations de corps étranger qui sont au premier plan. Elle associe des phlyctènes se compliquant d'infiltrats blanchâtres ou d'ulcères catarrhaux accompagnés d'une néovascularisation cornéenne superficielle le plus souvent inférieure (figure 29C). Ces lésions à l'origine de cicatrices et d'amincissements néovascularisés sont le plus souvent périphériques mais peuvent menacer la vision en cas d'atteinte centrale voire une installation de cécité (158) (figure 29D). Des cas de perforation cornéenne sont décrits.

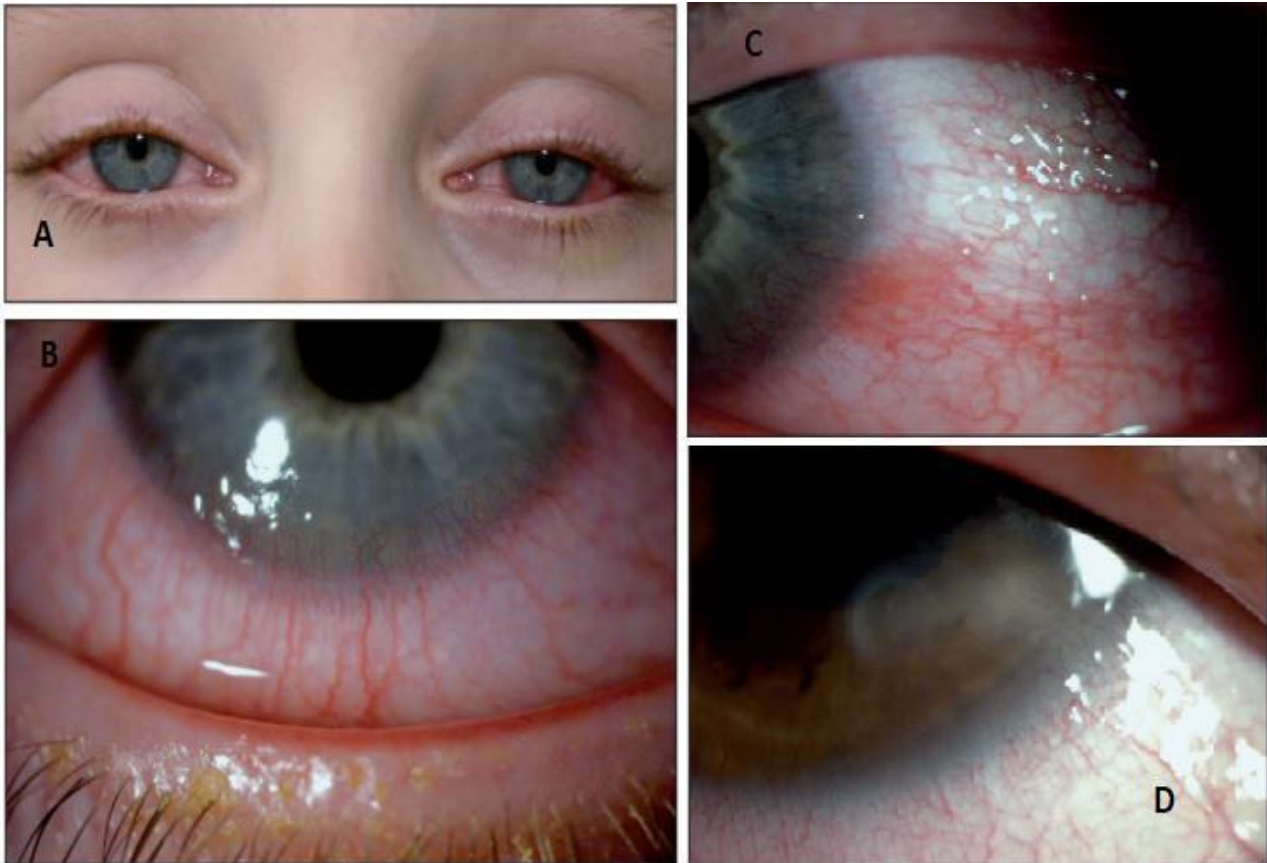


Figure 29 : Kérato-conjunctivite phlycténulaire : A. Fillette de 10 ans qui présente une hyperhémie conjonctivale associée à une photophobie depuis 14 mois. B. Blépharite postérieure, bouchons meibomiens et néovascularisation cornéenne. C. Phlyctènes conjonctivales et néovascularisation cornéenne. D. Infiltrat cornéen périphérique.(157)

IV. Les effets de l'inflammation sur l'unité fonctionnelle lacrymale:

(150,160,161)

L'inflammation a de multiples conséquences néfastes sur la surface oculaire et les glandes lacrymales. L'une de ces conséquences est l'apoptose, ou mort cellulaire programmée des cellules épithéliales de ces tissus. Le processus d'apoptose est régulé par l'équilibre de multiples médiateurs pro- et anti-apoptotiques. Une augmentation des facteurs pro-apoptotiques entraîne une modification de la perméabilité de la membrane mitochondriale, avec libération de la protéine cytochrome C dans le cytoplasme. Cela induit l'activation d'une cascade conduisant à la segmentation de l'ADN, au démantèlement organisé et à l'ingestion phagocytaire de la cellule. Une augmentation significative du nombre de cellules épithéliales apoptotiques a été observée dans les acini lacrymaux et les canaux lacrymaux, ainsi que dans l'épithélium conjonctival de chiens et de souris atteints de sécheresse oculaire.

Une expression accrue des marqueurs pro-apoptotiques a été observée dans l'épithélium conjonctival de patients atteints de de LKC (lacrymal kerato-conjunctivitis) qui ont été échantillonnés par cytologie d'impression (87). Contrairement aux cellules épithéliales, une réduction de l'apoptose des lymphocytes de la surface oculaire et des glandes lacrymales a été observée dans la LKC canine. (94)

Il est bien connu que les lymphocytes immunovigilants, qui subissent normalement l'apoptose dans les tissus sains, deviennent activés dans des conditions d'inflammation chronique. Il en résulte une accumulation de grands infiltrats lymphocytaires.

L'atteinte épithéliale cornéenne est peut-être la manifestation la plus cliniquement reconnaissable de la LKC. L'épithélium cornéen est une surface lisse normalement bien lubrifiée qui stabilise le film lacrymal. Dans le cas de la LKC,

l'épithélium cornéen se transforme en une surface mal lubrifiée, irrégulière qui n'attire pas les composants des larmes et déstabilise le film lacrymal. L'instabilité du film lacrymal et l'irrégularité de l'épithélium cornéen sont responsables de la vision floue et fluctuante fréquemment rapportée par les patients atteints de LKC.

Ces changements s'accompagnent d'une perturbation de la barrière de l'épithélium cornéen qui est traduite cliniquement par une coloration à la fluorescéine et à la fluorométrie par une augmentation de la perméabilité à la fluorescéine de sodium. Les mucines de la membrane cellulaire de l'épithélium cornéen superficiel ainsi que les jonctions serrées entre les cellules épithéliales adjacentes, sont primordiaux au maintien de la barrière épithéliale cornéenne (100). Le dérèglement de cette barrière dans la LKC est dû à l'apoptose, la perte ou le dysfonctionnement des cellules épithéliales cornéennes apicales bien différenciées. La perte de ces cellules dans le LKC expose les cellules subapicales adjacentes qui sont peu différenciées, dépourvues de glycocalyx mature et de jonctions serrées. La perturbation des jonctions serrées dans l'épithélium cornéen apical a été signalée en réponse à l'activation de facteurs de transcription liés au stress, tels que NF- κ B et AP-1. (101).

L'exposition de cellules épithéliales cornéennes humaines en culture au LPS (Pro-inflammatory stimulus lipopolysaccharide) entraîne la perturbation des jonctions serrées, ce qui semble être médié par l'expression altérée ou la dégradation protéolytique des protéines des complexes de la jonction serrée telles que ZO-1, ZO-2 et l'occludine (102). Une protéase qui pourrait jouer un rôle dans ce processus est la métalloprotéinase 9 (MMP-9).

Il est également possible que l'augmentation de l'activité des protéases et lipases dans le film lacrymal des patients atteints de LKC conduise à la dégradation des composants stabilisateurs du film lacrymal, aggravant ainsi l'instabilité du film.

V. Sécheresse oculaire et cercle vicieux :

La définition de la sécheresse oculaire révisée en 2007 par le DEWS Dry Eye Workshop souligne l'importance de deux phénomènes ayant lieu au niveau de la surface de l'œil : l'hyperosmolarité lacrymale et l'inflammation. Ces deux phénomènes sont considérés comme les mécanismes clés de cette pathologie qui participent à l'entretien de la maladie.

L'ensemble des données expérimentaux a conduit à repenser complètement l'approche de cette pathologie en plaçant l'instabilité lacrymale au cœur d'un cercle vicieux auto-entretenu dans lequel l'hyperosmolarité et l'inflammation occupent des rôles majeurs. Les principaux éléments retrouvés se regroupent en quelques catégories dans lesquelles on peut évoquer l'hyperosmolarité du film lacrymal (162), l'apoptose des cellules de la surface oculaire (163) (164), la stimulation nerveuse responsable d'une inflammation (165) et surtout l'activation de médiateurs inflammatoires à tous les niveaux de la surface oculaire (166,167,168).

La figure (30) essaie de réunir, dans un concept uniciste les liens qui peuvent exister entre ces différents phénomènes apparemment disparates.

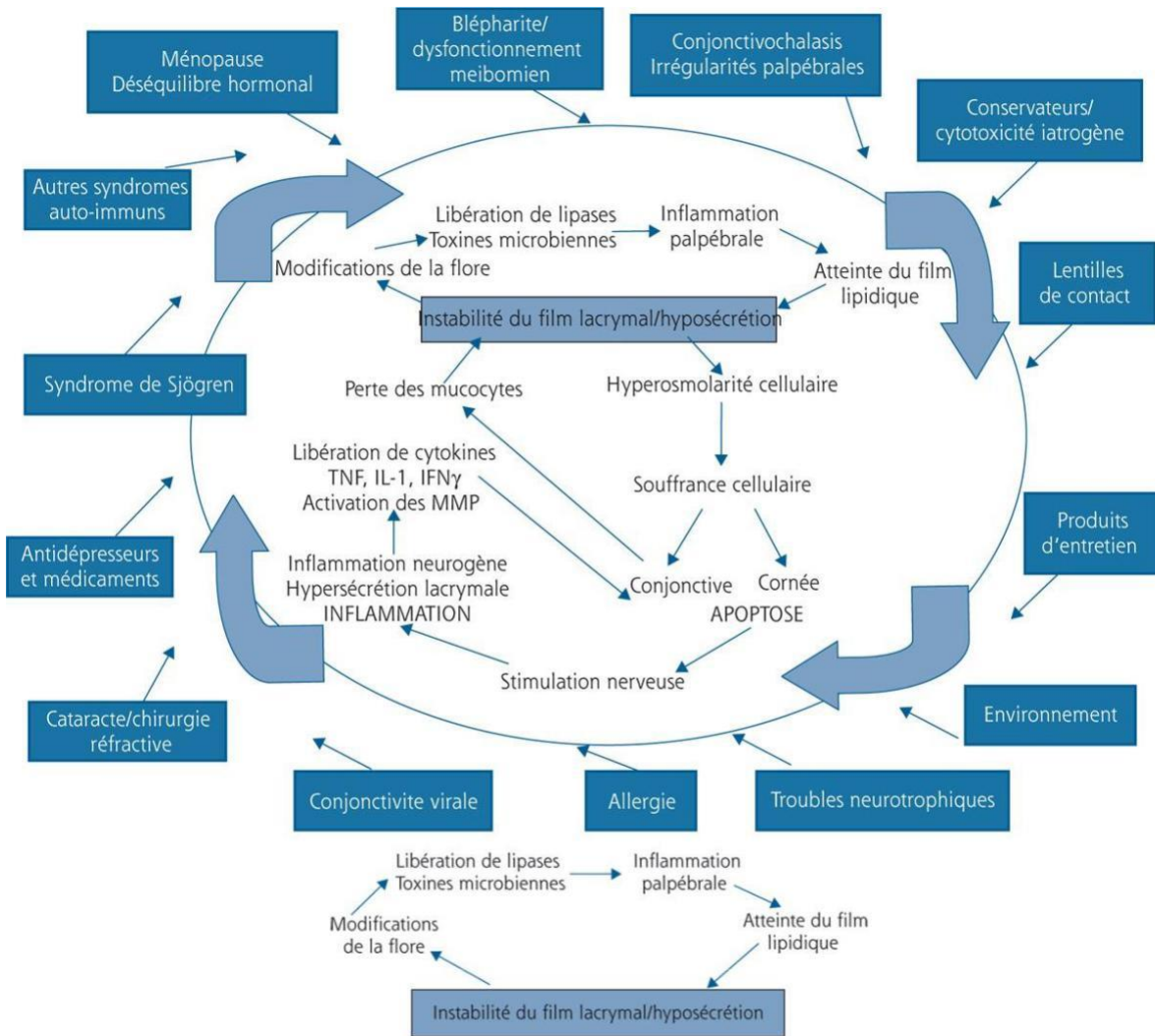


Figure 30 : Schéma illustrant les différents liens entretenant le cercle vicieux

CHAPITRE V : ALLERGIE ET INFECTION

I. Allergie et parasites :

I.1. Preuve épidémiologique des associations entre parasites et allergie

L'asthme est l'une des maladies chroniques les plus courantes dans les pays développés, mais il est relativement rare dans les pays en développement, en particulier dans les communautés rurales (169,170,171). L'infection par des parasites intestinaux a été postulée comme un facteur important qui pourrait produire ces différences géographiques de prévalence (172,173,174,175) à travers divers mécanismes qui peuvent supprimer ou inhiber les processus immunitaires conduisant à l'asthme et à d'autres maladies allergiques (176,177,178)

Bien que les données d'un examen des preuves épidémiologiques en 1985 ne soutiennent pas la théorie : l'infection parasitaire protège contre l'asthme (179), la relation entre les infections parasitaires et le risque d'asthme a continué de susciter de l'intérêt (169,180,181,183,183). Une observation potentiellement pertinente d'un travail en Éthiopie (184,185) sur l'infection à *Schistosoma* au Gabon (182), postule que la protection contre l'asthme peut être plus grande avec les espèces parasitaires dont le cycle de vie contient une phase systémique dans l'hôte, et peut être également lié à l'intensité de l'infection (184).

Dans un autre travail, Lynch et al (186) ont évalué l'effet d'un traitement antihelminthique régulier pendant une période de 22 mois sur les aspects du phénotype allergique chez les enfants du bidonville de Caracas, au Venezuela. Le traitement des infections helminthiques dans cette étude non contrôlée a entraîné une diminution significative des taux sériques totaux d'IgE, qui s'accompagnait d'une augmentation de la réactivité des tests cutanés et des taux sériques d'anticorps IgE spécifiques contre les aéroallergènes environnementaux. L'application du test de

transfert passif de Prausnitz–Kustner et une analyse des niveaux d'anticorps IgE spécifiques ont indiqué que la stimulation polyclonale de la synthèse d'IgE par les parasites helminthiques entraîne une saturation des récepteurs FC des mastocytes et une suppression des réponses IgE spécifiques. Cela a inhibé la réactivité allergique, qui était réversible par la réactivation de l'infection helminthique. Lynch a ensuite démontré que de tels effets peuvent être modifiés par le degré de charge parasitaire, le statut socio-économique, le régime alimentaire et d'autres facteurs environnementaux. (186,187,188,189,190,191)

Cette hypothèse selon laquelle les infections parasitaires peuvent protéger contre les maladies allergiques soulève la possibilité de l'exacerbation de l'asthme ou toute autre allergie par l'éradication du parasite. Pour cette raison, il est important d'établir aussi clairement que possible si les infections parasitaires et l'asthme sont effectivement liés. Une revue systématique essaie de répondre à ce problème en indiquant que toute relation entre l'infection parasitaire intestinale et le risque d'asthme est susceptible d'être spécifique à l'espèce et, pour l'ankylostome, d'être liée à l'intensité. Il a été conclu l'absence d'effet significatif de l'infection sur l'asthme, avec deux effets opposés : L'infection récente par *A. lumbricoides* était associée à une augmentation significative du risque d'asthme, tandis que l'infection récente par l'ankylostome était associée à une réduction du risque. Pour Les autres espèces de *stercoralis*, parasites intestinaux (*T. trichuria*, *E. vermicularis*), aucun effet n'a été démontré.

Concernant l'*A. lumbricoides*, il a été étayé dans une étude sur les effets de l'éradication des parasites sur l'asthme démontrant que l'administration d'un traitement antiparasitaire a en fait amélioré le contrôle de l'asthme chez les participants d'une population présentant une infection prédominante à *A. lombricoïdes*. En plus de

ces données, Tullis (192) a rapporté dans une étude transversale que près de 100 % d'un groupe d'asthmatiques canadiens vivant dans une région non endémique étaient infectés par des nématodes intestinaux. Suite à un rapport ultérieur, il est très probable que certaines infections helminthiques, en particulier *Ascaris lumbricoides* et *Strongyloides stercoralis*, soient associées à des infiltrats pulmonaires avec éosinophilie associée à une respiration sifflante, des élévations des IgE et une obstruction bronchique épisodique.

Les maladies parasitaires sont souvent considérées comme une cause classique d'urticaire (191,194,195). Les pathologies potentielles associées à l'urticaire peuvent être l'ascaridiose, la trichinellose, la fasciolose, la giardiose, la toxocarose, l'anisakiase, la schistosomose, la strongylose, l'hydatidose, la blastocytose, la filariose, etc... (194,195,196,197,198). Un grand nombre de parasites helminthiques dont *Ascaris*, *Strongyloides*, *Filaria*, *Echinococcus*, *Schistosoma*, *Trichinella* ont été associés à des symptômes cutanés allergiques (199). Des études récentes ont suggéré une forte prévalence de *Toxocara canis*, *Giardia A.L.* Pasqui, E. Savini, M. Saletti, C. Guzzo, L. Puccetti, A. Auteri *lamblia*, *Fasciola hepatica*, *Blastocystis hominis* et *E. nana* chez les patients atteints d'urticaire.

Un autre travail a conclu que les anciennes infections à *E. vermicularis* sont des facteurs de risque de rhino-conjonctivite allergique, d'asthme et de dermatite atopique. Les interactions dépendent du type d'helminthe et du moment de l'infestation.

I.2. Réponse immunitaire de l'hôte contre les parasites et mécanisme probable de l'allergie :

L'immunité cellulaire est considérée comme le mécanisme de défense le plus important dans la leishmaniose et la toxoplasmose. Chez les animaux infectés par *Toxoplasma*, il a été démontré que le macrophage activé joue un rôle important dans la défense. En conséquence, la résistance aux parasites protozoaires implique très probablement des facteurs non spécifiques ainsi que des mécanismes humoraux et/ou cellulaires spécifiques.

Les cytokines sont impliquées dans le contrôle à la fois de la réponse immunitaire et de la pathologie. Il est devenu évident qu'il existe des sous-ensembles de cellules T auxiliaires (h) et cytotoxiques (c) qui produisent différents profils de cytokines. Par exemple, le sous-ensemble Th-1 produit de l'interféron gamma (IFN- α) et de l'interleukine-2 (IL-2) et est impliqué dans l'immunité à médiation cellulaire. En revanche, le sous-ensemble Th-2 produit l'IL-4 et l'IL-6 et il est responsable de l'immunité à médiation humorale. L'induction d'un sous-ensemble particulier de cellules T est la clé de la défense immunitaire contre le parasite. Le sous-ensemble Th-1 et l'augmentation de l'IFN-g sont importants dans la résistance aux infections parasitaires, tandis que la réponse Th-2 est plus importante dans les infections parasitaires dans lesquelles les anticorps jouent un rôle clé. Il est important de reconnaître que les cytokines produites par un sous-ensemble de cellules T peuvent réguler à la hausse ou à la baisse la réponse d'autres sous-ensembles de cellules T. L'IL-4 régule négativement les cellules Th-1 et exacerbera l'infection et/ou la susceptibilité des aux parasites.

Les cytokines produites par les cellules T et d'autres types de cellules n'agissent pas directement sur les parasites mais influencent d'autres types de cellules hôtes. La

réponse des cellules aux cytokines comprend une variété de changements physiologiques, tels que des changements dans le métabolisme du glucose, des acides gras et des protéines.

Il existe des preuves sur les effets induits par les parasites sur les cellules innées, en particulier les mastocytes et les éosinophiles. D'après plusieurs auteurs, le rôle des éosinophiles est plus complexe. Les éosinophiles peuvent induire une augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire (200,201,202). Ainsi, Kaji et al. ont rapporté un cas d'urticaire, de cholécystite à éosinophiles et d'apparition simultanée d'une péricardite après une infection à ascaris (203). L'infection par *Angiostrongylus cantonensis* est généralement associée à des lésions de la barrière hémato-encéphalique et à des troubles neurologiques, ce qui est supposé être une conséquence de la méningite à éosinophiles (201,204). Outre l'influence de l'hôte, la migration des éosinophiles à proximité des parasites pourrait également être une étape stratégique induite par le parasite, conduisant aux symptômes allergiques. Alors qu'une hyperéosinophilie est un argument en faveur d'une infection progressive par le toxocara, De plus un taux élevé d'IgE totales est considéré comme une caractéristique des infections viscérales par les parasites (205,206). De plus, l'extrait de larve d'anisakis exerce un effet chimiotactique sur les éosinophiles (207)

Par ailleurs, Certaines infections helminthiques, en particulier les infections à nématodes, peuvent se comporter eux-mêmes comme des allergènes et induire une sensibilisation allergique .Il existe une grande homologie structurelle entre les allergènes des helminthes et d'autres sources environnementales (208). De plus, les homologues d'allergènes dérivés de parasites et les aéroallergènes présentent non seulement une réactivité croisée des IgE, mais peuvent également induire une sensibilisation croisée dans les modèles murins (209). La réactivité croisée entre les

helminthes et les aéroallergènes a un certain nombre de conséquences importantes, notamment des réactions faussement positives pour des IgE spécifiques lorsqu'elles sont utilisées dans le diagnostic d'allergies et une augmentation potentielle de la morbidité causée par des réactions inflammatoires dirigées contre des allergènes à réaction croisée. Dans le cas de ces derniers, la réactivité croisée pourrait contribuer à entraîner les réponses exagérées associées aux syndromes inflammatoires qui ont été signalés dans les infections helminthiques humaines, telles que l'éosinophilie pulmonaire tropicale dans le cas de la filariose lymphatique (210) et le syndrome de Loeffler chez les patients atteints d'ascaridiase (211)

Medeiros et al (212) montrent la relation entre les maladies allergiques, y compris la rhinite, la dermatite atopique et surtout l'asthme, et les manifestations de l'ascaris intestinale dans une population jeune du nord du Brésil. Au total, 101 hommes ou femmes atteints d'asthme et / ou de rhinite allergique, âgés de 12 à 21 ans ont été sélectionnés pour évaluation. Tous les patients présentaient des signes de sensibilisation aux aéroallergènes, comme en témoignent les taux élevés d'anticorps IgE spécifiques détectés in vitro ou par test cutané. Les infections parasitaires ont été évaluées par analyse fécale classique et titre d'IgE anti-ascaris. L'éosinophilie a été observée dans près de 50% des participants, et anti-IgE Ascaris a été positive dans 73% des sujets, bien que l'examen parasitologique des selles a donné des résultats positifs dans seulement 34% des sujets de l'étude.

Tableau 4 : Réponse immunitaire induite par quelques protozoaires incluant l'hypersensibilité immédiate et retardée (213)

Mécanisme	Exemples probables
Produits parasitaires toxiques : <ul style="list-style-type: none"> - Haut poids moléculaire (exemple : enzymes hydrolytiques). - Bas poids moléculaire. 	En présomption toutes les infections parasitaires. Trypanosome africain.
Hypersensibilité immédiate	Malaria, Trypanosome africain.
Hypersensibilité retardée	Leishmaniose, Amibiase, Toxoplasmose.
Auto-immun	Trypanosome africain.
Immunosuppression	Malaria, probablement protozoaires. Trypanosome africain, beaucoup d'infections
Domage tissulaire mécanique	Malaria

II. Allergie et virus

II.1. Preuve épidémiologique des associations entre Virus et allergie :

Au cours de la période (de l'automne et de l'hiver), les infections virales respiratoires sont plus fréquentes. Or, c'est également à cette période de l'année que l'on observe une augmentation du nombre de crises chez les personnes asthmatiques (214). Plusieurs arguments épidémiologiques, notamment chez les enfants, incriminent certaines infections virales telles que le rhinovirus, le VRS (virus respiratoire syncytial), les adénovirus et le virus de la grippe dans la genèse de l'asthme (215,216). En effet, cette infection virale respiratoire peut déclencher, après un épisode aigu initial, une hyperréactivité bronchique qui peut durer plusieurs semaines, voire plusieurs mois, sous forme de crises qui ressemblent fortement à une exacerbation d'asthme. C'est la raison pour laquelle on dit que la survenue de trois épisodes de bronchiolite à VRS chez un nourrisson entraîne un asthme (217,218).

Ces constats sont soutenus par des travaux expérimentaux chez l'animal montrant que certaines infections virales sont susceptibles d'engendrer des modifications définitives de l'épithélium respiratoire (219) ; en influençant, ainsi, de façon très durable la physiologie des voies respiratoires et, notamment, les propriétés des cellules épithéliales. De ce fait, les conséquences à long terme de ces infections sur la physiologie des voies respiratoires dépendent, en grande partie, de la susceptibilité individuelle encore non identifiée (prédisposition génétique) et de la période dans laquelle survient l'infection dans le développement de l'appareil respiratoire (220). D'autres études suggèrent que des infections subaiguës des voies respiratoires par l'adénovirus pourraient être impliquées dans la genèse des bronchopathies chroniques obstructives chez l'enfant et chez l'adulte (221,222).

L'association entre les infections virales et l'aggravation du contrôle de l'asthme chez les enfants a été démontrée il y a près de 30 ans à l'aide de méthodes de culture et de sérologie (223,224) et ce résultat a été confirmé par la suite dans plusieurs études utilisant des techniques sensibles modernes pour la détection de virus par exemple la RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) (225,226,227,228). Johnston et al (229) ont mené une étude longitudinale chez des enfants de 9 à 11 ans et ont détecté des virus dans 80 % des épisodes signalés de respiration sifflante ou de diminution de la fonction pulmonaire ; le virus le plus souvent identifié était le rhinovirus. Dans une étude similaire chez les adultes, les agents pathogènes respiratoires étaient impliqués dans près de la moitié de toutes les exacerbations sévères de l'asthme, et encore une fois, le virus le plus souvent identifié était le rhinovirus (230). A côté des travaux attestant la responsabilité de certaines infections virales dans l'aggravation de l'asthme, d'autres études comme celle de Corne et al.

(231) ont démontrées que les infections rhinovirales ne sont pas plus fréquentes chez les asthmatiques que chez les non asthmatiques (10 % vs 9 %). Cependant, les patients asthmatiques étaient considérablement plus susceptibles de présenter des symptômes des voies respiratoires inférieures associés.

Par ailleurs, d'autres études laissent penser que certaines infections virales pourraient, dans des circonstances précises, protéger contre l'apparition de l'atopie. Ainsi, une étude épidémiologique menée en Afrique a révélé que les infections par le virus de la rougeole préserveraient l'apparition ultérieure de l'atopie (232).

Les causes d'urticaires aiguës de l'enfant diffèrent sensiblement de celles rencontrées chez l'adulte. Chez l'enfant, les infections virales sont parmi les causes plus fréquentes mais le mécanisme reste incertain. La majorité des virus impliqués chez l'enfant a été associée à la survenue d'urticaires aiguës. Les virus les plus incriminés

sont : virus influenza, adénovirus et entérovirus. Les Herpes viridae sont également bien représentés (herpès simplex, virus varicelle-zona, virus Epstein-Barr, cytomégalovirus. . .). Les virus responsables d'exanthèmes (rougeole, rubéole, oreillons, parvovirus B19. . .) peuvent également provoquer des lésions urticariennes généralement superficielles qui se mêlent à l'exanthème déjà présent. Les virus des hépatites A, B ou C sont également de fréquents pourvoyeurs d'urticaire, dans près d'un tiers des cas pour l'hépatite B, lors de la phase pré-ictérique. Parmi les infections virales plus exotiques, le chikungunya peut déclencher aussi des lésions urticariennes.

II.2. Réponses immunitaires contre les virus et les interactions entre infection virale et allergie

Plusieurs mécanismes ont été postulés pour expliquer comment les virus participent dans la genèse ou l'induction des exacerbations de l'asthme. L'orientation de la réponse immunitaire T vers le phénotype TH2 ferait intervenir des lésions épithéliales permettant une exposition accrue aux aéro-allergènes.

L'augmentation des lymphocytes T produisant l'interleukine (IL)- 4 après stimulation par certains aéro-allergènes serait un phénomène acquis en raison du système immunitaire encore modulable. L'analyse du profil de cytokines et de chémokines, dans les sécrétions nasopharyngées, selon le statut virologique et l'âge du nourrisson montre qu'un nourrisson infecté par le VRS durant ses trois premiers mois a des concentrations locales plus importantes d'IL-4 en comparaison à des enfants plus âgés. Ce profil TH2 est retrouvé chez les nourrissons de moins de trois mois infectés par le virus influenza et les PIV. Cela suggère que les virus orientent les réponses immunitaires locales vers des réponses de type TH2 chez le nourrisson. Par conséquent, la réponse immunitaire adaptative est dépendante de l'âge, le VRS n'étant pas l'unique responsable d'une orientation vers une réponse de type TH2 post-virale

(233). Ces observations peuvent indiquer que les personnes présentant des réponses immunitaires innées locales défectueuses aux virus et bactéries courants ont des risques plus élevés de développer ultérieurement un asthme.

L'épithélium respiratoire est la cible principale des virus pneumotropes où s'effectuent la réplication et l'initiation de la réponse immune. Les interférons de type I (a et b), II (g) et III (l) y tiennent une place essentielle dans l'immunité innée. Chez l'atopique, le déficit en IFN- γ est secondaire à l'orientation génétique vers une réponse lymphocytaire TH2, Ce déficit du ratio IFN- γ /IL-4 au cours de l'infection virale est corrélé au score clinique, à la chute de la fonction respiratoire et à la charge virale (234). Chez les nouveau-nés à haut risque familial d'atopie, un déficit de l'immunité de type 1 s'associe au profil de réponse immunitaire de type TH2 néonatal (235). Pour d'autres auteurs, Les infections virales induisent une activation des lymphocytes cytotoxiques de type CD8, qui libèrent à leurs tours certaines cytokines provoquant l'afflux des polynucléaires éosinophiles et la synthèse des IgE.

Des études de Leigh et al ont étudié les mécanismes potentiels par lesquels l'infection à rhinovirus peut contribuer au remodelage des voies respiratoires dans l'asthme. Ils démontrent que l'infection à rhinovirus induit l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), une cytokine pro-angiogénique, par les cellules épithéliales des voies aériennes in vitro. De plus, chez les sujets sains présentant une infection naturelle à rhinovirus, les taux de VEGF étaient augmentés dans le liquide de lavage nasal au moment des pics des symptômes par rapport aux taux observés quatre semaines après la résolution des symptômes (236). On pense que le RSV induit une réponse immunitaire de type Th2 dans les voies respiratoires inférieures, principalement par l'intermédiaire de sa protéine F (237), et récemment, il a été rapporté que le RV induisait la production de lymphopoïétine stromale thymique

(TSLP) (238)

Ainsi, ces différents mécanismes donnent une explication à la susceptibilité des infections virales à induire une exacerbation d'asthme et à augmenter la réactivité bronchique. Tout comme pour l'asthme, il a été démontré que les réponses immunitaires innées locales de la peau jouent un rôle important dans l'apparition de la dermatite atopique.

III. Allergie et bactérie :

III.1. Preuve épidémiologique des associations entre Virus et allergie

Dans les années 1970 et 1980, des études ont démontré une corrélation entre la colonisation bactérienne et les maladies allergiques. Une infection bactérienne peut provoquer des symptômes « atopiques » chez les enfants. Chobot et ses associés (239) ont découvert qu'il s'agissait d'une cause importante d'asthme chez 87 % des enfants qu'ils ont étudiés. Dans 50%, c'était un facteur contributif avec des sensibilisations cliniques aux aliments et aux substances inhalées, mais dans 30%, c'était la seule cause trouvée. Chez certains patients, les muqueuses respiratoires ont apparemment été sensibilisées aux bactéries, et chez d'autres, l'infection n'a été qu'un irritant qui a accentué les symptômes d'une sensibilisation à certains allergènes courants.

Deux bactéries récupérées fréquemment dans les cultures nasopharyngées provoquent des infections cutanées récurrentes avec sensibilisation des zones affectées aux nucléoprotéines et aux filtrats de ces bactéries (240). Il s'agit de *Streptococcus hemolyticus* causant l'érysipèle et de *Staphylococcus aureus* que l'on retrouve dans certaines infections érysipéloïdes. L'érysipèle, qui est plus fréquent et, par conséquent, a fait l'objet d'études plus approfondies, récidive chez environ 20 % des patients. Il peut y avoir une, deux voire plusieurs réinfections du même site.

L'immunité locale à *Streptococcus hemolyticus* est efficace pendant environ trois mois contre le type de souche à l'origine de l'infection (241). Chez ces patients, si le foyer abrite toujours ces cocci, des réinfections peuvent survenir lorsque cette immunité n'est plus protectrice. L'infection progresse le long d'une marge surélevée accompagnée d'une réaction générale sévère, mais les attaques successives provoquent des symptômes légers en contraste avec une inflammation locale grave.

L'allergie induite par des bactéries ou leurs protéines, est un phénomène lié à de nombreuses maladies comme la tuberculose, l'infection streptococcique, la fièvre ondulante, la fièvre typhoïde. (239)

Les intradermoréactions au bacille de Koch sont actuellement les plus connus. Les protéines isolées des bacilles tuberculeux contiennent plus ou moins l'acide nucléique (242), ce sont des nucléoprotéines ou des fractions de nucléoprotéines dégradées et désintégrées. Ces fractions protéiques ainsi que celles isolées de filtrats de culture non chauffés si elles sont administrées en concentration suffisante (243), seront antigéniques et vont sensibiliser et donner des réactions cutanées typiques à la tuberculine (244). En effet, ces réactions sont similaires à celles produites avec la protéine nucléique du pneumocoque (245), et avec les filtrats de streptocoque hémolytique et de *Staphylococcus aureus* qui sensibiliseront, puis si les inoculations se poursuivent, provoqueront une désensibilisation. Ces réactions semblent être caractéristiques des nucléoprotéines bactériennes ou des fractions protéiques dégradées ou dénaturées dans les filtrats.

Inversement, il existe de plus en plus de preuves épidémiologiques que la colonisation ou l'infection par certaines espèces bactériennes peuvent déclencher ou exacerber des allergies (246,247,248,249). Dans l'asthme, par exemple, les bactéries peuvent exacerber les symptômes de la maladie seule ou en association avec des virus

tels que le rhinovirus humain ou le virus respiratoire syncytial (VRS) (250,251).

Les bactéries atypiques telles que *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* sont associées à une incidence accrue d'asthme, d'épisodes de respiration sifflante et d'exacerbations de l'asthme, ainsi qu'à un remodelage pulmonaire. De même, ces agents pathogènes ont été fréquemment identifiés dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), les lavages nasaux et les sérums de patients asthmatiques (252,253,254,255,256).

En ce qui concerne les bactéries courantes colonisant les voies respiratoires humaines, la colonisation ou l'infection par *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharralis* et *Staphylococcus aureus* ont été associées à l'induction de l'asthme et son exacerbation, des maladies pulmonaires obstructives chroniques et des sifflements respiratoires récurrents au début de la vie (257,258,259,260,261,262). De plus, chez les patients souffrant de troubles allergiques tels que l'asthme, la dermatite atopique (DA) ou la polypose nasale, la colonisation par *S. aureus* semble se produire beaucoup plus fréquemment (respectivement 87 %, 90 %, 87 %), contrairement à une colonisation de 20 % à 50 % chez des adultes en bonne santé (263,264,265)

Par ailleurs, il a été démontré que les réponses immunitaires innées locales de la peau jouent un rôle important dans l'apparition de la dermatite atopique. Mrabet-Dahbi et al (266) ont rapporté qu'un seul polymorphisme nucléotidique dans TLR2 R753Q entraîne une altération des propriétés fonctionnelles contre *S. aureus*, qui peut être isolée dans 90 % des lésions cutanées d'eczéma atopique (267). De plus, la perte de la fonction de la filaggrine, joue un rôle essentiel dans l'apparition de la sensibilisation atopique, de la rhinite allergique, de l'asthme et de la dermatite atopique (268). Pour l'induction de cette dernière, *S. aureus* sécrète des protéases et endommage la barrière

cutanée.

Les superantigènes produits par *S. aureus* sont connus pour activer les lymphocytes T et faciliter la sensibilisation aux Ig (269,270).

Ces anomalies génétiques nouvellement identifiés soulèvent des questions sur le mécanisme selon lequel une altération de la réponse immunitaire innée locale ou une colonisation par *S. aureus* provoque une sensibilisation allergique, de l'asthme ou une dermatite atopique. Il est très probable que de faibles réponses immunitaires innées locales puissent être associées à des signaux altérés pour induire des effets adjuvants spécifiques à l'antigène des agents microbiens pour pleinement stimuler des réponses immunitaires protectrices Th1.

Des déséquilibres du microbiote intestinal, aussi appelés « dysbioses », ont été mis en cause dans les dysfonctionnements associés aux allergies comme l'asthme. Ainsi, des différences dans la composition du microbiote intestinal ont été observées entre des enfants asthmatiques et sains. Cette relation forte entre microbiote intestinal et asthme suggère un rôle du microbiote intestinal dans le développement de l'asthme allergique et qu'une modulation de ce microbiote intestinal pourrait contribuer à prévenir et/ou à combattre cette pathologie (271)

III.2. Mécanismes bactériens d'induction et d'exacerbation des allergies

De nombreuses fonctions pro-allergéniques, à la fois spécifiques et non spécifiques des antigènes, ont été attribuées aux bactéries. Les bactéries ont la capacité d'infecter les cellules épithéliales des voies respiratoires, induisant ainsi une inflammation, la mort cellulaire et une défaillance de la barrière épithéliale. De plus, les toxines formant des pores, par exemple la α -toxine de *S. aureus* (H1a), et les protéases bactériennes contribuent à la défaillance de la barrière épithéliale (272). Une perméabilité épithéliale accrue facilite l'invasion microbienne et expose le système

immunitaire aux polluants environnementaux et aux allergènes. D'autre part, les systèmes de défense immunitaire antibactériens semblent être altérés dans l'allergie.

En réponse à l'invasion bactérienne, le système immunitaire inné de la peau humaine élabore de grandes quantités de peptides antimicrobiens (AMP) appelés cathélicidines et bêta-défensines. Cette réponse est défectueuse chez les patients atteints de DA (Dermatite atopique). De plus, les cytokines Th2 telles que l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13 agissent en synergie pour réguler la baisse de l'expression de l'AMP dans la peau des patients atteints de DA. Cela se traduit par une plus grande sensibilité à la colonisation par *S. aureus* chez les patients atteints de DA, ce qui à son tour favorise l'exacerbation des symptômes de la DA (273,274,275). Par ailleurs, certaines bactéries comme l'*Haemophilus influenzae* et le *Streptocoque pneumoniae* sont capables de provoquer la libération d'histamine à partir de leucocytes et de mastocytes basophiles humains via des mécanismes IgE-dépendants ou indépendants (247,276,277,278,279). L'*Haemophilus influenzae* non typable peut également activer les éosinophiles par l'intermédiaire de récepteurs bêta-glucan (276,277,278).

Les agents pathogènes respiratoires peuvent induire un excès de médiateurs entraînant un remodelage des voies respiratoires accompagné d'un épaississement des parois des voies respiratoires et d'une altération de la fonction pulmonaire. Les facteurs de croissance des fibroblastes et les facteurs de croissance endothéliaux vasculaires sont impliqués dans l'angiogenèse, la prolifération et l'hypertrophie des muscles lisses des voies aériennes, le dépôt de collagène et de fibronectine ainsi que dans la génération de nouveaux vaisseaux lymphatiques (246,280). Par exemple, dans un modèle d'asthme murin, l'infection à *M. pneumoniae* augmente le dépôt de collagène dans les voies respiratoires (281,282). Chez les souris atteintes d'une infection chronique et récurrente à *C. pneumoniae*, une augmentation de l'épaisseur de la

membrane basale sous-épithéliale suggérant un remodelage des voies respiratoires a été observée (283). Chez les enfants asthmatiques infectés par *M. pneumoniae*, un nombre élevé de basophiles est présent dans le sang périphérique et une éosinophilie est observée dans le BAL, suggérant des exacerbations de l'asthme bronchique (284).

Plusieurs études indiquent que les bactéries peuvent induire la différenciation des cellules T naïves en cellules Th2 ou Th1 et provoquer la libération de cytokines Th2. Des espèces bactériennes telles que *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae* induisent la production d'IL-4 dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) et augmentent les taux d'IL-4 ainsi que les ratios IL-4/IFN- γ dans le LBA des patients asthmatiques (285,286,287). Les patients atteints de bronchectasie et d'infection à *H. influenzae* développent un profil de cytokines Th2 et augmentent les concentrations sériques d'IgG1, d'IgG3 et d'IgG4 spécifiques (288). De plus, les PBMC provenant de porteurs âgés de 6 mois de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ou *M. catarrhalis* qui ont développé de l'asthme à l'âge de 7 ans ont produit plus d'IL-5 et d'IL-13 lors de l'exposition à ces bactéries que les PBMC de des sujets qui n'ont pas développé d'asthme (289) .

Le staphylocoque aureus exprime des facteurs de virulence tels que les super antigènes, la protéine A liant la fibronectine (FnBP) ainsi que la α -toxine, qui peuvent biaiser la réponse immunitaire cutanée vers un profil de type 2. Cela facilite l'attachement de *S. aureus* à la surface de la peau et la survie des microbes (290,291,292). Dans une étude, Nakamura et ses collègues ont démontré que les surnageants de culture cellulaire de *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus saprophyticus* provoquaient une dégranulation des mastocytes via une toxine indépendante des IgE et de l'antigène (293).

CHAPITRE VI : MATÉRIELS ET METHODES

I. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale prospective mono centrique observationnelle de type cas-témoin.

II. Période de l'étude

L'étude s'est étalée sur 6 ans de janvier 2015 à decembre2020 incluant 73 patients dont 53 cas (29 hommes et 24 femmes) et 20 témoins ayant consulté au service d'ophtalmologie à l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

III. Sujets :

Nous avons constitué deux échantillons (témoins et malades). L'échantillon de malades regroupe 53 patients avec atteinte de la surface oculaire chronique, et récurrente et recrutés aux consultations ophtalmologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. L'âge moyen de la population a été de 14 ans avec des extrêmes allant de 4 à 62 ans. Le sexe masculin a concerné 56 % de la population. Sur le plan clinique, il s'agit de 26 cas de kérato-conjonctivite vernale chronique, 10 cas Kérato-conjonctivite phlycténulaire, 5 cas de blépharo-conjonctivite, 4 cas d'épisclérite, 5 cas de kératite et 3 cas de kératite nummulaire. Le mode évolutif a été de type chronique ou de type poussée-rémission pour tous les patients. L'échantillon de témoins a été de 20 sujets volontaires avec surface oculaire intact, appariés au groupe des cas selon le sexe et l'âge. Ils ont été recrutés au niveau des consultations d'ophtalmologie au sein de l'HMMI.

III.1. Critères d'inclusion

Groupe des cas : Patient présentant une inflammation de la surface oculaire chronique et récurrente.

Groupe témoin : Patient ne présentant aucune atteinte de la surface oculaire. Ainsi les patients du groupe des cas ont été associés à un témoin avec des caractéristiques identiques selon l'âge, le sexe.

III.2. Critères d'exclusion

Groupe des cas :

Patient présentant une infection oculaire, ou suivi pour une maladie auto-immune.

Les perdus de vue

Groupe des témoins : Toute atteinte de la surface oculaire.

IV. Matériel et collecte des données

Les dossiers d'hospitalisation, le suivi externe et les bases de données numériques de l'hôpital étaient les supports utilisés. Ces données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation.

IV.1. Echantillon : (Figure 31)

Sur un total de 73 patients :

53 patients se présentent avec une inflammation de la surface oculaire chronique et récurrente (Groupe des cas)

20 témoins ont été choisis identiques en âge et sexe au groupe des cas (Groupe des témoins).

L'âge moyen de l'échantillon est de 17 ans.

IV.2. Critères d'évaluation

Tous nos patients ont bénéficié d'une évaluation :

Epidémiologique : âge et sexe

Clinique : un interrogatoire comprenant les antécédents personnels et familiaux, la qualité de vie, les signes fonctionnels, et un examen clinique complet.

Biologique : un bilan fait de numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, ASLO, Examen bactériologique des urines, un examen kystes-œufs-parasites (KOP) des selles refait trois fois. Un prélèvement conjunctivo-cornéen et de la gorge a été effectué chez tous les patients, et un seul frottis vaginal, devant les signes d'appel gynécologiques.

Radiologique : Blondo-scan à la recherche de sinusite

Evolutive: recherche de rechute à travers un suivi rapproché s'étalant sur une période de 03 ans en moyenne (période allant de 06 mois à 05 ans selon les patients).

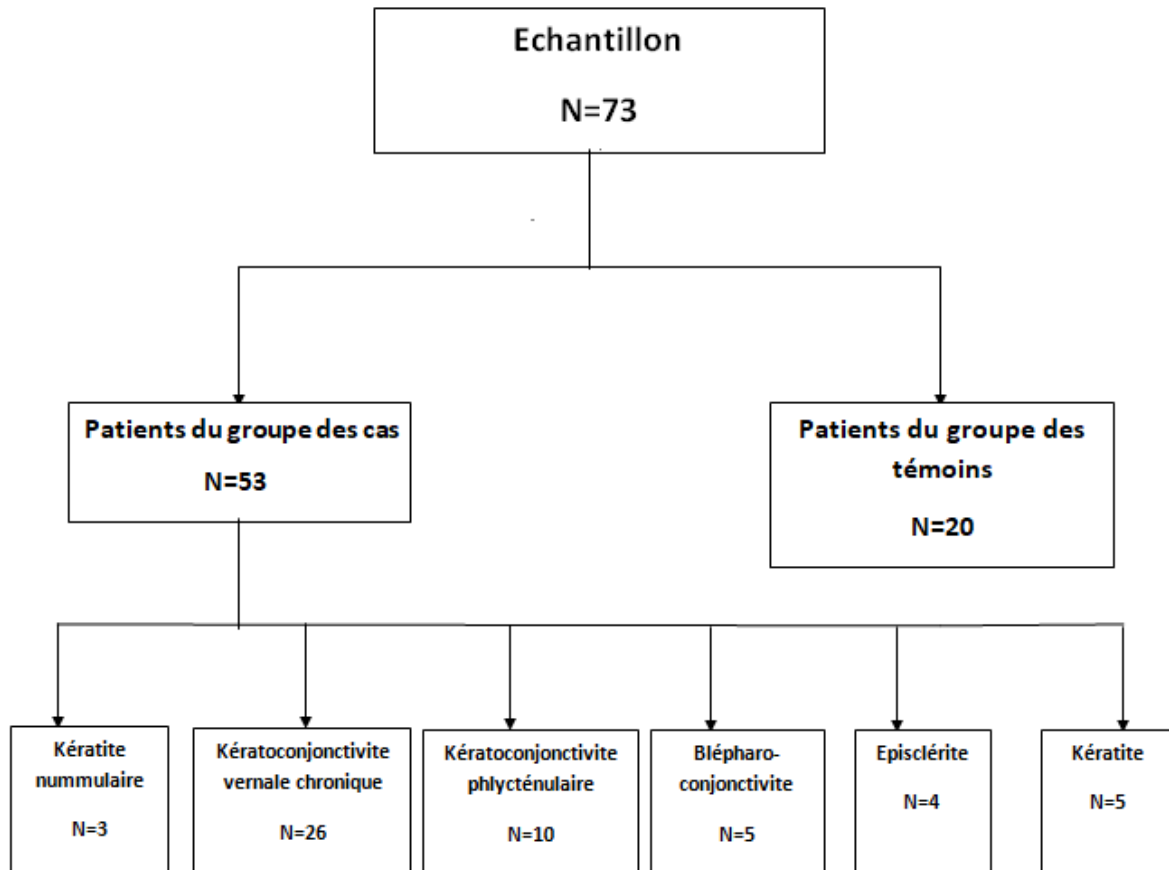


Figure 31 : Schéma récapitulatif de l'échantillon étudié

V. Analyse et saisie des données

Les données recueillies ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel informatique Statistical Package for Social Sciences (SPSS), 13.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm Ecart type et les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages. Le seuil de significativité p a été fixé à 0.05. Les comparaisons ont été étudiées par le test du khi-carré. Nous avons étudié les corrélations entre divers paramètres sociodémographiques (sexe et âge) et biologiques (la positivité des bilans demandés : KOP, ECBU, ASLO et prélèvement de gorge).

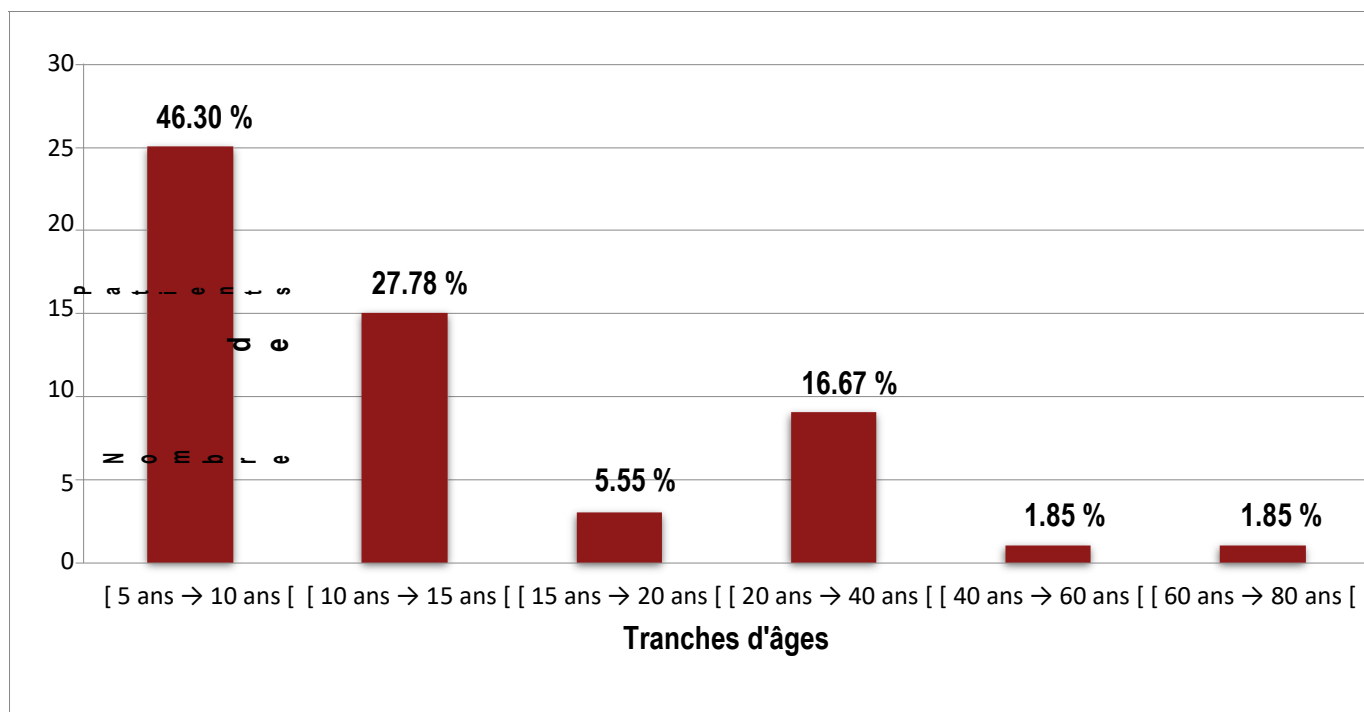
VII. Résultats

VI.1. Groupe des cas :

VI.1.1. Données Epidémiologiques :

VI.1.1.1. Age :

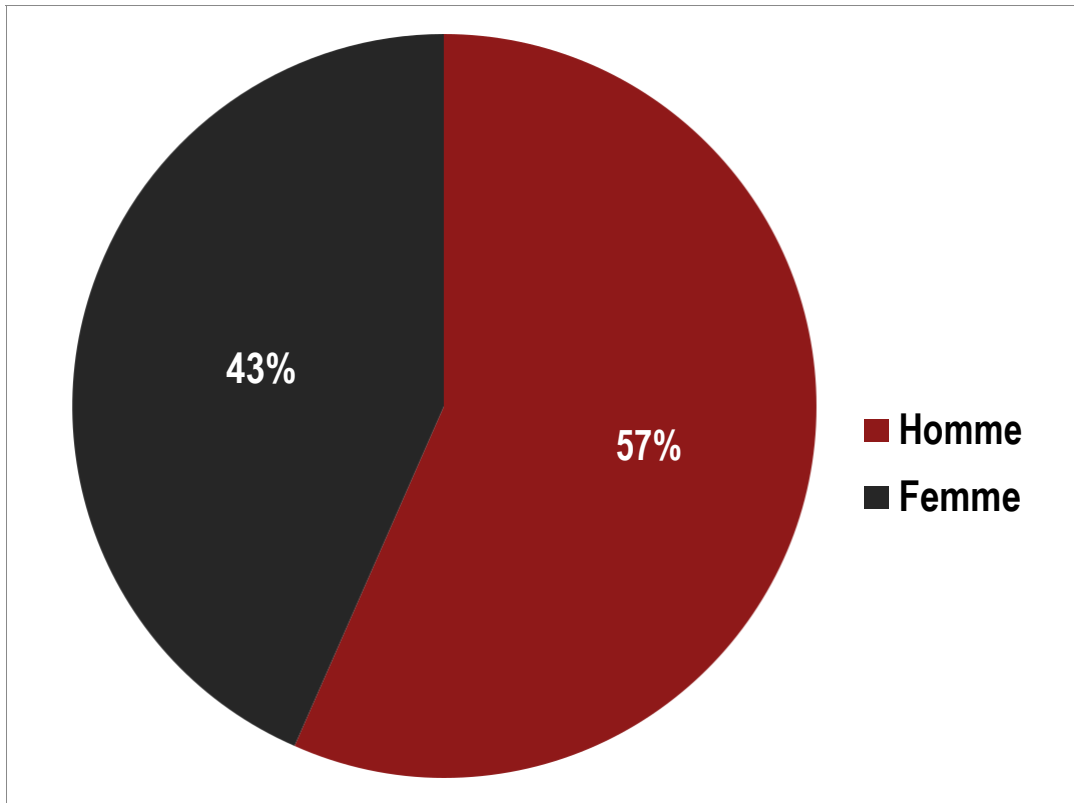
La moyenne d'âge des patients était de 14.29 ans avec des extrêmes allant de 4 ans jusqu'à 62 ans, avec une prédominance de la tranche d'âge entre 5 - 10 ans et entre 10 - 15 ans.



Graphique 1 : Répartition des cas en fonction de la tranche d'âge.

VI.1.1.2. Sexe :

Dans notre série, nous avons colligé 53 patients, 30 de sexe masculin (57%), et 23 de sexe féminin (43%), avec un sexe ratio M/F du groupe de 1.304



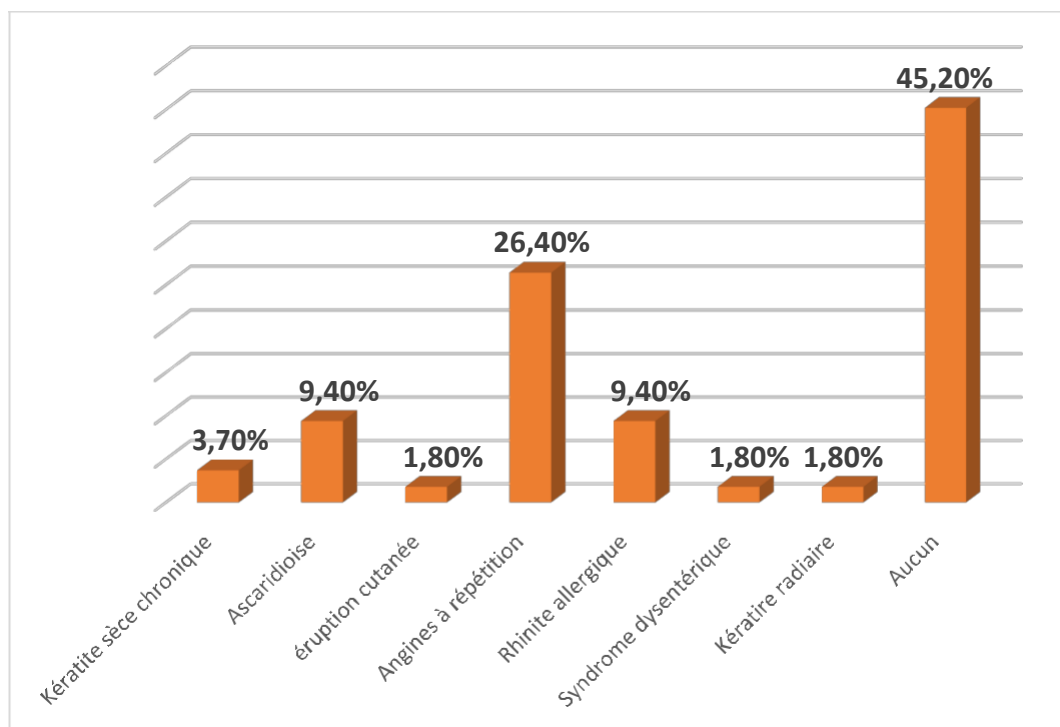
Graphique 2 : Répartition des cas selon le sexe.

VI.1.2. Clinique :

VI.1.2.1. Antécédents :

Parmi les 53 patients présentés :

- 5 avait une ascariose, soit 9.4%
- 1 présentait une éruption cutanée dans les 6 mois avant son admission, soit 1.8%.
- 14 avait des antécédents d'angines à répétition, soit 26.4%.
- 5 avait une rhinite allergique associée soit 9.4%.
- 1 seul ATCD de syndrome dysentérique, soit 1.8%
- 1 seul ATCD de kératite radiaire, soit 1.8%.
- 2 patients avaient une kératite sèche chronique sous larme artificielle et suivies en rhumatologie pour syndrome sec, soit 3.7%.
- 24 patients n'avaient aucun ATCD particulier, soit 45.2%



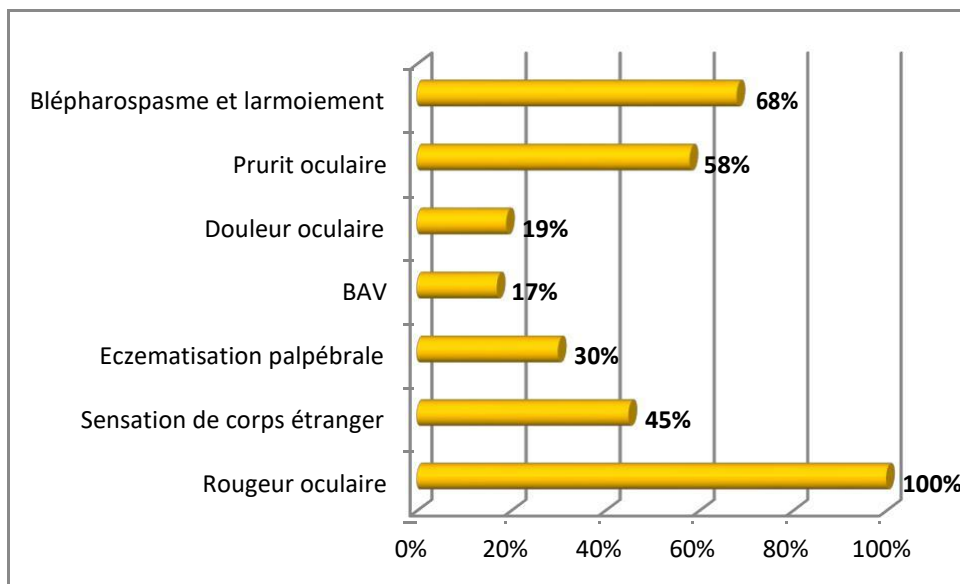
Graphique 3 : Répartition des cas selon les antécédents.

VI.1.2.2. Motif de consultation :

1. Les signes fonctionnels :

Dans notre série, parmi les 53 patients 100% des cas ont consulté pour rougeur oculaire. Cette rougeur oculaire était associée :

- Dans 68% des cas à un blépharospasme et larmoiement.
- Dans 58% des cas à un prurit oculaire.
- Dans 45% des cas à une sensation de corps étranger.
- Dans 30% des cas à une eczématisation palpébrale avec des fines squames.
- Dans 19% des cas à une douleur oculaire.
- Dans 17% des cas à une BAV dont 2 patients soit (22.2%) présentaient une mal voyance.

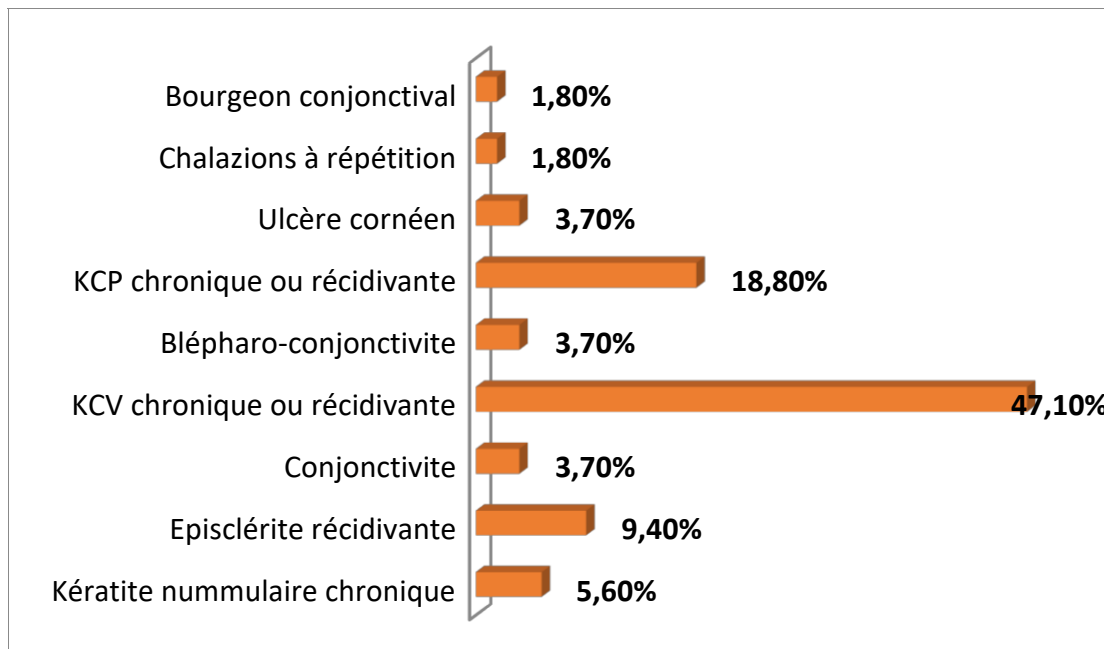


Graphique 4 : Les signes fonctionnels rapportés par les patients

2. Suivi d'une atteinte oculaire :

Parmi les cas qui consultaient pour suivi d'une atteinte de la surface oculaire :

- 25 cas sont venus pour Kérato-conjonctivite vernale chronique ou récidivante, soit 47.1%.
- 10 présentaient une kérato-conjonctivite phlycténulaire chronique ou récidivante, soit 18.8%.
- 5 cas avaient une épisclérite récidivante dont une rebelle aux AINS et aux corticoïdes, soit 9.4%.
- 3 cas consultaient pour suivi d'une kératite nummulaire chronique, soit 5.6%.
- 2 cas consultaient pour suivi de conjonctivite, soit 3.7% et un seul patient pour suivi de bourgeon conjonctival, soit 1.8%
- 2 avaient une blépharo-conjonctivite, soit 3.7%.
- 2 consultaient pour suivi d'un ulcère cornéen dont un était central, soit 3.7%.
- 1 patient avait des chalazions à répétition, soit 1.8%

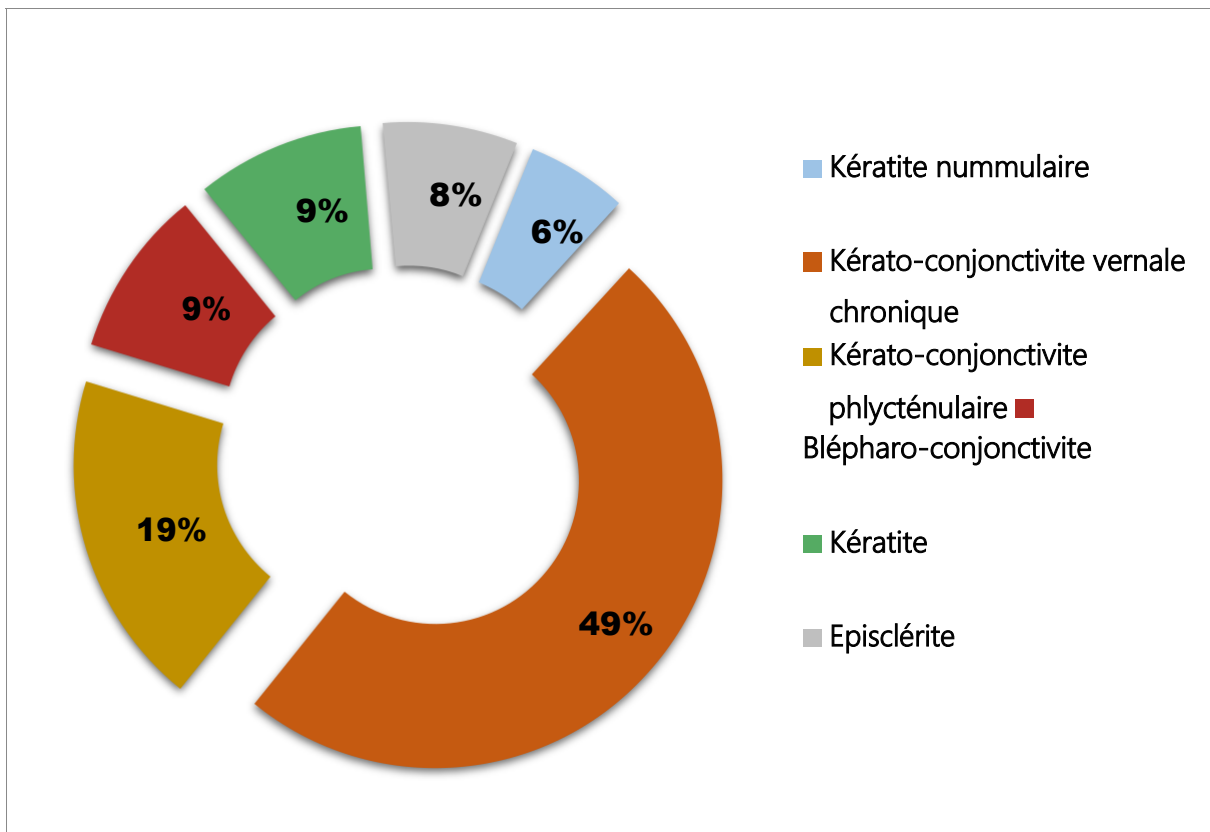


Graphique 5 : Répartition des cas selon les atteintes oculaires suivies

VI.1.2. 3. Examen ophtalmologique :

Chez les 53 patients présentés, les atteintes de la surface oculaire sont réparties comme suit :

- 3 cas de kératite nummulaire, soit 6% avec un cas associé à une épisclérite.
- 26 cas de kérato-conjonctivite vernale, soit 49%.
- 10 cas de kérato-conjonctivite phlycténulaire, soit 19%.
- 5 cas de blépharo-conjonctivite, soit 9%.
- 5 cas de kératite, soit 9%.
- 4 cas d'épisclérite, soit 8%.



Graphique 6 : Graphique présentant la répartition des cas selon les signes cliniques trouvés à l'examen ophtalmologique.

VI.1.2. 4. Mode évolutif :

Dans notre série, 30 cas soit (56.6%) présentaient une atteinte de la surface oculaire chronique et persistante et 23 cas soit (43.4%) présentaient une atteinte récidivante caractérisée par un mode poussée- rémission.

VI.1.3. Examens paracliniques :

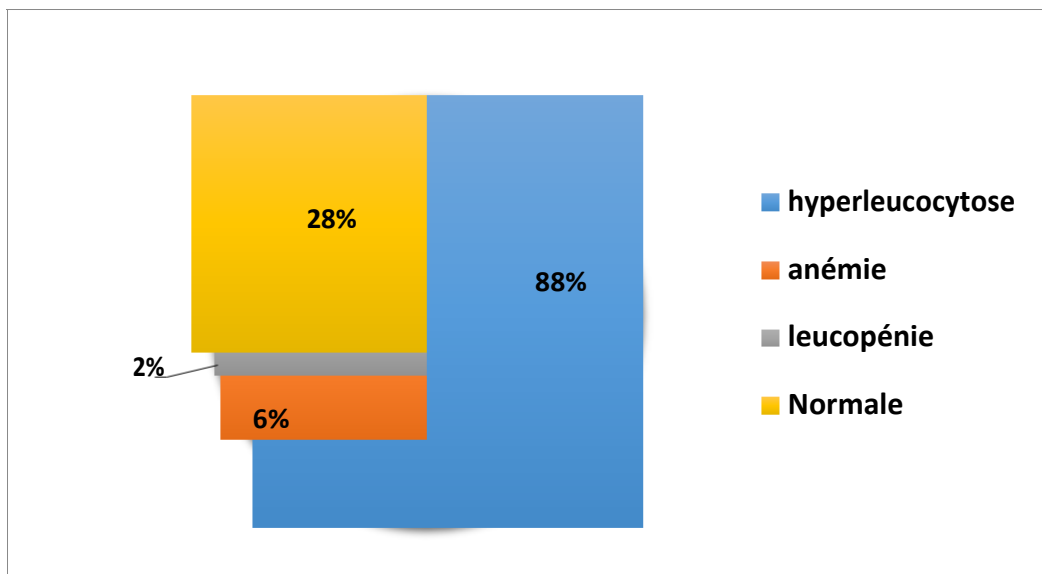
VI.1.3.1. Biologie :

1. Numération formule sanguine (NFS) :

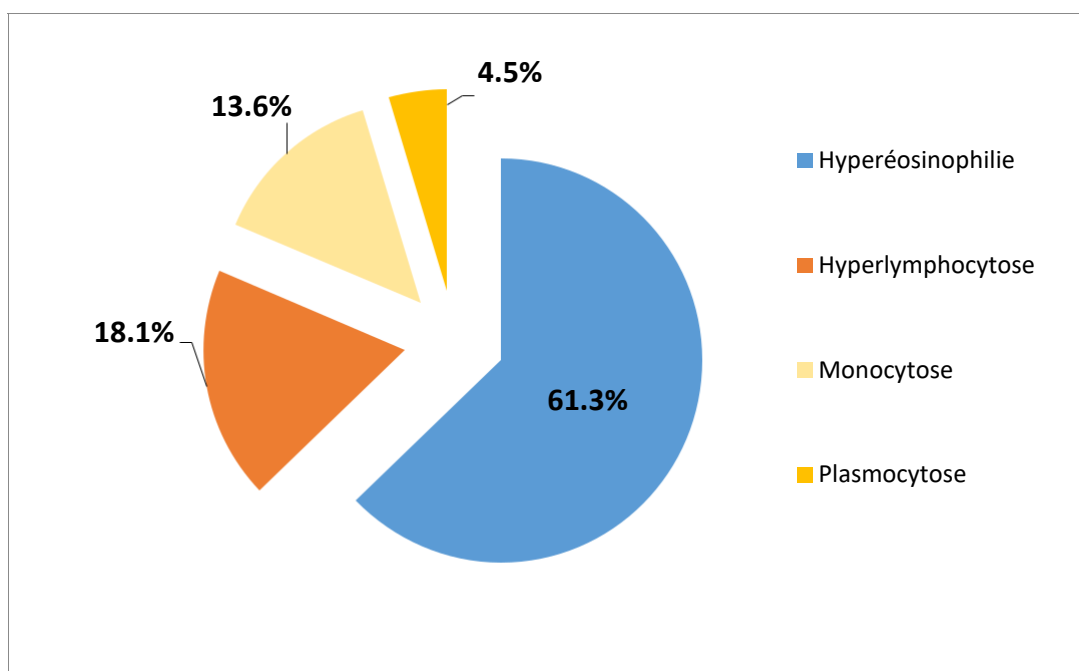
Elle était réalisée chez 50 patients, objectivant :

- Une anémie chez 3 patients soit (6%) : le bilan a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez 2 patients, soit 66.6% des anémies (anémie ferriprive et anémie inflammatoire) et une anémie normochrome normocytaire chez un seul patient, soit 33.3%. Le reste des patients avaient une hémoglobine normale.
- Une hyperleucocytose était notée chez 44 patients, soit (88%) : une hyperéosinophilie a été objectivée dans 27 NFS soit 61.3%, une hyperlymphocytose dans 8 NFS soit 18.1% avec 2 cas (4.5%) objectivant une plasmocytose et une monocytose dans 6 NFS soit 13.6%.
- Une Leucopénie avec éosinophilie était notée chez un seul patient, soit 2%.
- 14 NFS étaient sans anomalie, soit 28%.

Le taux d'hématocrite était normal chez tous nos patients.



Graphique 7 : Répartition des résultats de la numération formule sanguine.



Graphique 8 : Répartition de la formule leucocytaire.

2. La vitesse de sédimentation (VS) :

46 patients soit (86.7%) avaient bénéficié d'un dosage de la vitesse de sédimentation (VS). Cette dernière était accélérée chez 34 patients soit (73.9 %), signe d'un syndrome inflammatoire biologique.

La valeur moyenne était de 21.11 mm avec des extrêmes allant de 15 à 80 mm.

Tableau 5 : répartition des anomalies de la NFS en fonction du type de la lésion de la surface oculaire.

Type d'atteinte de la surface oculaire	Vitesse de sédimentaion			Numération formule sanguine		
	Realisée	Normale	elevée	realisée	normale	anormale
3 cas de Kératite nummulaire	3	1	2	3	0	3 NFS anormales : 2cas d'hyperéosinophilie 1 cas d'anémie hypochrome microcytaire
26 cas de la kérato- conjonctivite vernale	22	4	15	24	9	15 NFS anormales : 7 cas d'hyperéosinophilie. 2 cas d'hyperéosinophilie et monocytose. 2 cas d'hyperéosinophilie et hyperlymphocytose. 2 cas d'hyperlymphocytose. 1 cas d'hyperlymphocytose et monocytose. 1 cas d'hyperleucocytose.
10 cas de kérato- conjonctivite phlycténulaire	10	1	9	9	0	9 NFS anormales : 4 cas d'hyperéosinophilie. 1 cas d'hyperéosinophilie et anémie inflammatoire. 2 cas d'hyperéosinophilie et monocytose. 1 cas de leucopénie avec éosinophilie associée à une anémie hypochrome. 1 cas d'hyperéosinophilie et

						hyperlymphocytose.
5 cas de Kératite	5	2	3	5	3	2 cas d'hyperéosinophilie.
4 cas d'Episclérite	4	1	3	4	2	2 cas d'hyperleucocytose.
5 cas de Blépharo-conjonctivite	5	3	2	5	0	2 cas d'hyperéosinophilie. 1 cas d'hyperéosinophilie et monocytose. 1 cas d'hyperlymphocytose et plasmocytose. 1 cas d'hyperlymphocytose avec plasmocytose et hyperéosinophilie.
Total	46	15	34	50	14	36

VI.1.3.2. Examens bactériologiques :

1. L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) :

L'ECBU était réalisé chez 49 de nos patients soit (92.45%), il était positif à *Klebsiella Pneumoniae* chez un seul cas, soit (2.04%).

2. Anti Streptolysine-A ou ASLO :

Le dosage du titre d'ASLO a été fait chez tous nos patients, le dosage initial était positif chez 20 cas soit (38%) avec seulement 3 patients ayant un titre ASLO limite dont un était sous corticothérapie.

Un deuxième dosage a été réalisé chez 15 patients, chez qui le titre initial a été élevé, soit (75%). Le titre d'ASLO était négatif chez 5 de ces patients après traitement adapté à l'antibiogramme, soit (33.3%).

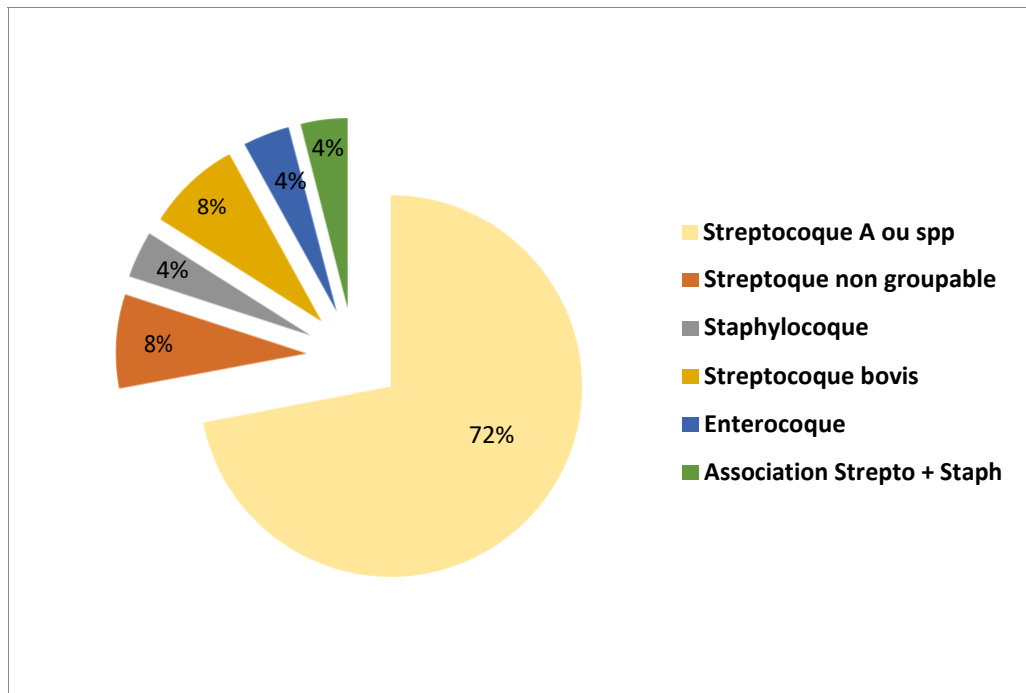
On a réalisé un troisième prélèvement chez 10 patients, chez qui le titre du deuxième dosage a été élevé, soit (66.6%). Le titre d'ASLO était négatif chez 7 patients après une troisième cure d'antibiothérapie, soit (70%).

Un quatrième et cinquième dosage a été réalisé chez 2 patients avec un troisième titre élevé soit (66.6%). Le titre d'ASLO a été positif chez tous ces patients.

3. Prélèvement de gorge initial :

Un prélèvement initial de la gorge a été réalisé chez tous nos patients. Il est revenu positif chez 25 cas soit (47.1 %). Parmi les bactéries retrouvées :

- Un Streptocoque A ou spp a été isolé dans 18 cas, soit 72%.
- Un Streptocoque non groupable a été isolé chez deux patients, soit 8% et un Streptocoque bovis isolé dans deux cas, soit 8%.
- Un Staphylocoque chez un seul patient, soit 4% et une seule association Streptocoque et Staphylocoque, soit 4%.
- Un Enterocoque Faecalis chez un seul patient (4%)



Graphique 9 : Bactéries retrouvées dans les prélèvements initiaux de gorge

4. Prélèvement de gorge pour suivi bactériologique :

Plusieurs prélèvements ont été réalisés (des patients ont reçu plusieurs prélèvements, jusqu'à 4 prélèvements, en fonction du titre d'ASLO) chez 14 patients soit 26.4% des cas.

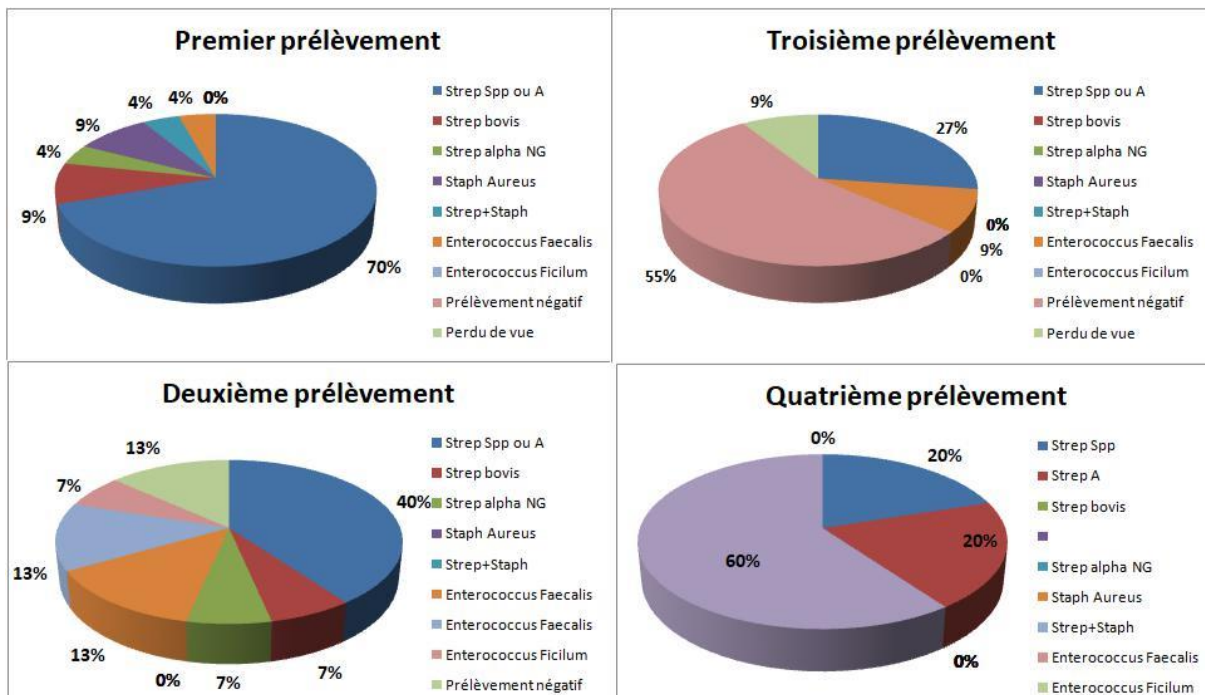
Un deuxième prélèvement était indiqué surtout devant un titre ASLO qui reste élevé ou après récurrence. Il a été réalisé chez 14 patients soit (56%) et était positif chez 11 patients soit (78.5%) ;

- 6 cas de Streptocoque spp ou A, soit 54.5%.
- 3 cas d'Enterococcus (2 Faecalis et 1 Fecium), soit 27.2%.
- 1 Streptocoque bovis (9%) et 1 Streptocoque non groupable (9%).

Un troisième prélèvement a été réalisé chez ces 11 patients, était négatif chez 7 cas avec un patient perdu de vue. Les germes trouvés sont : Enterococcus Faecalis dans un cas, soit 25% et Streptocoque spp ou A dans 3 cas, soit 75%.

Cinq patients ont nécessité un quatrième prélèvement dont un seul cas était positif à Streptocoque A, soit (20%) et deux de ces patients ont bénéficié d'un cinquième prélèvement qui était revenu négatif.

La répartition des souches bactériennes selon le prélèvement est représentée dans le graphique qui suit (Graphique N°10).

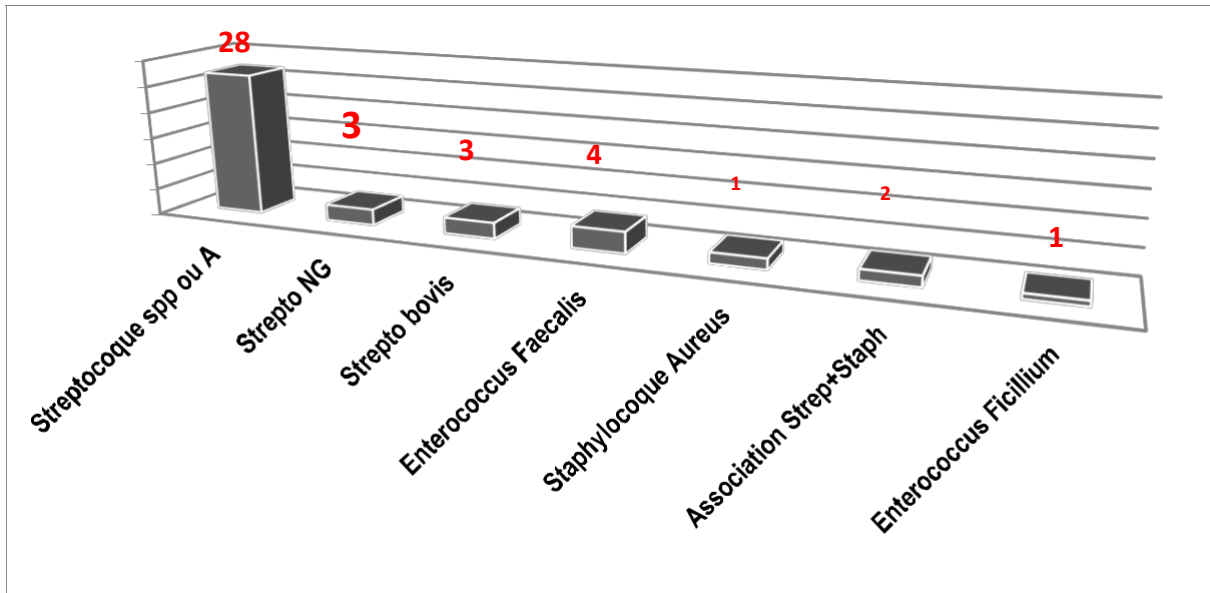


Graphique 10 : Répartition des souches bactériennes selon le prélèvement.

Les souches bactériennes retrouvées dans la totalité des prélèvements (32 prélèvement : prélèvement initial + prélèvements de contrôle) sont distribuées comme suit (Graphique N°11) :

- Streptocoque spp ou A dans 28 prélèvements soit (87.5%)
- Enterococcus Faecalis dans 4 prélèvements soit (9.8%).
- 3 prélèvements à Streptocoque alpha NG (7.3%)
- 3 prélèvements à Streptocoque bovis soit (7.3%).
- Staphylocoque Aureus dans 1 prélèvement soit (2.4%).
- Enterococcus Filicium dans 1 prélèvement (2.4%).

- Association Streptocoque et Staphylocoque dans 1 prélèvement soit (2.4%).



Graphique 11 : Répartition des souches bactériennes à l'examen bactériologique de la gorge tout prélèvement confondu.

5. Frottis conjunctivo-cornéen :

Tous nos patients ont bénéficié du prélèvement mais seulement 3 cas ont été positifs à Entamoeba Histolytica soit (56.6%)

6. Frottis cervico-vaginal :

Le prélèvement vaginal a été réalisé chez 2 patientes avec présence de signes d'appel gynécologique, soit (3.7%). Il est revenu positif à Acinetobacter baumannii chez une seule patiente.

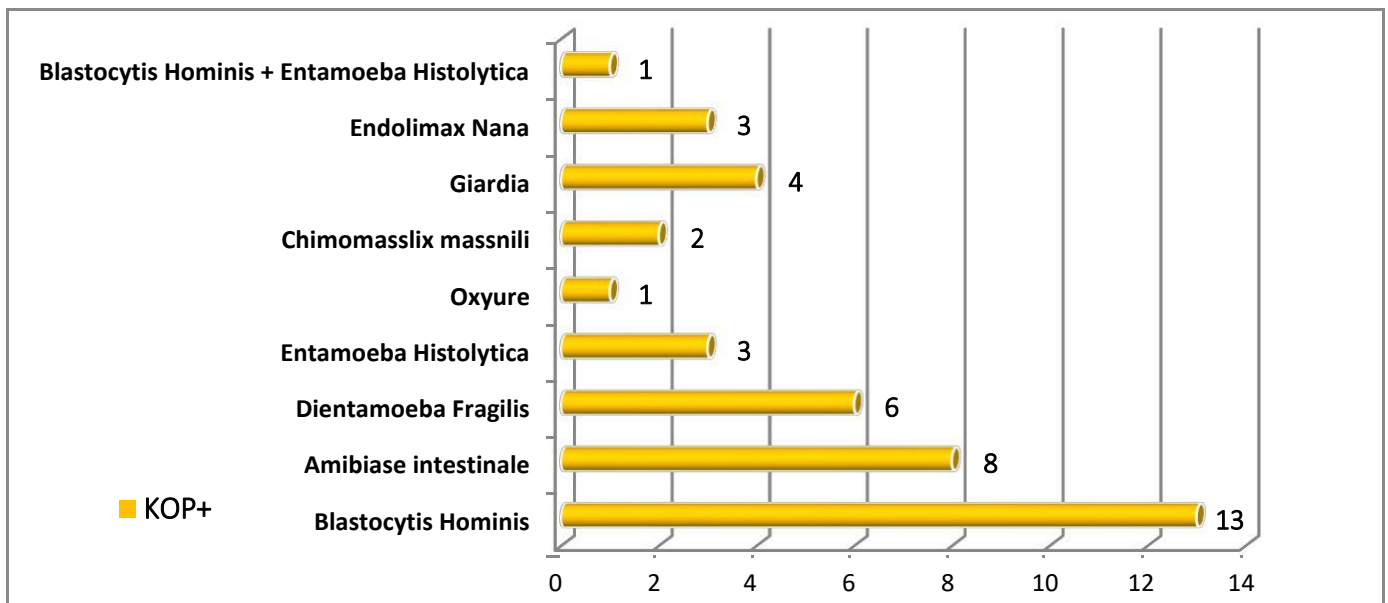
7. Examen parasitologique des selles ou KOP :

Il a été réalisé chez tous les patients dont 41 cas ont été positifs soit 77.35 %.

Parmi les prélèvements positifs, on note :

- Blastocytis Hominis dans 13 prélèvements soit (31.7%).
- Amibiase intestinale dans 8 prélèvements soit (19.5%).
- Dientamoeba Fragilis dans 6 prélèvements soit (14.6%).
- Entamoeba Coli dans 3 prélèvements soit (7.3%).

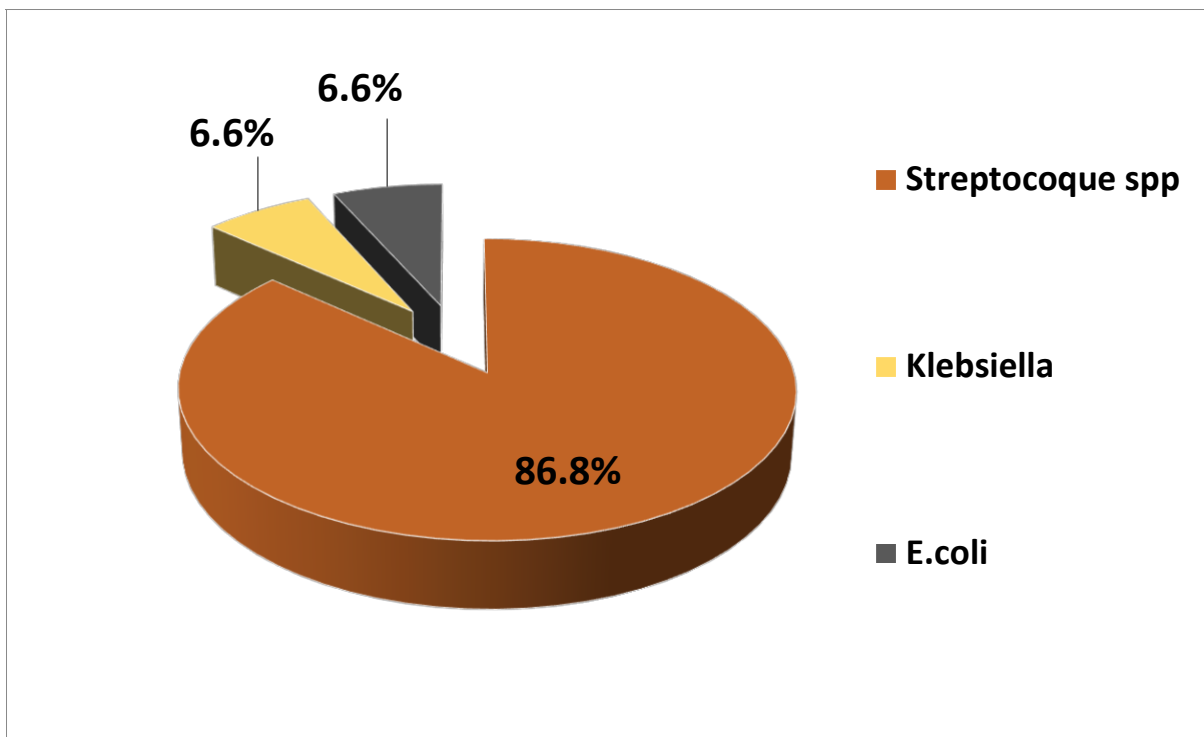
- Oxyure dans 1 prélèvement soit (2.4%).
- Chimomasslix massnili dans 2 prélèvements soit (4.8%).
- Giardia dans 4 prélèvements soit (9.7%).
- Endolimax Nana dans 3 prélèvements soit (7.3%).
- Une association de Blastocytis Hominis et Entamoeba histolytica dans 1 prélèvement soit (2.4%).



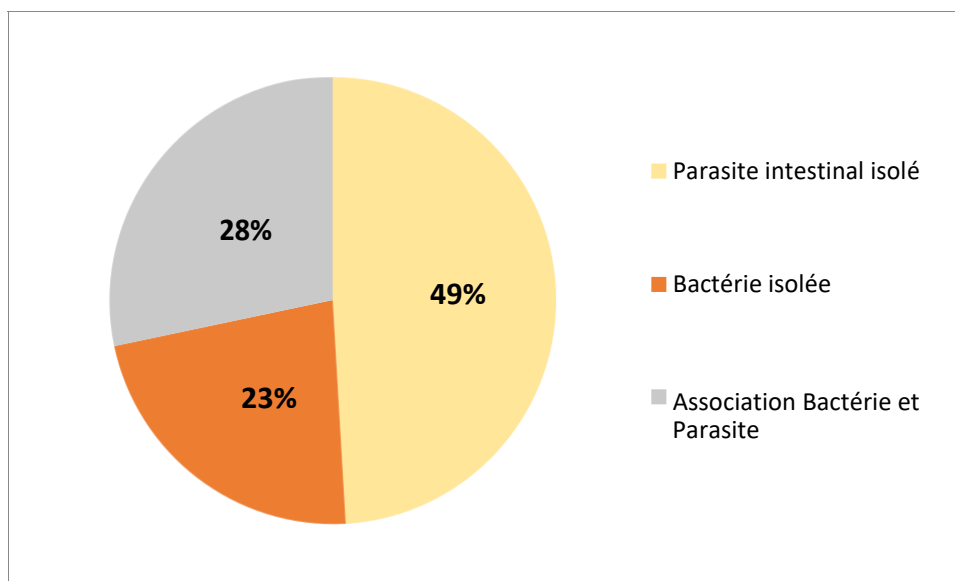
Graphique 12 : Répartition des souches parasitaires mises en évidence dans les prélèvements

8. Association parasite – bactérie :

Une parasitose intestinale a été associée à une bactérie chez 15 cas soit 28.3 % dont 13 cas de Streptocoque spp ou A soit 86.8% des associations, un cas d'E. coli intestinale soit 6.6%, et un cas Klebsiella (6.6%) .(Graphique N°13 et 14)



Graphique 13 : Association parasitose intestinale et bactérie



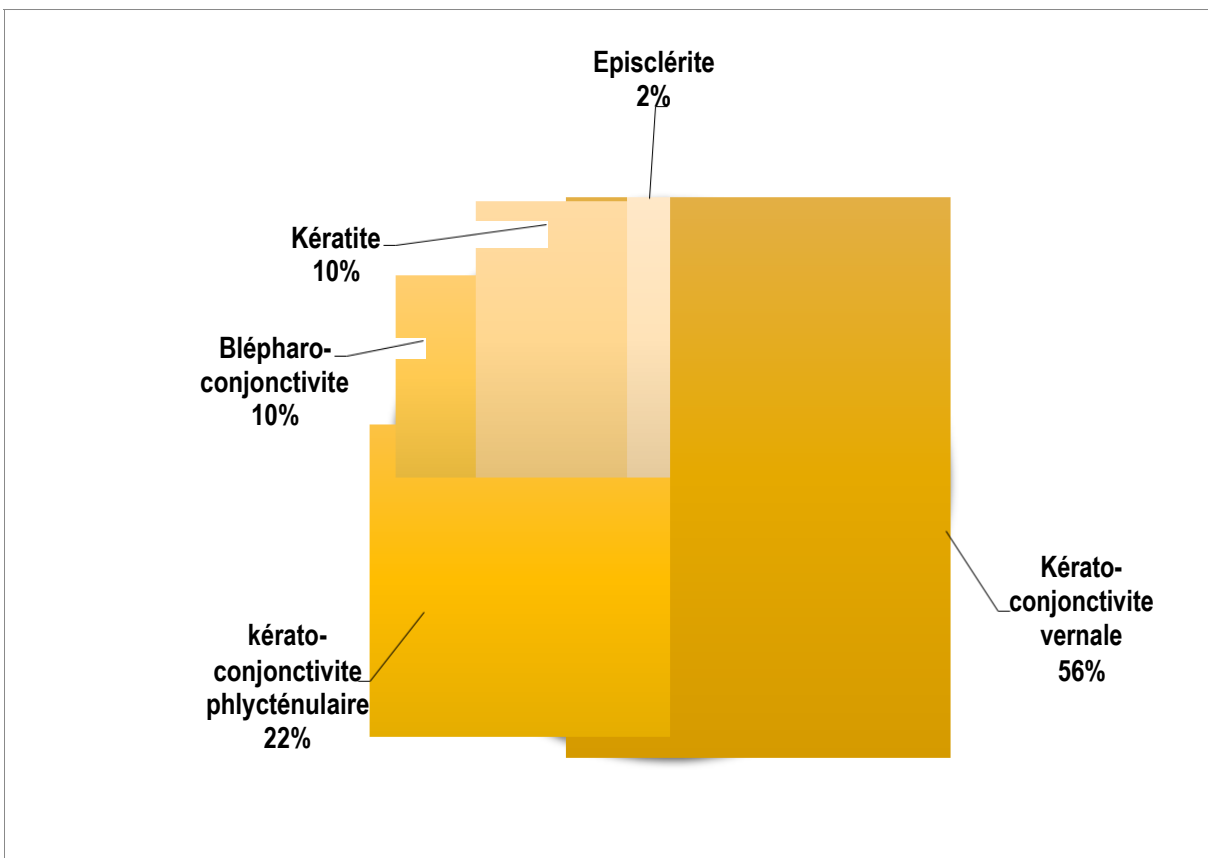
Graphique 14 : Répartition des parasitoses et bactéries selon les cas

VI.1.4. Répartition des infections diagnostiquées selon les atteintes oculaires :

1. Répartition des parasitoses intestinales selon les lésions oculaires :

On a trouvé une parasitose intestinale au KOP dans 41 cas soit (77.35%) qui sont répartis selon les lésions oculaires comme suit :

- 23 cas dans la kérato-conjonctivite vernale soit (56%).
- 9 cas dans la kérato-conjonctivite phlycténulaire soit (22%).
- 4 cas dans la blépharo-conjonctivite soit (10%).
- 4 cas de kératite soit (10%).
- 1 cas d'épisclérite soit (2%).
- Aucun cas n'a été enregistré dans la kératite nummulaire

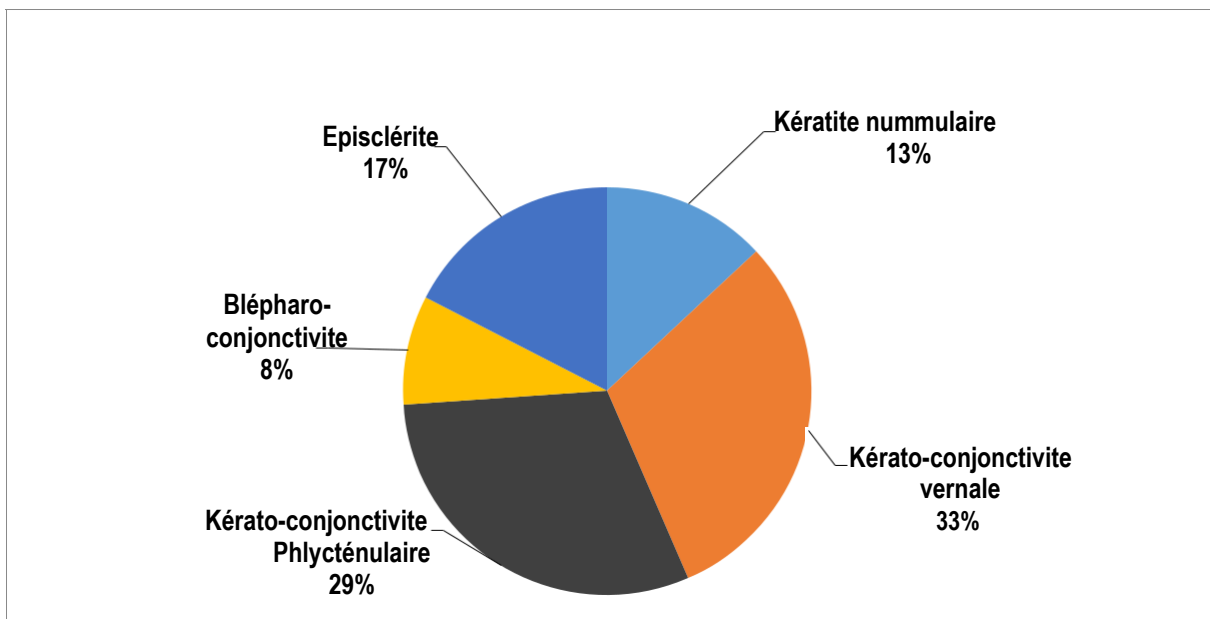


Graphique 15 : Répartition des parasitoses intestinales selon les lésions oculaires

2. Répartition des cas ayant une preuve infectieuse streptococcique selon les lésions oculaires :

Une infection streptococcique (titre ASLO élevé + preuve infectieuse streptococcique) a été observé chez 23 cas soit (43.3%) qui sont distribués selon les lésions oculaires comme suit :

- 7 cas dans les kérato-conjonctivites vernaes chroniques soit 33%.
- 7 cas dans les kérato-conjonctivites phlycténulaires soit 29%.
- 4 cas dans les épisclérites soit 17%.
- 3 cas dans les kératites nummulaires soit 13%.
- 2 cas dans les blépharo-conjonctivites soit 8%.



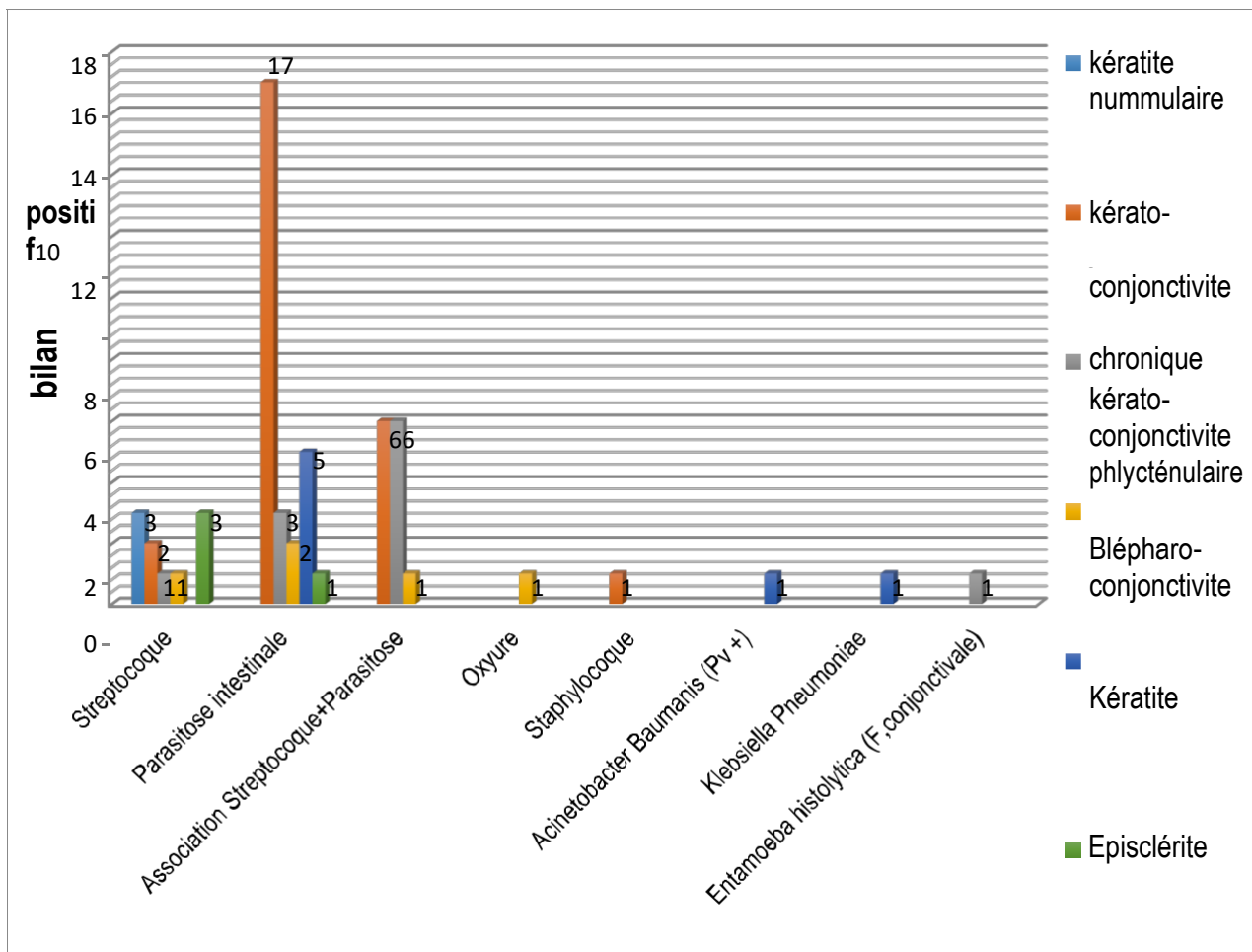
Graphique 16 : Infections streptococciques selon les lésions oculaires

3. Les germes isolés selon les lésions oculaires :

La répartition des différents résultats microbiologiques des bilans demandés (Prélèvements de gorge, Examen parasitologique des selles, Frottis conjonctival, ECBU et Prélèvement vaginal selon les lésions oculaires montre :

- Concernant la kératite nummulaire, les 3 cas sont post-Streptococcique A.
- Parmi les 26 cas de la kérato-conjonctivite vernale, 17 cas objectivent la présence de parasites soit (65.3 %), 2 cas de streptocoque (7.6%), 1 seul cas de Staphylocoque (3.8%) et 6 associations de Streptocoque et parasite soit (23%).
- Les 10 cas de kérato-conjonctivite phlycténulaire sont distribuées en 1 cas de Streptocoque (10%), 3 cas de parasite (1 oxyure + 2 Entamoeba) soit (30%) et 6 associations de parasite + Streptocoque soit (60%).
- Parmi les 5 cas de blépharo-conjonctivite, un seul cas à Streptocoque (20%), 3 cas de parasite (60%) et une seule association parasite et Streptocoque (20%).
- Concernant les 5 cas de kératite, 2 cas d'amibiase soit 40%, 2 cas avec parasite (40%) et 1 seul cas d'Acinobacter Baumanii (Prélèvement vaginal) soit 20%.
- 1 cas de parasite soit (25%) et 3 cas de Streptocoque (75%) parmi les 4 cas d'épisclérite.

La répartition des germes est détaillée dans le graphique N°16 et dans le tableau



Graphique 17 : Répartition des germes isolées selon les lésions oculaires

Tableau 6 : Répartition détaillée des germes selon les cas

Germe	/Nombre de germe	Répartition des germes	/Nombre total : 53 cas (100 %)
Parasites	Parasite seul	26/41 (63,4%)	49%
	Parasite associé à une bactérie	15/41 (36,6%)	28.3%
	Bactérie seule	12/27 (44.4%)	22.6%
Bactéries	Bactérie associée à un parasite	15/27 (55.6%)	28.3%

Parasites		Bactéries	
Parasite seul	26/41 (63,4%)	Bactérie seule	12/27 (44,4%)
Parasite associé à une bactérie	15/41 (36,6%)	Bactérie associée à un parasite	15/27 (55,6%)

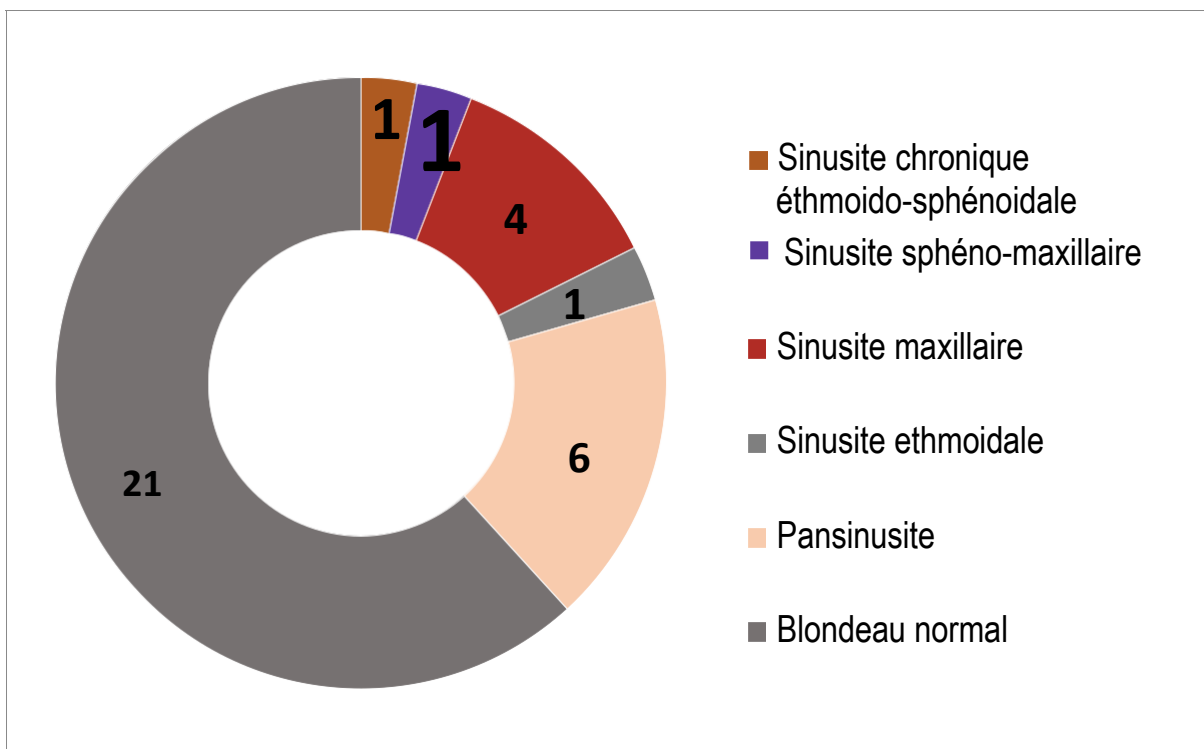
Germe	Nombre	Répartition des germes	Nombre total (%)
Parasites	41	8 balstocystis homonis : 7 Entamoeba hystolitica : 8 E.hystolitica + blastocystis homonis : 1 Diantamoeba fragilis 4 Giardia 3 Entamoeba coli 1 Endolimax Nana : 1 Oxyure 1	49%
Bactéries	27	Streptocoque ; 10 cas Acinetobacter Baumanii ; 1 cas (vaginal) Staphylocoque ; 1 cas	22.6%
Bactéries	27	- Streptocoque / 13 cas - Escherichia coli intestinale + B. homonis : 1 cas Klebsilla pneumonie urinaire + B. homonis : 1 cas	28.3%
Bactéries	27	- Parassite + streptocoque : 13 cas - Escherichia coli intestinale + B. homonis : 1 cas Klebsilla pneumonie urinaire + B. homonis : 1 cas	28.3%

VI.1.5. Examens radiologiques :

VI.1.5.1. Blondeau-scanner :

Il a été réalisée chez 34 de nos patients, soit (64.1 %). Le blondeau était anormal chez 13 patients soit (38.2%). L'examen a retrouvé dans :

- 6 cas une pansinusite soit (46.3%).
- 4 cas une sinusite maxillaire soit (30.9%).
- Un seul cas une sinusite sphéno-maxillaire soit (7.6%).
- Un seul cas une sinusite éthmoidale soit (7.6%)
- Un seul cas une sinusite chronique éthmoido-sphénoïdale soit (7.6%).

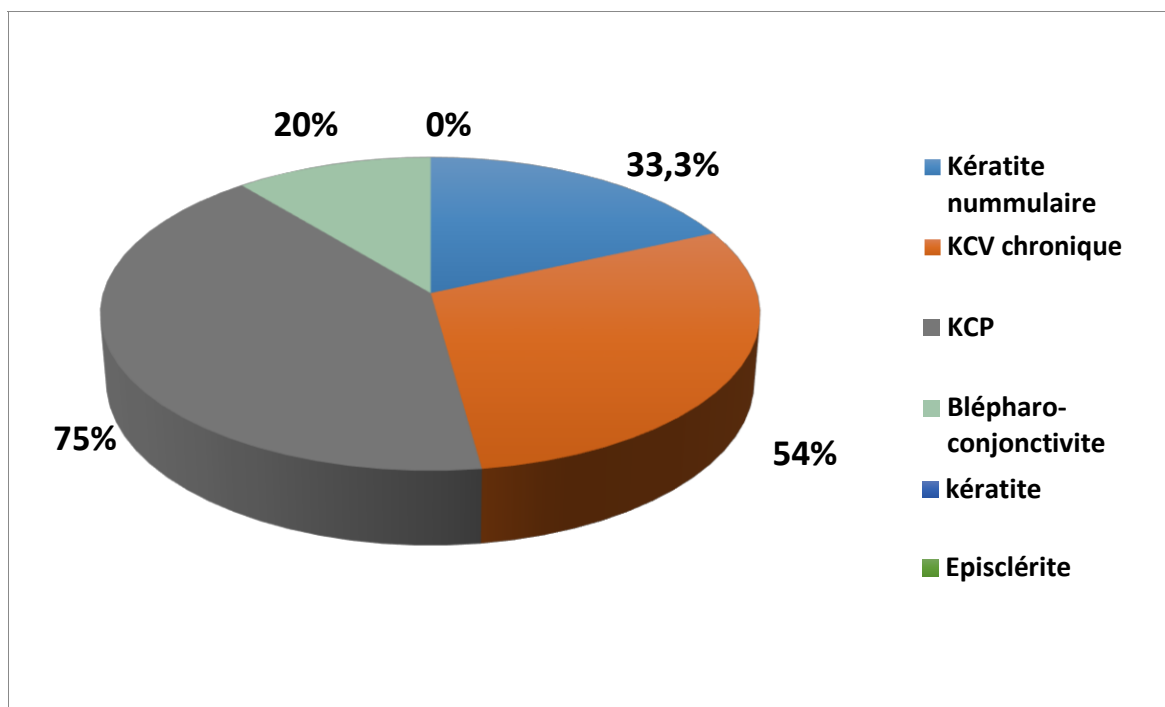


Graphique 18 : Répartition des sinusites selon les patients

Répartition des sinusites selon les lésions oculaires :

La répartition des résultats du Blondeau scanner des 34 patients, objective selon les lésions oculaires :

- 1 cas de sinusite (sinusite chronique éthmoïdo-sphénoïdienne) parmi les cas de kératite nummulaire soit (33.3%).
- 7 cas de sinusite parmi les cas de Kérato-conjonctivite vernale chronique soit 53.8% (4 cas de pansinusite soit (57.3%) et 2 cas de sinusite maxillaire soit (28.5%) et un cas de localisation sphéno-maxillaire soit (14.2%).
- 3 cas de sinusite (2 pansinusites soit 66.6% et une sinusite maxillaire soit 33.4%) parmi les cas de kérato-conjonctivite phlycténulaire soit (75%).
- 1 cas de sinusite (sinusite ethmoïdale) parmi les patients avec blépharo-conjonctivite soit (20%)
- 0 cas de sinusite enregistré dans la série des kératites et les épisclérites.



Graphique 19 : Répartition des atteintes oculaires présentant une sinusite au blondeau scanner

VI.1.4. Traitement :

Le traitement des manifestations de la surface oculaire de nos patients a reposé essentiellement sur le traitement de l'infection systémique associée selon le germe isolé.

VI.1.4.1. Traitement de l'infection bactérienne :

Un traitement antibiotique adapté à l'antibiogramme a été administré chez 17 cas parmi les 25 présentant une infection bactérienne (68%), le reste a été traité par une antibiothérapie probabiliste.

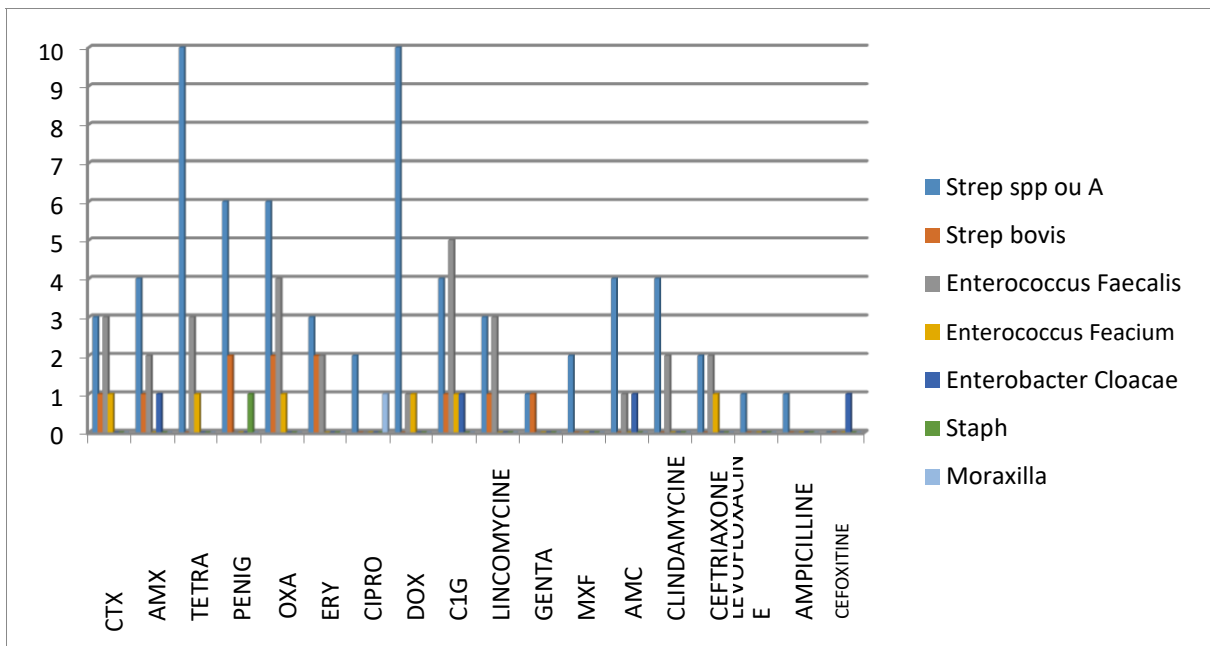
1. Antibiogramme :

Il a été réalisé chez 17 patients parmi 23 cas avec syndrome oculaire post streptococcique associée à un titre ASLO élevé soit 74%, les résistances des bactéries aux antibiotiques ont objectivé :

- Pour Streptocoque spp ou A, 3 cas de résistance au Cotrimoxazole, à l'Erythromycine et à la Lincomycine soit 16.6%, 10 cas de résistance aux tétracyclines et à la Doxycycline soit 55.5%, 6 cas de résistance au Péni G et à l'Oxacilline soit 33.3 %, 2 cas à la Ciprofloxacine, à la Ceftriaxone et à la soit 11.1%, 4 cas de résistance aux Céphalosporine 1^{ère} génération, à l'Amoxicilline protégée et à la Clindamycine et à l'Amoxicilline simple (22.2%) et 1 seul cas résistant à la Gentamycine, à l'Ampicilline et à la Levofloxacine (5.5%).
- Pour Streptocoque bovis, 2 cas de résistance au Péni G, à l'Oxacilline et à l'Erythromycine soit 66.6%, et 1 cas de résistance aux Céphalosporine 1^{ère} génération, au Cotrimoxazole et à l'Amoxicilline simple, à la Lincomycine et à la Gentamycine soit 33.3%,
- Pour Enterococcus Faecalis, 1 cas de résistance à la Doxycycline et à

l'Amoxicilline protégée soit 20%, 2 cas de résistance, à l'Amoxicilline simple, à l'Erythromycine, à la Clindamycine et à la Ceftriaxone soit 40%, 3 cas de résistance au Cotrimoxazole, à la Tétracycline et à Lincomycine soit 60%, 4 cas de résistance à l'Oxacilline soit 80% et 5 cas de résistance aux Céphalosporine de 1^{ère} génération soit 100% des cas.

- Pour *Enterococcus Faecium*, résistant au Cotrimoxazole, à la Tétracycline, à l'Oxacilline, aux Céphalosporine 1^{ère} génération et à la Ceftriaxone.
- Pour *Enterobacter Cloacae*, résistance à l'Amoxicilline protégée, à l'Amoxicilline simple, à la Cefoxitine et aux Céphalosporine 1^{ère} génération.
- Pour le Staphylocoque, résistant la Pénic G.
- Pour *Moraxilla*, résistant à la Ciprofloxacine.



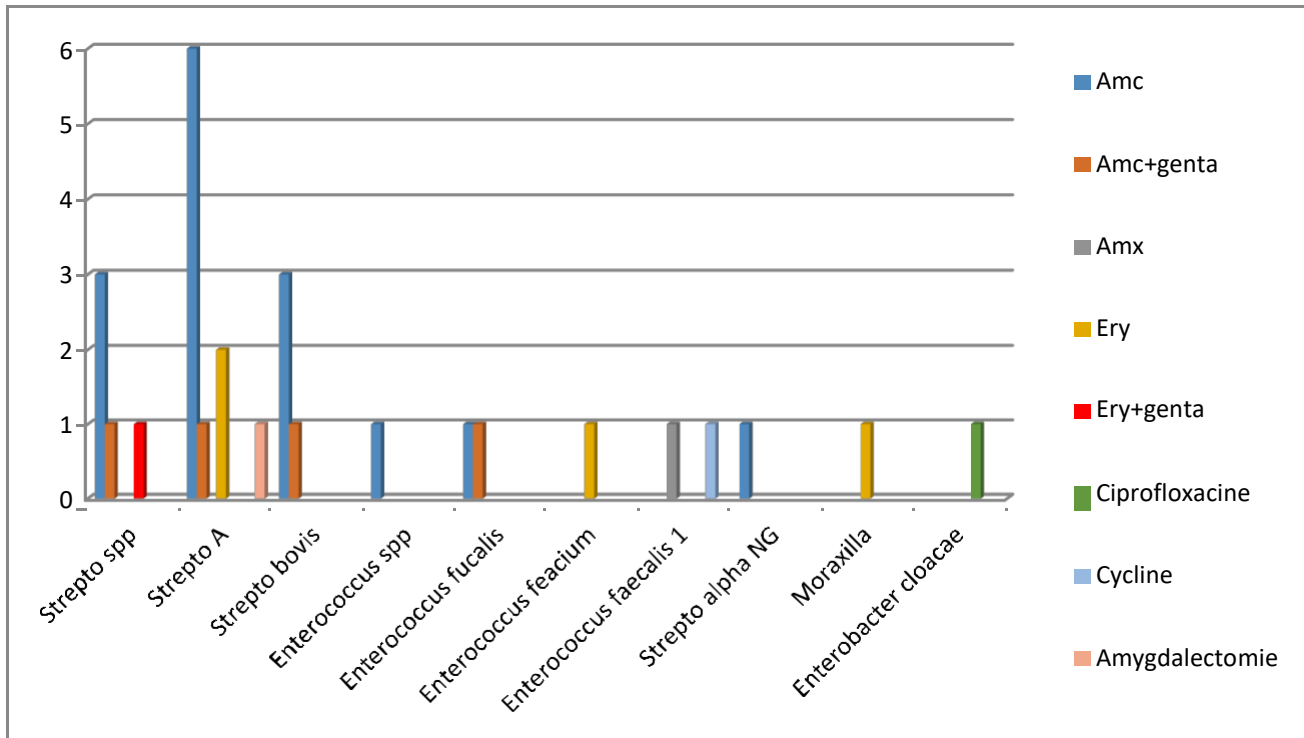
Graphique 20 : Résistance aux antibiotiques selon la bactérie trouvée dans la gorge

2. Traitement de l'infection bactérienne :

L'antibiothérapie administrée a varié en fonction de l'antibiogramme:

- L'amoxicilline + acide clavulanique (Augmentin) ont été administré 15 fois contre le Streptocoque spp ou A (9 cas), le Streptocoque bovis (3 cas), l'Enterococcus spp (1 cas), l'Enterococcus faecalis (1 cas) et le streptocoque alpha NG (1 cas).
- L'amoxicilline + acide clavulanique + gentamycine ont été administrés 4 fois contre le Streptocoque spp ou A, bovis et contre l'Enterococcus faecalis.
- L'amoxicilline simple a été administrée une seule fois contre l'Enterococcus faecalis 1.
- L'Erythromycine a été administrée 4 fois contre le Streptocoque A (2 cas), Moraxilla et l'Enterococcus faecium .
- La Ciprofloxacine a été administrée une seule fois contre l'Enterobacter Cloacae.
- Les Cyclines ont été administrées une seule fois contre l'Enterococcus faecalis 1
- L'Erythromycine + Gentamycine ont été administrés une seule fois contre le Streptocoque spp.
- 3 patients porteurs de Streptocoque A multi résistant ont bénéficié d'une amygdalectomie.
- Une ciprofloxacine a été administrée contre l'Acinetobacter baumannii (prélèvement vaginal) qui était multisensible à l'antibiogramme.

Pour les patients qui n'ont pas bénéficié d'un antibiogramme, une amoxicilline protégée a été administrée et pour l'infection urinaire à Klebsiella Pneumoniae une ciprofloxacine.



Graphique 21 : L'antibiothérapie administrée en fonction de la bactérie isolée dans le prélèvement microbiologique.

VI.1.4.2. Traitement de l'infection parasitaire :

- Un anti-amibien tissulaire et de contact était prescrit en cas d'amibiase,
- Ce traitement a été associé à une instillation d'un collyre (Hexamidine) pendant 4 mois à 6 mois en cas d'atteinte cornéenne associée
- Pour les autres protozoaires, le métronidazole a été administrée.
- L'albendazole a été prescrit pour le cas d'oxyure.
- Une ciprofloxacin a été administrée contre l'Acinetobacter baumannii (prélèvement vaginal) qui était multisensible à l'antibiogramme et pour l'infection urinaire à Klebsiella Pneumoniae.

VI.1.4.3. Suivi et évolution :

Les patients ont été suivis pendant une période de 03 ans en moyenne (06 mois à 05 ans) qui a été marquée par :

- Aucune récurrence dans un recul allant de 1 ans à 05 ans chez tous les cas avec Kératite nummulaire.
- 4 Récurrences chez 3 patients durant les deux premières années dans un recul allant de 06 mois à 05 ans chez les cas avec Kérato-conjonctivite vernale chronique :

Une seule récurrence à 06 mois dans un recul de 05 ans chez un patient avec au bilan, une parasitose intestinale à Blastocytis hominis + Entamoeba histolytica dont la coproparasitologie des selles ne s'était pas négativée après traitements.

Une seule récurrence à 3 mois dans un recul de 02 ans chez un patient traité pour parasitose intestinal à Endolimax nana et au prélèvement de gorge (lors de la récurrence) un Streptocoque spp.

Deux récurrences dans un recul de 04 ans chez un patient avec au bilan une parasitose intestinale à Entamoeba Coli

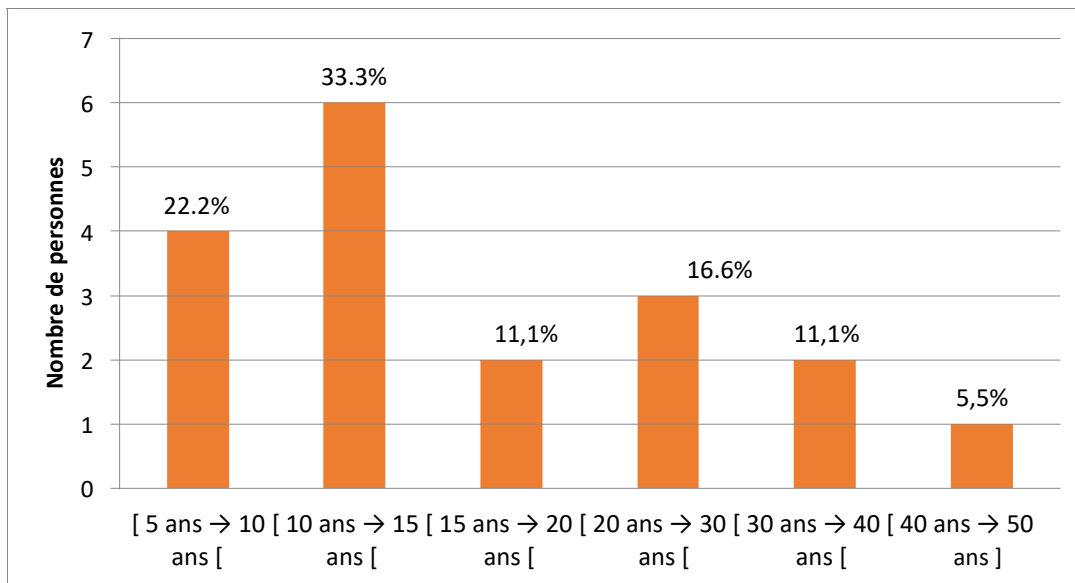
- Aucune récurrence dans un recul allant de 02 ans à 04 ans chez les cas avec Kérato-conjonctivite phlycténulaire.
- Aucune récurrence dans un recul allant de 03 ans à 05 ans chez les cas avec Blépharo-conjonctivite.
- Aucune récurrence dans un recul allant de 03 ans à 05 ans chez les cas avec Kératite radiaire, ulcéreuse ou keratoconjonctivite sèche.
- Aucune récurrence dans un recul allant de 02 ans à 05 ans chez les cas avec Episclérite.

VI.2. Groupe témoin

VI.2.1. Données épidémiologiques :

VI.2.1.1. Age :

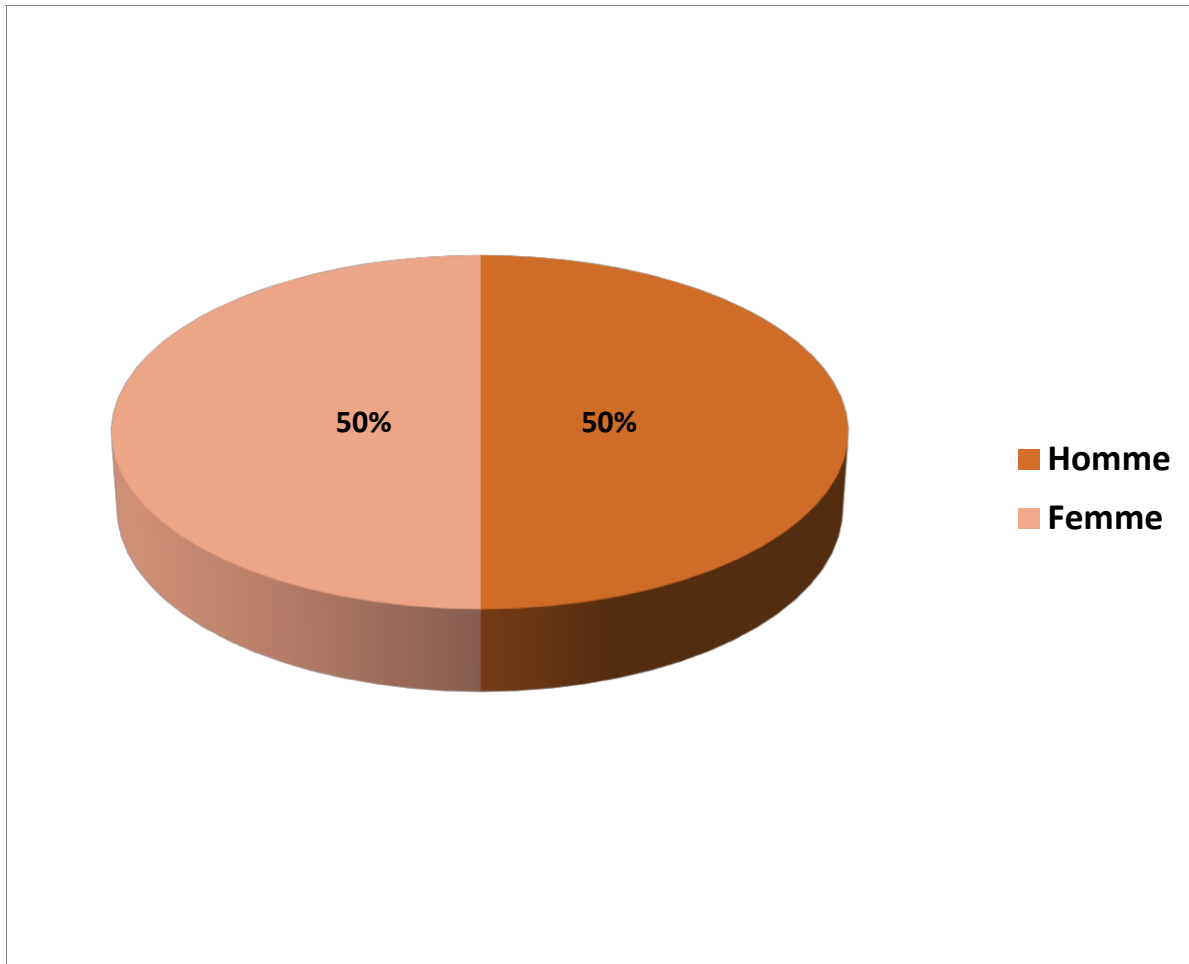
La moyenne d'âge des témoins était de 19.71 ans avec des extrêmes allant de 6 ans jusqu'à 50 ans, ainsi qu'une prédominance de la tranche d'âge entre 5 - 10 ans et entre 10 - 15 ans.



Graphique 22 : Répartition des témoins en fonction de l'âge.

VI.2.1.2. Le sexe :

Dans notre série, nous avons colligé 20 patients. On a noté l'âge et le sexe de 18 patients, Neuf de sexe masculin (57%), et Neuf de sexe féminin (43%), avec un sexe ratio M/F du groupe de 1.



Graphique 23 : Répartition des témoins en fonction du sexe.

VI.2.2. Clinique :

VI.2.2.1. Motif de consultation :

Les témoins étaient venus en consultation essentiellement pour correction optique.

VI.2.2.2. Examen ophtalmologique :

Éliminer une affection de surface oculaire chez tous les patients.

VI.2.3. Paraclinique :

Les cas témoins ont bénéficié d'un bilan fait d'un examen parasitologique de selles KOP, un examen cyto bactériologique des urines ECBU, le titre d'ASLO et un prélèvement de gorge.

VI.2.3.1. ECBU :

Tous les témoins ont un ECBU stérile.

VI.2.3.2. Examen parasitologique des selles :

Un seul témoin a une coproculture positive à Entamoeba Coli, soit 5%.

VI.2.3.3. ASLO :

Le titre d'ASLO a été normal chez tous les témoins.

VI.2.3. 4. Prélèvement bactériologique de la gorge :

Les 3 bactéries suivantes ont été isolées chez 3 témoins, soit 15% des témoins :

- Le Pneumocoque a été trouvé chez 2 témoins (isolé chez un patient et associé au Streptocoque H NG chez un deuxième patient), soit 66.6%
- Le streptocoque alpha NG, soit 33.3%
- Le streptocoque H NG, soit 33.3%.

En conclusion, 4 témoins ont un bilan infectieux positif : une parasitose intestinale et trois bactéries au prélèvement bactériologique de la gorge.

VI.3. Comparaison entre les deux groupes

Les deux groupes cas et témoins sont comparés selon les 3 variables : moyenne d'âge, le sexe et le résultat du bilan infectieux.

En utilisant le test de khi-carré, Dans notre étude, p est de 0.000 pour la comparaison entre cas et témoins selon les résultats du bilan infectieux, ce qui veut dire que le résultat est significatif (p:0.000est inférieur au seuil à partir duquel le résultat est significatif (p:0.05) . Cependant, des différences significatives entre malades et témoins ont été mis en évidence pour la variable du sexe (p : 0.737 < 0.05).

Selon le Test des échantillons indépendants, la moyenne d'âge qui était pour les cas de 14.29 ans et pour les témoins de 19.71 était significatif entre cas et témoins (p : 0.205).

Les tableaux suivants présentent une comparaison entre le groupe des cas et les patients du groupe témoin pour toutes les variables étudiées, tout en montrant la p value des variables calculées par le test de khi-carré.

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des variables étudiées et la p value de chacune

Caractéristiques des patients	Témoins (n=20)	Cas (n=53)	P value
Moyenne d'âge	19.71 ans	14.29 ans	0.205
Sexe :			
Homme	9 (50%)	30 (57%)	0.737
Femme	9 (50%)	23 (43%)	
Bilan :			
Positif	4	53	0.000
Négatif	17	0	

Tableau 8 : Test du khi-carré pour les bilans.

	Valeur	ddl	Tests du khi-carré			Point de probabilité :
			Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)	
khi-carré de Pearson	60,453 ^a	1	,000	,000	,000	
Correction pour continuité ^b	55,701	1	,000			
Rapport de vraisemblance	63,374	1	,000	,000	,000	
Test exact de Fisher				,000	,000	
Association linéaire par linéaire	59,647 ^c	1	,000	,000	,000	,000
N d'observations valides	75					

a. 1 cellules (25,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 4,53.

b. Calculée uniquement pour une table 2x2

c. La statistique standardisée est 7,723.

CHAPITRE VII : DISCUSSION

L'allergie est définie comme une condition dans laquelle le corps est sensibilisé par des antigènes étrangers. Elle participe à la défense spécifique de l'organisme contre une variété de substances, à la fois microbiennes et non microbiennes. C'est un phénomène lié à de nombreuses maladies comme la tuberculose, l'infection streptococcique, la fièvre ondulante, la fièvre typhoïde, la maladie virale et parasitaire.

L'infection parasitaire intestinale est l'un des principaux problèmes de santé publique dans les pays en développement (294,295). Environ 3,5 milliards de personnes sont infectées par des parasites intestinaux et environ 450 millions d'enfants sont malades à cause de ces infections (294). Plusieurs rapports ont décrit l'association entre les protozoaires et les helminthes avec des maladies cutanées allergiques telles que l'urticaire, le prurit et la dermatite (296,297,298,299,300,301). Les pathologies potentielles associées à l'urticaire peuvent être l'ascaridiose, la trichinellose, la fasciolose, la giardiose, la toxocarose, l'anisakiase, la schistosomose, la strongylose, l'hydatidose, la blastocytose, la filariose, etc... (2,296).

D'autres auteurs (302) ont établi une liaison entre l'asthme et l'ascaris et suggèrent la recherche des parasites intestinaux chez les patients souffrant d'asthme bronchique. Des études récentes suggèrent que certaines infections bactériennes peuvent également jouer un rôle important dans la pathogenèse de l'asthme (261) ; alors que d'autres travaux ont rapporté que les flores microbiennes bronchiques chez les patients asthmatiques sont perturbées par rapport aux contrôles sains (303).

L'allergie oculaire touche jusqu'à 30% de la population (304). Elle peut être chronique et conduire vers des séquelles visuelles graves. Sa pathogénie est complexe et fait intervenir des facteurs environnementaux, endocriniens, raciaux et génétiques (305,306,133). Dans la littérature, rares sont les études qui rapportent la relation de la maladie allergique oculaire et la parasitose intestinale. La majorité d'entre eux

concerne la kérato-conjonctivite vernale (KCV) (295,298) et la maladie phlycténulaire oculaire (2,307). Elles suggèrent que les parasites jouent un rôle dans la pathogenèse de ces atteintes et que le traitement de l'infestation parasitaire peut aider à les contrôler.

Notre étude est la première de son genre. Il s'agit d'une étude prospective étalée sur 6 ans, recherchant des foyers infectieux intestinaux, urogénitaux et ORL chez 73 (53 malades et 20 témoins) patients présentant une inflammation chronique ou récurrente de surface oculaire. Et ceci afin d'établir une relation de cause à effet.

Sur le plan clinique il s'agit de 26 cas de KCV, 10 cas de KCP, 5 cas de blépharo-conjonctivite, 4 cas d'épisclérites, 5 cas de kératite (KPS ou kératite ulcéreuse) et 3 cas de kératite nummulaire. L'analyse des selles a été réalisée chez tous nos patients et a révélé que 41 cas (77.35%) étaient positifs aux parasites intestinaux contre un seul cas dans le groupe témoin ce qui est statistiquement significatif. La parasitose intestinale est isolée chez 26 cas (49%) et associée à une bactérie chez 15 cas (soit 28.3%).

Les protozoaires sont les parasites les plus fréquemment rencontrés dans notre série puisqu'ils sont présents dans 75.4% de nos patients et sont responsables de 97,5% des parasitoses intestinales. Le genre *Entamoeba* (*Dientamoeba fragilis*, *Entamoeba histolytica*, *Endolimax nana*, *Entamoeba coli* et *Chilomastix mesnili*), représente la famille de protozoaire la plus rencontrée en association avec les manifestations allergiques oculaires. Il est retrouvé dans 56.6% de l'ensemble des cas présentant une parasitose intestinale. Le genre *Blastocystis* est rencontré dans 31.7 % des cas ayant une parasitose intestinale. Par contre le genre *Giardia* a été isolé dans 9.7 % des cas. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature. En effet, le *Blastocystis hominis*, *histolytica*, *Entamoeba fragilis*, et *Giardia*, sont les protozoaires les plus fréquemment rapportés dans la population générale (308,296,309,310). D'après

Kolkhir (301), les parasites intestinaux les plus fréquents et les plus allergisants sur le plan cutané sont *Blastocystis hominis*, *Giardia*, *Entamoeba histolytica* et les helminthes.



Figure 32 : Patient présentant une kérato-conjonctivite vernale associée a un *Diantamoeba fragilis* intestinal

L'accumulation des données épidémiologiques, in vivo et in vitro suggère fortement que *Blastocystis* est un agent pathogène. Il peut être asymptomatique ou responsable de plusieurs manifestations cliniques intestinales ou allergie cutanée qui disparaissent après traitement. Cependant, à nos jours aucune atteinte allergique de surface oculaire n'a été rapportée en association avec *Blastocystis hominis* (311). Dans notre série il était isolé chez 13 cas et associé à l'*Entamoeba histolytica* dans un cas. Il est rencontré dans toutes les lésions de la surface oculaire en particulier dans les kérato-conjonctivites vernaes (9cas), excepté les kératites nummulaires où ce dernier n'a pas été isolé.



Figure 33 : 1 : KCV chronique compliquée d'un ulcère chez un enfant présentant une *Entamoeba histolytica* au prélèvement KOP. 2/3 : Ulcère central après instillation de fluorescéine . 4 (photo en bas) : Disparition de la KCV et rémission de l'ulcère après traitement systémique antiparasitaire et topique.



Figure 34 : 1 : KCP chez une fillette de 4 ans évoluant depuis 2 ans chez qui la culture des selles a isolée l'Entamoeba histolytica 2 : Phlyctène avec inflammation. 3 : Résolution des signes cliniques après traitement antiparasitaire. 4 : Œil gauche. 5 : Œil droit.

Comme mentionné par Kolkhir et al, dans sa revue de la littérature (301), l'Entamoeba histolytica, est la troisième cause la plus fréquente d'infections parasitaires, et la cause la plus fréquente des urticaires chroniques systémiques chez les adultes. Dans notre étude l'Entamoeba histolytica est le deuxième parasite retrouvé en association avec les atteintes de la surface oculaire. Pedro Rocha-Cabrera et al (312) , ont réalisé des prélèvements conjonctivaux par test de Shirmer, sur 58 patients. 46 cas parmi eux (soit 79,31%) présentaient des pathologies de surface oculaires telles que la blépharite ou la conjonctivite. Ils ont pu déterminer la présence d'Acanthamoeba

sur la surface oculaire chez 15 patients. Parmi ces derniers, 14 (93,3%) ont présenté des pathologies de surface oculaire. Dans notre série, l'*Acanthamoeba histolytica* était associé aux lésions les plus sévères de la surface oculaire. Les prélèvements par grattage cornéen ont permis de détecter l'amibe, associée à une amibiase intestinale, seulement dans deux cas présentant une kératite ulcéreuse cornéenne

Dientamoeba fragilis et la giardiose, sont des agents pathogènes de l'intestin humain et parmi les causes fréquentes des maladies entériques dans le monde (310,313,314). Les infections par ces protozoaires flagellés peuvent se présenter sous des formes variées y compris sous forme de manifestations allergiques (310,296,301). Hussein et al (307) ont rapporté dans leur série de kérato-conjonctivite phlycténulaire, trois cas de giardia. Dans notre série, ces flagellés intestinaux sont associés à un nombre assez important de cas d'allergie oculaire. En fait, ils sont rencontrés dans 9.7% de cas de parasitoses rapportés.



Figure 35 : 1.2.3 : KCV à Giardia avec papilles géants. 4.5.6: Disparition des papilles après traitement antiparasitaire. 7 : Patient après 3 ans d'évolution

Même si les vers sont rapportés dans plusieurs rapports comme le parasite le plus fréquemment associé aux kerato-conjonctivites vernaes et phlycténulaires (315,316,317), ce parasite n'est retrouvé chez nos patients, que dans un seul cas. Ceci peut être expliqué par le nombre limité d'enfant mois de cinq ans inclus dans cette étude puisque les vers sont souvent rapportés dans la population pédiatrique (318,319,320). D'après Ayotunde Ajaiyeoba (318), les enfants avec kérato-conjonctivite vernale (KCV), avaient presque deux fois le risque d'être infesté par les helminthes. Ce risque était plus important en cas d'ascaris par rapport aux autres types de vers (318,319). Une autre explication au manque de vers dans notre série est le traitement préalable durant le jeune âge de ces parasites. En effet, 5 cas avaient été déjà traités pour vers.

Dans deux séries de cas, (321,322) un traitement antiparasitaire a été rapporté pour améliorer l'évolution de la KCV. Alamry et al (323) rapporte la résolution de la maladie inflammatoire de l'œil après l'éradication d'un parasite intestinal. HJ. Hathi (324) a signalé un cas d'ulcère de mooren qui a bien évolué sous antiparasitaire (émétine), le même auteur a rapporté par la suite 28 cas d'atteinte de surface oculaire présentant un antécédent de dysentérie. Parmi ces patients, 15 cas avaient l'Acanthameoba dans les selles. La réponse au traitement par émétine sans aucune récurrence laisse l'auteur suggérer le rôle d'Acanthameoba dans la genèse de ces atteintes oculaires.

Dans notre étude, le traitement par Métronidazole et Tiliconil, et l'association du Chlorhexidine topique dans les trois cas présentant une atteinte cornéenne concomitante, a permis la résolution des signes cliniques chez tous les patients qui ont une amibe dans les selles. Les autres cas ayant des protozoaires sont traités par Métronidazole seul alors que le cas d'oxyure était traité par Albendazole. Ces derniers

ont bien évolué sans aucune récurrence sur un recul de trois à six ans.

L'enquête bactériologique à travers un prélèvement de la gorge et la conjonctive ainsi qu'un examen cyto-bactériologique des urines, a été effectuée chez tous nos patients présentant une atteinte de surface oculaire. Un prélèvement vaginal a été réalisé seulement dans un cas présentant des signes d'appel clinique. La recherche des bactéries dans ces différents était positive chez plus que la moitié de nos patients (27 cas soit 50.9% des cas). Ces infections bactériennes étaient isolées dans 12 cas et associées à des parasites intestinaux dans 15 cas.

Le streptocoque est la bactérie la plus fréquemment isolée lors des prélèvements bactériologiques de la gorge. L'infection streptococcique a été observée chez 23 cas soit 43.3% des patients. Le streptocoque est associé à un parasite intestinal dans 13 cas. Le streptococcus pyogènes est un agent pathogène humain important capable d'induire des infections localisées (par exemple pharyngite et pyodermite) ou des maladies hautement invasives (telles que la fasciite nécrosante et le syndrome de choc toxique) (325). Ces infections peuvent également entraîner des maladies post-streptococciques, telles que les uvéites post-streptococciques, la glomérulonéphrite et le rhumatisme articulaire aigu, à la suite d'un processus immunologique physiopathogène (326).

La caractérisation des souches de streptocoque du groupe A se fait par séquençage moléculaire du gène EMM codant la protéine M, une protéine de surface de virulence prédominante. Il existe actuellement plus de 240 types d'EMM. Toutefois un nombre relativement faible cause la majorité des maladies (327). Bien que les infections streptococciques puissent être traitées avec des antibiotiques, une augmentation alarmante de l'incidence des infections streptococciques a été observée dans le monde (328,329).

Parmi nos 23 patients ayant une preuve infectieuse streptococcique, 14 cas avaient une notion d'angine à répétition, trois cas ont déjà bénéficié d'une amygdalectomie et les autres cas sont des porteurs asymptomatiques qui n'avaient jamais présenté une amygdalite.

Des cas asymptomatiques de SGA sont décrits dans la littérature scientifique depuis plus de 75 ans, une méta-analyse récente ayant révélé que dans l'ensemble, 12 % des enfants en bonne santé présentaient la présence de SGA dans le pharynx sans aucun signe ni symptôme de pharyngite (330). D'après Denis et al (331), le taux de portage pharyngé asymptomatique, est estimé à 5% chez les adultes et 20% chez les enfants, et peut augmenter jusqu'à 25% en cas d'angine voire 50% en cas d'épidémie. Cet état d'infection subclinique, peut induire une réponse immunitaire aboutissant à un rhumatisme articulaire aigu (332). Le portage sain de ces bactéries qui sont parfois multirésistantes est une menace réelle et particulièrement sournoise, puisque le patient asymptomatique est plus susceptible de transmettre ces bactéries antibiorésistantes à d'autres personnes avec lesquelles il est en contact, ce qui a aboutir à un réservoir communautaire de bactéries multirésistantes très étendu (333).

Selon Musumeci et al (334), le taux de souches de *S. pyogènes* portant le gène PFBPL était significativement plus élevé chez les porteurs asymptomatiques (80 %) que chez les enfants atteints de pharyngite (53 % ; $p < 0,05$). D'autres auteurs (335) ont étudié la fréquence des souches contenant prtF1 chez 67 patients atteints de pharyngo-amygdalite. Ils ont trouvé que 12 (92%) des 13 patients avec un portage asymptomatique avaient des souches contenant prtF1 dans la gorge, contre 16 (30%) des 54 patients avec une éradication de germe réussie ($p = 0,0001$), les a poussé à suggérer que la protéine Fn-binding F1 est un médiateur de l'entrée de la bactérie dans les cellules épithéliales et est impliquée dans le processus causal de l'état du

portage asymptomatique (336)

Dan et al. (427) ont découvert en 2019 que chez les patients atteints des amygdalites récidivantes (A.R), l'incidence de l'allèle DQB1*06:02 était significativement moins fréquente que chez les patients non (A.R), suggérant ainsi un effet protecteur de cet allèle dans les amygdalites récidivantes mais aussi dans les maladies invasives et les cardiopathies rhumatismales.

Chez nos patients, Les prélèvements initiaux de la gorge étaient tous concluant révélant un streptocoque type pyogène chez 18 patients (68%), un streptocoque non groupable chez 2 patients (8%) et un streptocoque type D (bovis) chez 2 cas (8%) et une association streptocoque – staphylocoque. 20 cas ont un titre ASLO élevé. Parmi ces derniers, 19 cas avaient un syndrome inflammatoire. Dans le groupe témoin (20 patients), aucun patient n'avait un titre ASLO élevé et le prélèvement au niveau de la gorge est revenu positif chez 3 patients avec présence de streptocoque non groupale dans deux cas et du pneumocoque dans deux cas qui était isolé chez un patient et associé à un streptocoque non groupable chez un autre. La différence est statistiquement très significative ($p < 0.05$).



Figure 36 : Kérato-conjonctivite phlycténulaire chez un jeune ayant un syndrome post-streptococcique (quantiféron demandé : négatif).



Figure 37 : KCP dans le cadre d'un syndrome post-streptococcique ; l'image à droite montre l'amélioration de la KCP après la première cure d'antibiotique.



Figure 38 : 1: Kérato-conjonctivite vernale chez un enfant. 2: Angines à Streptocoque Pyogène. 3: Résolution de la KCV après antibiotique

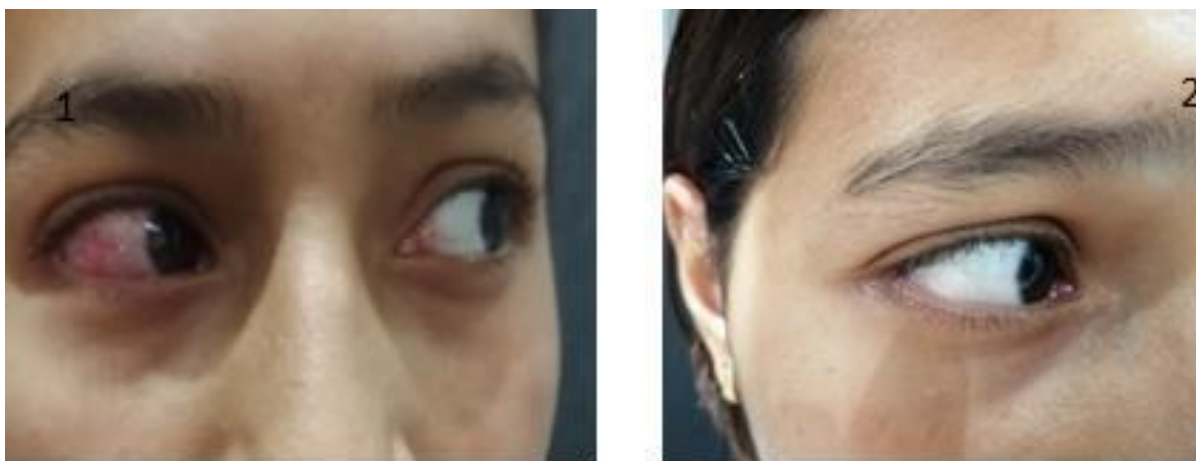


Figure 39 : 1: Episclérite chez une patiente porteuse de Streptocoque A. 2 : Résolution de l'épisclérite après traitement antibiotique.



Figure 40 : 1: KCV à Streptocoque. 2: Oeil droit. 3: Oeil gauche. 4. Résolution de la KCV après antibiotique

Chez certains patients présentant une association parasite intestinal et streptocoque au niveau de la gorge, la persistance de certaines récives de la symptomatologie après éradication du parasite intestinal et la guérison obtenue après traitement de la maladie streptococcique, nous a laissé suspecter l'implication du streptocoque ou du syndrome post- streptococcique dans la genèse de l'allergie oculaire. D'après notre connaissance c'est le premier travail dans la littérature, qui rapporte le rôle de ce syndrome dans l'étiopathogénie des inflammations d'allure allergique de la surface oculaire.

Dans notre série, ce syndrome post-streptococcique semble responsable surtout des kératites nummulaires (337) et des épisclérites. Par contre dans les autres atteintes (KCV et KCP), il est souvent associé à une parasitose intestinale.



Figure 41 : 1: KCV avec grains de Horner–Trantas (Association parasite et streptocoque). 2 : Après traitement antiparasitre. 3 : Résolution des signes après avoir associer un antibiotique et une amygdalectomie

IFERKHAS et al. (338) ont rapporté le premier cas de kérato–conjonctivite vernal avec papille géante post streptococcique chez une fille de 9 ans. Cette patiente avait une histoire d'angine, et au bilan des titres ASLO très élevés et du streptocoque isolé au prélèvement de la gorge avec une pansinusite au blondo–scanner. Elle a présenté une KCV chronique et rebelle au traitement par stéroïdes locaux et par voie orale. Un traitement par amoxicilline protégée et corticothérapie pendant 6jours a permis la disparition des papilles géantes une semaine après.

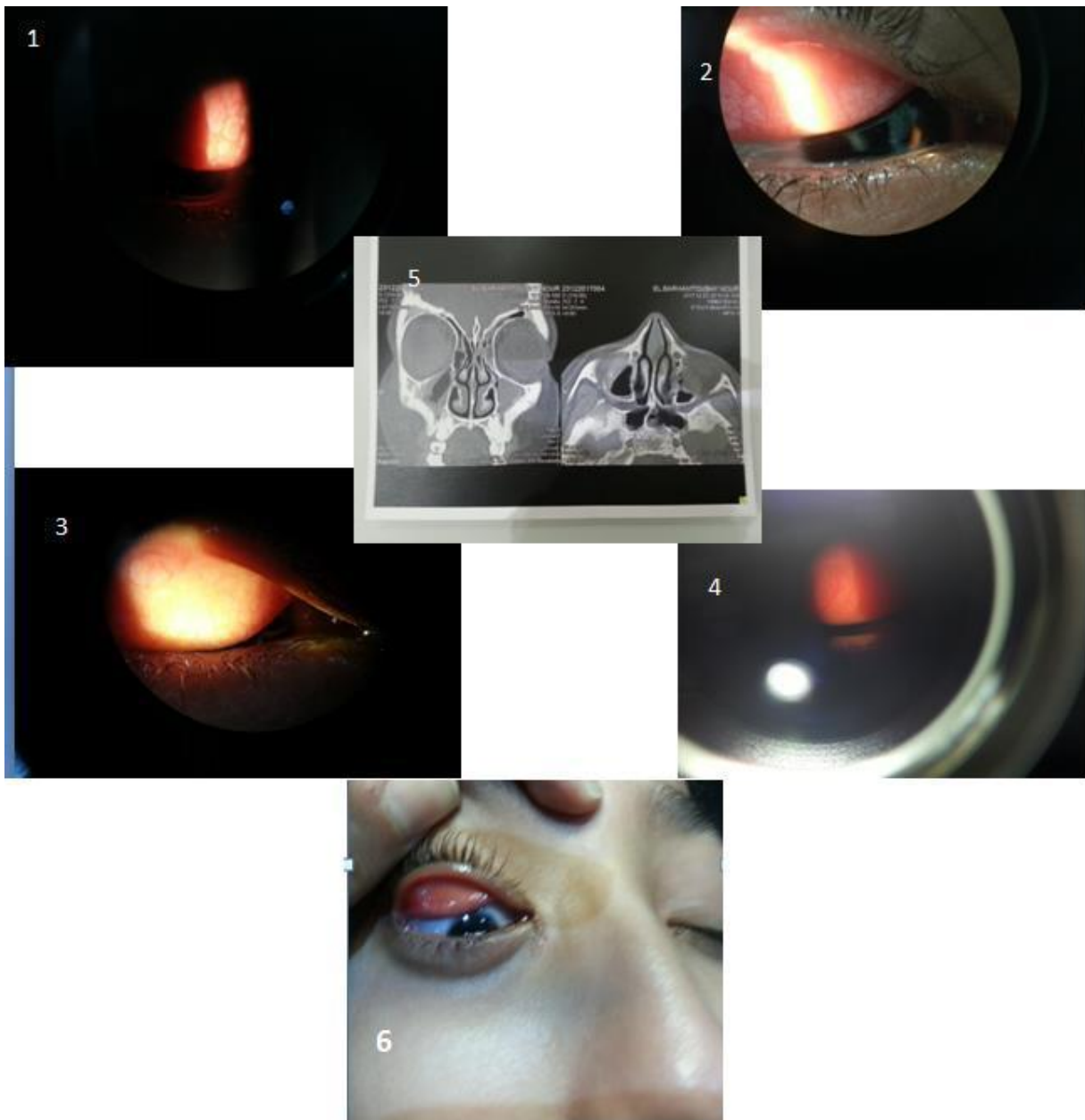


Figure 42 : KCV avec papille géante post-streptococcique et pansinusite au
Blondoscanner chez une fille de 9 ans

Les mêmes auteurs ont rapportés deux cas de kératite nummulaire persistante depuis plus de trois ans (337). La notion d'angine, ASLO élevés et prélèvement de gorge isolant un streptocoque a permis de poser le diagnostic d'une nouvelle entité clinique jamais décrite dans la littérature qui est la kératite post streptococcique avec une disparition des infiltrats nummulaire après traitement par amoxicilline protégée seule.

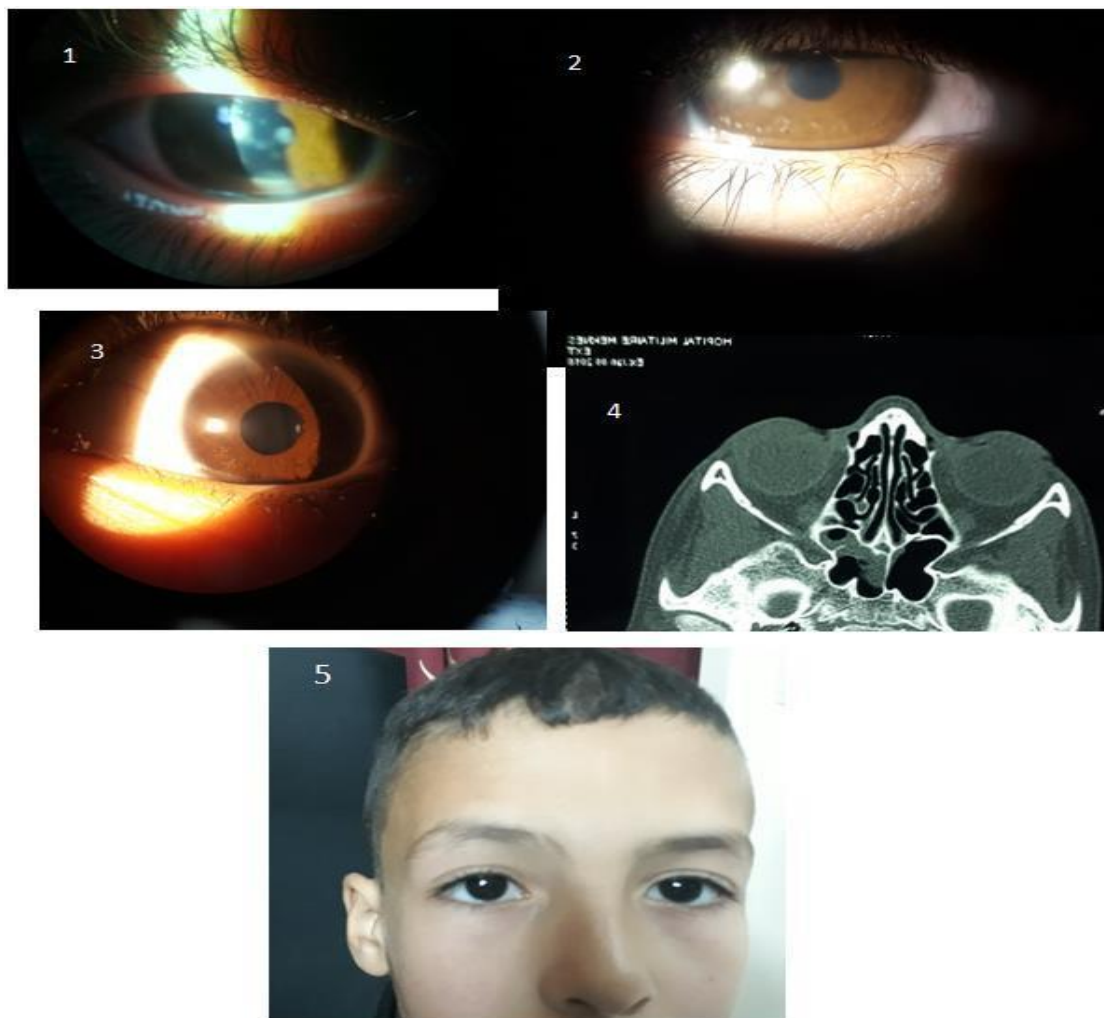


Figure 43 : Kératite nummulaire post-streptococcique persistante depuis 3 ans: 1. multiples infiltrats nummulaires. 2. Persistance d'un seul infiltrat après début de traitement. 3. Disparition des infiltrats nummulaire après fin d'antibiothérapie 4. Sinusite ethmoïdo-sphénoïdale. 5. Résolution complète de la Kératite nummulaire après traitement par amoxicilline protégée seule (avec recul de 18 mois).

Le blandeau scanner a été réalisé chez 18 patients ayant un syndrome post-streptococcique et a objectivé une sinusite ou pansinusite chez 11 cas soit (61.1%) Ceci rejoint un certain nombre d'études qui ont retrouvé fréquemment une allergie chez les sujets souffrant de rhinosinusite (50 à 80 %) (261,339,340). Par ailleurs, les sinusites sont décrites parmi les manifestations cliniques les plus courantes à la localisation streptococcique des voies respiratoires supérieures. (332)

Dans les prélèvements de control et malgré un traitement adapté à l'antibiogramme, l'isolement d'une autre bactérie a été noté dans 26,4% des cas ((14 patients : 10 cas de streptocoque et 4 cas Enterococcus (3 Enterococcus faecalis et 1 Enterococcus faecium)). Les entérocoques sont des cocci Gram positifs qui colonisent principalement la flore du tube digestif mais également la peau et les voies génito-urinaires. Une vingtaine d'espèces sont décrites mais les deux principales sont Enterococcus faecalis et Enterococcus faecium. Elles sont responsables notamment d'infections urinaires, digestives, de bactériémies et d'endocardites chez l'immunodéprimé, en particulier chez les patients ayant une hémopathie maligne. Les souches d'enterococcus isolés chez nos patients sont multirésistantes mais sensibles à la vincomycine ce qui les différencie de celles isolées en France et aux états unis et qui sont résistant aux glycopeptides (341). La coexistence de Staphylocoque résistant au Pénicilline G et des bactéries commensales multirésistantes chez nos patients est rencontrée dans les formes sévères de la kérato-conjonctivite.

Parmi les 23 patients chez qui le prélèvement au niveau de la gorge a révélé un streptocoque (18 Streptocoque Pyogène, 2 cas Streptocoque non groupable et 2 cas de Streptocoque Bovis et un cas associé à un staphylocoque), 17 cas (soit 74% des patients ayant une infection streptococcique) ont bénéficié d'un antibiogramme. Il a révélé une résistance du spp ou A à la Penicilline G, à l'Amoxicilline et à l'Erythromycine respectivement

dans 33.3%, 22.2% et 16.6% des cas ; alors que le bovis était résistant dans tous les cas à la Pénicilline, à l'Oxacilline et à l'Erythromycine. Ainsi, 13 patients ont nécessité plus d'une cure d'antibiothérapie. Parmi eux, 4 cas ont bénéficié de 4 cures ou plus d'antibiothérapie adaptée au germe pour stériliser le foyer.

En fait, il a été démontré que le traitement antibiotique est incapable d'éradiquer les streptocoques du groupe A chez presque 35 %, des patients atteints de pharyngo-amygdalite (335). La coexistence de bactéries productrices de bêta-lactamases oropharyngées, l'interférence par les commensaux aérobies et anaérobies, la tolérance à la pénicilline et la réinfection peuvent expliquer l'échec thérapeutique. Des résistances aux antibiotiques ont été décrites chez toutes les espèces de streptocoques et aucune famille d'antibiotiques n'est indemne de résistance. Des souches à sensibilité diminuée aux bêtalactamines ont été rapportées par certains auteurs en Inde et en Espagne. (342,343)

Dans une étude rétrospective menée de janvier 2006 à juillet 2008 au laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Cheikh Zaid à Rabat, parmi les 27 souches de streptocoques pyogènes des groupes A, C et G isolées au cours de la période d'étude, l'étude de la sensibilité aux antibiotiques a concerné 25 souches (2 antibiogrammes perdus). La résistance à l'érythromycine a été de 8% (344). L'association entre la résistance à l'érythromycine et la présence du gène de la protéine de liaison Fn F1 (prtF1) a été étudiée dans des isolats de *Streptococcus pyogenes* provenant de 301 patients pédiatriques allemands (345). Le gène prtF1 était présent significativement plus souvent dans les isolats résistants à cet antibiotique.



Figure 44 : 1. Kérato-conjonctivite phlycténulaire chez un enfant de 9 ans présentant une association parasite intestinal et streptocoque dans la gorge. 2. Blépharite avec allergie de contact. 3. Phlyctène. 4. Angine à Streptocoque Pyogène. 5. Sinusite maxillaire.



Figure 45 : Résolution de la KCP après traitement antiparasitaire et antistreptococcique et amygdalectomie.

À l'heure actuelle, de nombreuses études soutiennent l'hypothèse que la niche intracellulaire pourrait protéger le streptocoque du groupe A de la pénicilline, n'atteignant pas ainsi une concentration intracellulaire élevée. Ce qui donne la place à l'amygdalectomie comme option thérapeutique en cas de résistance. En effet, devant des récives avec titre ASLO toujours élevé et même sans germe isolé, nous étions obligés de faire une amygdalectomie, pour trois de nos patients. L'évolution était favorable juste après ce geste chirurgicale. Ceci soutient la présence des réserves intracellulaires.

Staali et al (346) ont démontré que toutes les souches de *S. pyogenes* testées étaient phagocytées par les neutrophiles humains. Cependant, la souche de type sauvage pouvait survivre à l'intérieur des neutrophiles, alors que les souches mutantes étaient rapidement tuées. Les auteurs ont conclu que l'évasion bactérienne des défenses de l'hôte se produit de manière intracellulaire et que la survie à l'intérieur des neutrophiles humains peut contribuer à la pathogenèse et à la récurrence des infections à *S. pyogenes*.

Les cas rapportés dans notre série, présentant une atteinte de la surface oculaire associé au syndrome post-streptococcique avec une évolution favorable après éradication de la bactérie ne sont jusque-là jamais décrits dans la littérature, et plaident en faveur du rôle étiopathogénique du streptocoque dans les atteintes de surface oculaire.

D'autres germes ont été identifiés chez nos patients présentant une atteinte de surface oculaire. Il s'agit du staphylocoque aureus isolés chez deux patients au niveau de la gorge (isolé chez un cas et associé au streptocoque chez un autre cas), d'*Acinobacter baumannii* isolé sur un frottis vaginal chez une patiente présentant une symptomatologie gynécologique et de *Klebsiella Pneumoniae* urinaire qui a été associé

au Blastocystis intestinal chez une autre patiente asymptomatique sur le plan urogénital.

Plusieurs travaux rapportent que chez les patients souffrant de troubles allergiques tels que l'asthme, la dermatite atopique ou la polypose nasale, la colonisation par *Staphylocoque aureus* semble se produire beaucoup plus fréquemment contrairement aux adultes en bonne santé (264,275,293,347). D'autres preuves expérimentales suggèrent d'importantes contributions des composés dérivés du *Staphylocoque Aureus* au développement de la dermatite atopique (293) et de l'asthme (348). En ce qui concerne notre étude, il est retrouvé seulement dans deux cas.

Dans un autre travail (349), 19 patients souffrant de rhinite allergique et d'asthme bronchique ont été étudiés pour une allergie bactérienne avec *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* et *Diplococcus pneumoniae*. Les tests cutanés allergiques, les tests de provocation et le facteur d'inhibition migratoire ont été utilisés. La corrélation indique aux auteurs que l'allergie bactérienne est plus importante que l'infection bactérienne elle-même comme cause fréquente de rhinite allergique et d'asthme.

Klebsiella pneumoniae est une bactérie Gram-négative, encapsulée et immobile qui réside dans l'environnement, y compris dans le sol, les eaux de surface et sur les dispositifs médicaux. Il est important de noter que *Klebsiella pneumoniae* colonise facilement les surfaces des muqueuses humaines, y compris le tractus gastro-intestinal (GI) et l'oropharynx, où les effets de sa colonisation semblent bénins. À partir de ces sites, les souches de *Klebsiella pneumoniae* peuvent pénétrer dans d'autres tissus et provoquer de graves infections chez l'homme.

Klebsiella pneumoniae est une bactérie extrêmement résistante, elle peut être différenciée par ses polysaccharides capsulaires et ses lipopolysaccharides. Ces deux antigènes sont des facteurs de virulence importants pouvant être introduit au système immunitaire inné. On sait actuellement que les bactéries appartenant au genre *Klebsiella* sont associées à l'induction de réponses pro-inflammatoires chez l'hôte (350).

L'*Acinetobacter Baumannii* est un Coccobacillus, gramm non fermenté négatif, qui a émergé au cours des dernières décennies, d'un organisme avec une pathogénicité discutable à un agent infectieux avec importantes manifestations cliniques. Les infections causées par l'*Acinetobacte Baumannii* sont devenues très difficiles à traiter en raison de l'émergence de souches résistantes à tous ou presque tous les antimicrobiens utilisés cliniquement (351).

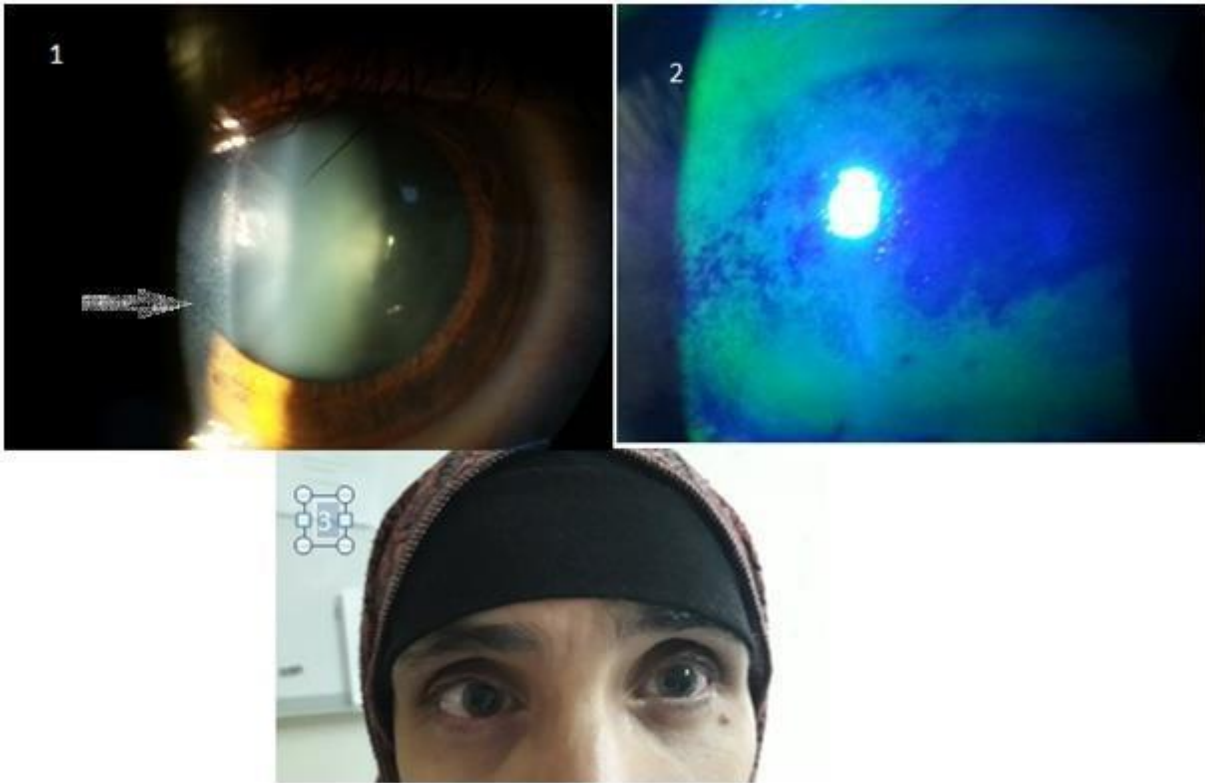


Figure 46 : Kératite ponctuée sèche (KPS) chez une patiente avec *Acinobacter Baumannii* au prélèvement vaginal : 1. Aspect irrégulier de la surface oculaire (flèche).
2. Sécheresse sévère après fluorescéine. 3. Résolution de la KPS après 3 ans de traitement antibiotique.

L'isolement des parasites dans les selles ou d'une bactérie dans le tractus urogénital ou dans un foyer ORL et l'effet bénéfique de la thérapie adaptée au germe après un traitement routinier infructueux suggèrent plus qu'une probabilité que l'infection parasitaire et/ou bactérienne, est directement ou indirectement responsable de ces atteintes de la surface oculaire. Le mécanisme physiopathologique reliant ces manifestations allergiques oculaires chroniques à ces infections parasitaires intestinales et aux foyers infectieux bactériens, est complexe et encore non élucidé (352).

Les connaissances acquises sur les principaux mécanismes immunitaires protégeant contre divers agents infectieux permettent une meilleure compréhension de la pathogenèse des maladies infectieuses notamment parasitaire. Le système immunitaire fonctionne le long d'un réseau de coopération, ce qui implique la participation de plusieurs composants structurels, moléculaires et cellulaires. Les dommages tissulaires dans plusieurs cas, ne sont pas liés à l'action directe d'un agent agresseur, mais plutôt à une réponse immunitaire anormale et non-modulée.

De nombreuses études cytologiques, immuno-histologiques et de biologie moléculaire de l'inflammation allergique ont facilité notre compréhension de la physiopathologie de la kérato-conjonctivite chronique. La réponse allergique présente un degré élevé de similitude avec la réponse immunitaire aux parasites intestinaux, en particuliers helminthiques, en termes de cytokines, d'immunoglobulines, et de cellules immunitaire impliquées (353,354,355,356,357). L'abondance des cytokines Th2, et l'augmentation de l'expression régulée de leurs récepteurs confirment le rôle crucial de ces facteurs dans le déclenchement et la perpétuation de l'inflammation allergique chronique (352,358,359). En effet, ces cytokines multipotentes localisent et augmentent l'inflammation en induisant la chimiotaxie et l'activation cellulaire de différents types de cellules inflammatoires présentes sur les sites d'inflammation. (352,358,359,360)

Lors des infections parasitaires, plusieurs cytokines Th1 / Th2 ont été associées au développement de cette maladie (361,362). Le sous-ensemble Th-1, produisant de l'interféron gamma (IFN- α) et de l'interleukine-2 (IL-2), est impliqué dans l'immunité à médiation cellulaire. En revanche, le sous-groupe Th-2, produisant IL-4 et IL-6, est responsable de l'immunité à médiation humorale (363). Cette dernière augmente quantitativement avec des infections helminthiques à charge parasitaire plus élevée

(355,364). Les mastocytes sont le composant cellulaire clé et jouent un rôle central dans l'initiation de la cascade inflammatoire dans les maladies oculaires allergiques. Le nombre considérablement accru de mastocytes trouvés dans les échantillons de tissus des papilles géantes du tarse, suggère un rôle actif de ces cellules dans le tissu anormal (358). Ces cellules expriment Fc [epsilon] RI sur leur surface cellulaire, ce qui leur permet de se lier aux IgE (358). La liaison de cette IgE à des allergènes spécifiques entraîne la libération de médiateurs pro-inflammatoire.

Colin Matthew Fitzsimmons et al (364) postulent dans leur travail que presque tous les allergènes connus ont des équivalents (de structure très variable) chez les parasites métazoaires. Il a été rapporté que L'antigène parasitaire (produits antigéniques du métabolisme parasitaire ou le parasite lui-même) peuvent stimuler la production de taux sériques élevés d'anticorps IgE spécifiques contre leurs propres antigènes conduisant à la sensibilisation et la dégranulation des mastocytes de l'hôte. (301,352,355,357,361,364,365,366).

Les éosinophiles qui sont impliqués dans la protection contre les infections parasitaires ont été récemment postulés pour jouer un rôle direct dans la pathologie de l'allergie cutanée (301). Une éosinophilie tissulaire et sanguine a été observée chez des patients qui avaient à la fois une urticaire chronique et une parasitose intestinale (367,203). Ceci rejoint nos résultats puisqu'une hyper éosinophilie est trouvée dans presque la moitié des cas (48.8% des atteintes parasitaires). En effet, au cours de la phase active de KCV, environ 50–90% des cellules retrouvées dans les larmes sont des éosinophiles (354). Ces dernières, forment avec les mastocytes, les cellules effectrices principales dans l'inflammation oculaire dans la KCV. Leur nombre augmente significativement dans les larmes, la circulation périphérique et le tissu conjonctival des patients atteints de KCV (358). Dans notre étude, une mastocytose a été trouvé

chez 4.8% des cas d'atteinte parasitaire et présentent tous une blépharo-conjonctivite. Le recrutement et l'activation des éosinophiles sont favorisés par des dérivés de Th2 comme IL4 et IL 5 ou par des agents chimiotaxiques comme les éotaxines (358). Ces éosinophiles activés, avec leurs médiateurs et leurs molécules d'adhésion, jouent un rôle important dans la provocation de l'inflammation de la surface oculaire et des lésions de l'épithélium cornéen (358,368).

A côté des mécanismes immunitaires médités par les cytokines dérivées des lymphocytes Th2 et / ou Th1, de la dégranulation chronique du mastocyte médité par les IgE, et du rôle des éosinophiles et d'autres cellules inflammatoires dans l'inflammation de surface oculaire liées aux parasitoses intestinales, un autre mécanisme est proposé. Il s'agit de l'infection métastatique des trophozoites vers la conjonctive et la cornée. Ceci est fondé sur l'isolement dans certains cas des amibes dans les larmes et sur les cornées des patients présentant une infection concomitante intestinale (312,369).

Zinsser(369) a souligné que dans l'allergie d'infection bactérienne, nous avons affaire

à une sensibilisation du corps par des substances antigéniques libérées de manière autolytique qui sont absorbées à partir de tout foyer où les bactéries réagissent avec les tissus inflammés, et ainsi le corps est rendu sensible au contact avec ces mêmes produits autolytiques, qu'ils soient libérés et absorbés par un foyer chroniquement existant ou à partir d'une infection identique acquise par la suite.

Plusieurs études menées au début du 20ème siècle postulent que des injections répétées de streptocoques parviennent à enrayer des infections itératives et même chroniques évoquant ainsi un processus immunitaire. Cependant la nature exacte de cette immunité est encore inconnue (370,371,372).

Gaudibert R et al(372), dans une étude sur 360 malades, allergiques et non allergiques,

tous atteints d'infections chroniques ou récidivantes des voies respiratoires, sont soumis, durant 2 à 5 ans, à des injections sous-cutané répétées, tous les 8 à 15 jours, d'un mélange de 8 groupes de streptocoques : A, B, C, E, F, G, K et L. Ils ont constaté que chez 290 d'entre eux, les résultats consistèrent en une suppression presque complète, ou en une nette régression, du rhume et de toutes leurs séquelles, des rhinopharyngites et des bronchites itératives. En effet, la régression du syndrome allergique, lorsqu'il est d'origine streptococcique, est toujours concomitante et parallèle à celles des atteintes microbiennes, ce qui rejoint nos constats. Par ailleurs, ceci a laissé les auteurs suggérer que les injections de streptocoques mettent en jeu un double mécanisme : mécanisme d'hypersensibilité dans l'allergie streptococcique et immunitaire à l'égard des infections de l'appareil respiratoire.

Les aspects de la réponse immunitaire innée et adaptative humaine impliqués dans les interactions avec le SGA dans des conditions de culture et dans des contextes in vitro sont nombreux et ont été examinés récemment (373). Cependant, beaucoup moins d'études in vivo ont impliqué des patients humains pour identifier des composants immunitaires importants dans l'interaction pharyngée avec le SGA (374). Une de ces études était la comparaison des tissus d'amygdale palatine obtenus après amygdalectomie chez les patients présentant une amygdalite récurrente (A.R) et chez ceux présentant une hypertrophie amygdalienne (375). Les tissus des patients avec amygdalite récurrente présentaient une présence plus élevée de SGA et significativement plus de cellules produisant des IgA et des IgG contre la protéine M. Ces patients présentaient également une prolifération significativement accrue des cellules T CD4+ et une production d'IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5 et IL-6 par rapport aux tissus des patients ayant une hypertrophie amygdalienne.

Bo Zhang et al (376) ont trouvé des niveaux d'anticorps contre la protéine du

streptocoque du groupe A (ASP) et l'anti-streptolysine O (ASO) significativement plus élevés chez les patients ayant une urticaire aiguë idiopathique par rapport aux témoins normaux, mais significativement inférieurs à ceux des patients avec de l'urticaire aiguë. Les auteurs ont suggéré qu'il peut exister une infection à streptocoque occulte ou asymptomatique au stade précoce de l'urticaire aiguë idiopathique qui a déclenché une hypersensibilité aiguë.

La biologie du streptocoque du groupe A ne peut être comprise si on n'a pas une connaissance approfondie de la structure de sa paroi cellulaire et de nombreuses études récentes ont prêté une grande attention à cette caractéristique.

En effet, le Streptocoque pyogène produit différents facteurs de virulence qui permettent la colonisation et favorisent l'évasion bactérienne des mécanismes de clairance de l'hôte. Parmi ces facteurs :

La protéine F étant la première invasive identifiée du streptocoque pyogène (377,378) et qui joue un rôle majeur dans l'adhésion bactérienne (379,388) et l'internalisation

La protéine M, dont l'activité antiphagocytaire est basée sur l'inhibition du dépôt du complément (381,382)

La protéine de liaison à la fibronectine I (Sfbl)² ou sa variante allélique

La peptidase C5a dont le rôle est le clivage du complément C5a et interfère avec son activité en tant que chimioattracteur pour les neutrophiles (383) ; et plusieurs molécules capables de se lier aux Ig (384,385,386,387).

Bien que le rôle exact des protéines de liaison aux Ig dans le processus de virulence soit inconnu, l'hypothèse qu'elles pourraient aider les bactéries à échapper aux mécanismes de défense de l'hôte a été posée. De plus, leur expression a été observée dans des isolats cutanés associés à un caractère invasif majeur dans un modèle d'infection cutanée murin.

Le Streptocoque pyogène produit également plusieurs protéines extracellulaires impliquées dans la virulence, telles que la protéinase, la DNase, la streptokinase, la hyaluronidase et les hémolysines. La SFBL est exprimé par 25 % des isolats cliniques du monde entier, indépendamment de leurs sérotypes (388), et les domaines induisant la fibronectine sont hautement conservés parmi les différents isolats, ce qui indique que SFBL pourrait jouer un rôle important lors de l'infection bactérienne. La protéine SFBL joue non seulement un rôle clé au cours des étapes initiales du processus d'infection en permettant la liaison bactérienne à la fibronectine attachée aux cellules (379,380) et l'invasion des cellules eucaryotes (377,378), mais elle semble également exercer une large gamme d'activités au niveau du système immunitaire. Elle peut lier spécifiquement les cellules B, favorisant leur activation, et peut également déclencher une régulation à la hausse des molécules du CMH de classe II dans les APC (389). Ces propriétés du SFBL, qui peuvent être exploitées pour promouvoir des réponses systémiques et/ou muqueuses contre les antigènes co-administrés (390), pourraient également être impliquées dans la physiopathogenèse des maladies post-streptococciques.

Des recherches immunologiques ont cependant montré que même une protéine M hautement purifiée est associée à un antigène protéique qui n'est pas spécifique de type (391), ce dernier est probablement responsable de l'hypersensibilité de l'homme au vaccin antigène M. On a récemment signalé que l'extraction de cellules par la pepsine suivie d'une nouvelle purification dépouille la protéine M de son activité immunitaire non spécifique de type tandis que son antigénicité se trouve préservée (392).

Des études faites sur un antigène à réactivité croisée ont révélé que non seulement les cellules cardiaques des mammifères mais aussi les cellules épithéliales du thymus et de la peau de l'homme et de certains animaux contiennent des antigènes immunologiquement reliés aux streptocoques du groupe A. Un antigène à réactivité croisée a été isolé de la paroi cellulaire et de la membrane cytoplasmique du streptocoque du groupe A; il comprend quatre polypeptides et ne représente que moins de 0,5 % du poids sec de la membrane.

La SLO est produite par la plupart des souches de SGA (et également des streptocoques du groupe C et G) et est antigénique. Cette dernière caractéristique est mise à profit pour le diagnostic sérologique des infections à SGA afin d'affirmer l'origine streptococcique des complications tardives. La SLO a plusieurs rôles dans la pathogenèse des infections à SGA, incluant l'induction de l'apoptose des cellules épithéliales, des polynucléaires neutrophiles et macrophages.

L'entrée du streptocoque dans l'organisme induit une réponse rapide du système immunitaire. Les acteurs cellulaires et humoraux impliqués dans la réponse immune face à la colonisation ou à l'infection sont globalement identiques, l'infection se caractérise cependant par une réponse inflammatoire plus importante et systémique.

La première phase de la réponse immunitaire repose sur des éléments du système immunitaire inné, à la fois cellulaires et humoraux, dont dépend le développement de la réponse adaptative. En effet, certains phagocytes impliqués dans la réponse innée (macrophages, cellules dendritiques) sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui, après avoir phagocyté des bactéries, vont migrer vers les organes lymphoïdes secondaires afin d'y activer les lymphocytes B et T (393,394,395). Cette activation est modulée par les cytokines produites par les CPA.

Une synapse immunologique va être formée par l'interaction entre le complexe CMH-peptide et les TCR (T cell receptor) de lymphocytes spécifiques pour des peptides du streptocoque. Le corécepteur CD4 reconnaît quant à lui le CMH-II, et les interactions d'un ensemble d'autres récepteurs en surface de la CPA complètent la synapse immunologique. Ce sont ces interactions, ainsi que les cytokines produites par la CPA, qui vont activer le lymphocyte T CD4⁺ selon un profil particulier (Th1, Th2, Th17, Treg...).

Guo et al (425) rapporte que L'IL-17A, une puissante cytokine inflammatoire qui joue un rôle essentiel dans la protection de l'hôte contre les infections bactériennes, a un rôle potentiel dans la pathogenèse de l'asthme neutrophilique induit par les bactéries et en particulier *Streptococcus pneumoniae*. Cet IL-17A joue un rôle dans le recrutement direct et indirect des neutrophiles en stimulant la production de plusieurs chimiokines qui aident à résoudre l'infection.

Afin de coloniser et d'envahir efficacement son hôte, cette bactérie dotée d'un arsenal de facteurs de virulence surprenant peut développer diverses stratégies lui permettant de survivre et de proliférer en s'adaptant aux contraintes de son environnement ou seulement s'échapper à la surveillance immunitaire de l'hôte en mettant en œuvre plusieurs mécanismes. L'un de ces mécanismes est l'évasion immunitaire.

En effet ces bactéries peuvent bénéficier d'une déviation allergique de la réponse immunitaire vers un profil de réponse immunitaire de type 2 car une telle réponse contrecarre les mécanismes de clairance antibactérienne, qui sont principalement orchestrés par les cellules Th1 et Th17 (type 1). Par conséquent, les mécanismes pro-allergéniques peuvent être considérés comme un moyen d'évasion immunitaire. Ce mécanisme pourrait expliquer pourquoi certaines espèces, comme *Staphylococcus aureus*, ont développé tout un arsenal de facteurs de virulence favorisant voire déclenchant l'inflammation allergique. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'exposition aux cytokines liées à Th2 supprime l'activité antimicrobienne et que l'expression de la β -défensine humaine peptidique antimicrobienne dans les cellules épithéliales des voies respiratoires en culture diminue l'expression de l'IL-17A par les cellules Th17. Les réponses immunitaires altérées de l'IL-17 par les cytokines Th2 ont également été démontrées chez des patients atteints d'eczéma atopique.

L'association fréquente entre le streptocoque et l'infection parasitaire dans notre série nous laisse suggérer que le profil immunitaire TH2 lié à ces infections parasitaires semblerait favorable pour la survie et la prolifération de bactéries streptococciques. Les atteintes de la surface oculaire (KCP ou KCV) au cours de ces associations sont souvent sévères ce qui plaiderait en faveur d'un effet synergique entre les deux germes.

Un autre mécanisme original de camouflage qui permet le streptocoque de type B de dégrader ses propres molécules pour éviter d'être reconnue par le système immunitaire a été découvert récemment par les chercheurs de l'unité Biologie des bactéries pathogènes à Gram-positif, dirigée par Patrick Trieu-Cuot (Institut Pasteur/CNRS), en collaboration avec des chercheurs de l'Université du Massachusetts. Ce nouveau mécanisme permet à une bactérie de limiter la production d'interféron par les cellules immunitaires infectées. En fait, la production d'interféron après infection par le SGB est principalement dépendante de la reconnaissance par les cellules de deux types de molécules libérées par les bactéries : l'ADN bactérien et le di-AMP cyclique, un nucléotide particulier dit de signalisation qui contrôle l'activité de nombreuses fonctions essentielles de la bactérie. Les chercheurs ont caractérisé une enzyme localisée à la surface du SGB, appelée CdnP, qui hydrolyse son propre di-AMP cyclique sécrété dans le cytoplasme des cellules immunitaires. Ainsi, CdnP contrôle la production d'interféron et contribue à la virulence de ce pathogène. Les auteurs postulent que ce mécanisme pourrait être présent chez d'autres pathogènes et le blocage de ce mécanisme de camouflage par de nouveaux antimicrobiens permettrait une reconnaissance et une élimination plus rapide des bactéries invasives par le système immunitaire (396).

Les cellules lymphoïdes innées (ILC), qui sont liées aux cellules tueuses naturelles, sont en train de devenir des effecteurs importants de l'immunité innée car elles sont impliquées dans la protection contre les agents pathogènes et associées à la formation et au remodelage du tissu lymphoïde. Il existe trois types d'ILC, qui sont différenciés en fonction de leurs similitudes avec les cellules T auxiliaires. Parmi elles, les ILC2 ont la capacité de sécréter des cytokines de type 2 telles que l'IL-4, l'IL-5, l'IL-9 et l'IL-13. Des taux élevés de cellules ILC2 ont été observés dans les tissus de patients

souffrant d'asthme ou de dermatite atopique (DA) (397). Ainsi, ce sous-ensemble de cellules contribue à l'immunopathologie de l'inflammation chronique des voies respiratoires et à l'inflammation dans d'autres organes barrières (398)

Plusieurs mécanismes pro-allergéniques ont été décrits chez les bactéries. Les protéases et toxines bactériennes perturbent la barrière épithéliale, facilitant l'invasion microbienne et l'afflux d'allergènes conventionnels. Cela conduit à une inflammation locale accompagnée de la sécrétion de puissants médiateurs immunitaires (IL-25, IL-33 et TSLP). Ce processus favorise le recrutement de cellules T naïves et leur différenciation en cellules T effectrices (Th2 ou Th17), entraînant la libération de cytokines Th2 pro-allergéniques (397).

Les entérotoxines, SE et SPE, sont membres d'un grand groupe de facteurs de virulence bactériens appelés superantigènes (SAGs). Chez le *Staphylocoque aureus*, elles comprennent 23 protéines constituées de SE et de protéines de type entérotoxine (SEIs) (399). Les superantigènes streptococciques sont au nombre de 12: SpeA, SpeC, SpeG, SpeH, SpeI, SpeJ, SpeK, SpeL, SpeM, SSA, SMEZ. Elles sont responsables de la stimulation du système immunitaire et sont capables de former un lien entre le TCR du lymphocyte et le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II de la cellule présentatrice d'antigène (CPA) sans que celui-ci ne présente aucun antigène microbien à sa surface.

Lors d'une infection, les lymphocytes activés sont uniquement ceux dont les TCR ont spécifiquement reconnu l'antigène étranger présenté par le CMH II de la CPA. Lorsque les superantigènes sont produits, tous les lymphocytes T sont activés de manière anarchique, sans reconnaissance spécifique (400). Les SE et les SPE sont des molécules très stables et semblent avoir un double rôle dans l'allergie : d'une part, ils agissent comme des SAGs extrêmement puissants, stimulant la prolifération et les

fonctions effectrices des cellules T effectrices et mémoires préexistantes, y compris les cellules Th2 (401). Certains d'entre eux biaisent même la réponse immunitaire vers un profil de type 2 (402,403). D'autre part, les SAGs sont reconnus par le système immunitaire comme des cibles antigéniques conventionnelles, entraînant le développement d'anticorps spécifiques dirigés contre eux. Leur présence continue dans le tissu pourrait conduire à la production de complexes immuns expliquant certaines lésions comme la kératite nummulaire et l'épisclérite post-streptococcique (397).

Un changement de classe d'immunoglobuline est induit dans les cellules B, qui se différencient en plasmocytes sécrétant des IgE. Les IgE liées au FcεRI peuvent augmenter la réactivité de la MC à des quantités infimes d'antigènes (404), entraînant une libération rapide de granules cytoplasmiques contenant des protéoglycanes, des amines vasoactives, des protéases et certaines cytokines ainsi que des peptides antimicrobiens (405). De plus, après la dégranulation, les MC synthétisent et libèrent de nombreux médiateurs lipidiques, cytokines et chimiokines (406).

Récemment certains auteurs (293,407) ont découvert que les MC puissent être directement activés par des composés microbiens et que le sérum immun contenant des IgE pouvait augmenter profondément la réactivité des MC et l'activité antibactérienne. Les résultats de leur travail fournissent la preuve d'une fonction jusque-là méconnue de l'immunité de type 2, des anticorps IgE et des MC : favoriser une défense adaptative accrue de l'hôte contre les bactéries.

Par ailleurs, des IgE sériques antibactériennes spécifiques ont été trouvées chez les individus allergiques (408,409,410,411). Ces IgEs ne facilitent pas seulement le recrutement et l'activation des mastocytes mais aussi, des éosinophiles et des basophiles (406).

Il est décrit que l'infection par les bactéries gram négatif peut induire de fortes réponses inflammatoires et peut provoquer des lésions épithéliales importantes des voies respiratoires via la sécrétion d'enzymes et de produits toxiques conduisant au stress oxydatif et à l'apoptose des cellules épithéliales (412). Dans notre série, les deux patientes chez qui les BGN sont retrouvés présentent la même symptomatologie : une kérato-conjonctivite sèche chronique gênante. Ceci nous a laissé penser que ces deux germes partagent le même mécanisme physiopathogénique dans la genèse de cette atteinte de la surface oculaire.

La relation entre le stress oxydant et la sécheresse oculaire est bien décrite dans la littérature. L'oxydation des protéines, des lipides et de l'ADN semble accélérée au niveau de la surface oculaire chez des rats atteints de sécheresse oculaire (413). Le stress oxydatif induit aussi l'apoptose par l'activation de la cascade conduisant à la segmentation de l'ADN, au démantèlement organisé et à l'ingestion phagocytaire de la cellule. Une augmentation significative du nombre de cellules épithéliales apoptotiques a été observée dans les acini lacrymaux et les canaux lacrymaux, ainsi que dans l'épithélium conjonctival de chiens et de souris atteints de sécheresse oculaire (414). Ce qui fait que l'apoptose et les médiateurs de l'inflammation induits au cours de ces infections pourraient jouer un rôle central dans la physiopathologie de la sécheresse oculaire.

CONCLUSION

La surface oculaire n'est ni une maladie, ni un syndrome, ni même une association de signes cliniques épars, mais en réalité un concept dont les fondements reposent sur les contextes anatomiques et physiologiques environnants. La compréhension de ses mécanismes de fonctionnement est indispensable à la prise en charge de sa pathologie. Il repose sur la réunion et la synthèse des connaissances portant sur la cornée, la conjonctive, les annexes environnantes avec leurs glandes, et surtout le film lacrymal.

Les atteintes de la surface oculaire sont fréquentes et peuvent mettre parfois le pronostic fonctionnel en jeu. La négativité fréquente des prélèvements cornéo-conjonctivaux nous incitent à rechercher activement un foyer infectieux. Ces foyers infectieux bactérien mais surtout parasitaire peuvent être responsable directement ou indirectement d'une atteinte chronique allergique de la surface oculaire.

L'allergie est une affection mondialement répandue. Elle est souvent présentée comme le mal du XXIème siècle. En effet, le nombre de cas d'allergie est en nette et constante augmentation. L'allergie secondaire à des germes ou de leurs produits est définie comme une condition dans laquelle le corps est sensibilisé par des antigènes étrangers et participe à la défense spécifique de l'organisme contre une variété d'antigènes. L'allergie oculaire expose à différentes complications qui peuvent conduire vers des séquelles visuelles graves.

Notre étude illustre les caractères multifactoriels et non spécifiques des mécanismes sous-jacents de la relation cause à effet entre différents foyers infectieux extra-oculaires intestinaux, urogénitaux et ORL et les atteintes chroniques et récidivantes de la surface oculaire dont les traitements prescrits sont symptomatiques, astreignants et sans résolution définitive de la symptomatologie clinique. L'abondance des cytokines Th2 et l'augmentation de l'expression régulée de leurs récepteurs

confirment le rôle crucial de la réponse immunitaire de type 2 dans le déclenchement et la perpétuation de l'inflammation allergique chronique ainsi que l'implication des superantigènes streptococciques et les produits autolytiques bactériennes dans la genèse des inflammations de la surface oculaire.

Nous avons mené une étude rétrospective cas-témoin à propos de 53 cas présentant sur le plan clinique une kératite nummulaire, une kérato-conjonctivite vernale, une kérato-conjonctivite phlycténulaire, une blépharo-conjonctivite, une épisclérite et une kératite chez lesquels les résultats des prélèvements cornéo-conjonctivaux, l'ECBU, ASLO et examen bactériologique de la gorge , Blondoscan et prélèvement vaginal si signes d'appel uro-génitaux sont revenus positifs aux parasites intestinaux et bactéries notamment le streptocoque dans le cadre d'un syndrome oculaire post-streptococcique. La résolution des signes cliniques et la rémission des lésions oculaires après administration de traitement adaptée au germe montre l'implication de ces germes dans la genèse des inflammations de la surface oculaire. Les résultats de notre série ont été globalement comparables à ceux publiés dans de la littérature.

Ainsi un examen parasitologique répété des selles ainsi que le titre des ASLO et un prélèvement bactériologique de la gorge doivent être demandés devant toute atteinte de surface oculaire à la recherche de foyers infectieux extra-oculaires. Dont le traitement adapté est simple et permet la résolution des lésions oculaires. Le cout de ces examens est beaucoup plus faible par rapport au cout cumulé de multiples traitements prescrits sans résolution définitive de la symptomatologie clinique.

Un traitement adapté est simple et permet la résolution des lésions oculaires.

RESUME

RESUME

Introduction :

L'allergie oculaire est une pathologie fréquente qui touche 30% de la population perturbant la qualité de vie. C'est une réaction d'hypersensibilité à un antigène étranger. Les atteintes de la surface oculaire sont fréquentes et peuvent mettre parfois le pronostic fonctionnel en jeu. La négativité fréquente des prélèvements cornéo-conjonctivaux nous incitent à rechercher activement un foyer infectieux dans les atteintes chroniques et récurrentes des inflammations de la surface oculaire.

Cette thèse est divisée en trois parties:

- Une première partie qui traite la disposition anatomique de la surface oculaire, la classification de l'allergie oculaire, la sécheresse oculaire et l'inflammation ainsi que le mécanisme associant allergie et infection.
- Une deuxième partie clinique consacrée au protocole de l'étude, les patients sélectionnés, les études réalisées et les résultats obtenus.
- Une partie finale avec une discussion sur l'intérêt de cette étude clinique dans la prise en charge de ces patients ainsi que les conclusions retenues de ce travail.

Objectif :

Notre étude rapporte la relation de la maladie allergique oculaire, et l'infection parasitaire ou bactérienne extra oculaire afin d'établir une relation de cause à effet

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective cas-témoin étalée une durée de 06 ans au service d'ophtalmologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, recherchant des foyers infectieux intestinaux, urogénitaux et ORL chez les patients présentant une inflammation chronique ou récurrente de surface oculaire chez 53 patients répartis selon les lésions oculaires comme suit : 3 cas de kératite nummulaire, 26 cas de kérato-

conjonctivite vernale, 5 cas de blépharo-conjonctivite, 4 cas d'épisclérite et 5 cas de kératite.

Résultats :

La moyenne d'âge des cas était de 14.29 ans avec un sexe ratio M/F du groupe de 1.304. Les différents bilans demandés : KOP, ECBU, ASLO et prélèvement de gorge, prélèvement cornéo-conjonctival et prélèvement vaginal (un seul cas) objectivent une parasitose intestinale a été trouvée chez 41 cas soit 77.3% et présence de bactérie chez 27 cas soit 50.9% dont 23 cas présentent un syndrome oculaire post-streptococcique soit 43.3% des cas étudiés contre 3 cas streptocoque non groupable et 1 seul cas parasitaire chez les témoins, ce qui est significatif ($p < 0.05$). L'administration d'un traitement adapté au germe : antibiotique, antiparasitaire et dans certain cas une amygdalectomie a permis une résolution complète des atteintes sur un recul de 05 ans.

Conclusion :

Nous suggérons qu'un examen parasitologique répété des selles ainsi que le titre des ASLO et un prélèvement bactériologique de la gorge devraient être figuré parmi le bilan de toute atteinte de surface oculaire.

Mots clés : Allergie oculaire- Infection parasitaire, bactérienne- Inflammation - Surface oculaire - Sécheresse oculaire.

SUMMARY

Introduction:

Eye allergy is a common pathology affecting 30% of the population disrupting the quality of life. It is a hypersensitivity reaction to a foreign antigen. Damage to the ocular surface is frequent and can sometimes put the functional prognosis into play. The frequent negativity of corneal–conjunctival samples encourages us to actively seek an infectious site in chronic and recurrent damage to inflammation of the ocular surface.

This thesis is divided into three parts:

A first part which deals with the anatomical arrangement of the ocular surface, the classification of ocular allergy, dry eye and inflammation as well as the mechanism associating allergy and infection.

A second clinical part devoted to the study protocol, the patients selected, the studies carried out and the results obtained.

A final part with a discussion on the interest of this clinical study in the management of these patients as well as the conclusions retained from this work.

Objectives :

Our study reports the relationship of allergic ocular disease, and extra ocular parasitic or bacterial infection in order to establish a cause and effect relationship.

Materials and methods :

This is a prospective case–control study spread over a period of 06 years in the ophthalmology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes, looking for infectious sites in the intestines, urogenital tract and ENT sites in patients with chronic inflammation or recurrent ocular surface in 53 patients divided according to ocular lesions as follows: 3 cases of nummular keratitis, 26 cases of vernal

keratoconjunctivitis, 5 cases of blepharo-conjunctivitis, 4 cases of episcleritis and 5 cases of keratitis.

Results:

The medium age of the cases was 14.29 years with a group sex ratio M / F of 1,304. The different assessments requested: Stool culture, ECBU, ASLO and throat swab, cornea-conjunctival swab and vaginal swab (only one case) objectify an intestinal parasitosis in 41 cases or 77.3% and presence of bacteria in 27 cases or 50.9% of which 23 cases present a post-streptococcal ocular syndrome or 43.3% of the cases studied against 3 non-groupable streptococcus cases and 1 single parasitic case in the controls, which is significant ($p < 0.05$). The administration of a treatment adapted to the germ: antibiotic, antiparasitic and in some cases a tonsillectomy allowed complete resolution of the damage over a 5-year follow-up.

Conclusion:

We suggest that repeated parasitological examination of the stool along with ASLO title and bacteriological throat swab should be included in the workup for any ocular surface injury.

Key words : Eye allergy – Parasitic, bacterial infection – Inflammation – Ocular surface – Dry eyes.

ملخص

مقدمة:

فرط تفاعل إنه .الحياة جودة على وتؤثر السكان من 30% تصيب التي الشائعة الأمراض من العين حساسية تعتبر للخطر البصر تعرض أن أحيان بعض في ويمكن متكررة العين بسطح تلحق التي الأضرار .أجنبي مستضد تجاه الحساسية لسطح المتكررة. المزمدة الالتهابات في عدوانية يؤر عن بنشاط البحث على الملتهمة القرنية لعينات المتكررة السلبية تشجعنا العين

أجزاء ثالثة إلى الأطروحة هذه تنقسم

والالتهابات العين وجفاف العين حساسية وتصنيف العين لسطح التشريحي الترتيب يتناول الأول الجزء .والعدوى الحساسية بين الربط آلية وكذلك

التي والنتائج أجريت التي والدراسات المختارين والمرضى الدراسة لبروتوكول مخصص ثان سريري جزء عليها الحصول تم

الاستنتاجات إلى بالإضافة المرضى هؤلاء إدارة في السريرية الدراسة هذه فائدة حول مناقشة مع أخير جزء العمل هذا من المستخلصة

هدف:

أجل من العين خارج البكتيرية أو الطفيلية والعدوى التحسسية العين أمراض بين العالقة إلى دراستنا تشير والنتيجة السبب عالقة إنشاء

والأساليب المواد

،مكناس في العسكري إسماعيل موالى مستشفى في العيون طب قسم في سنوات 6 مدى على تمتد شواهد و حالت استباقية دراسة هذه والمتكررة المزمدة الالتهابات من يعانون الذين المرضى في والحجرة والأذن والأنف التناسلي البولي والجهاز الأمعاء في معدية يؤر عن وتبحث القرنية التهاب حالة 26 ،النمي القرنية التهاب حالت 3 :التالي النحو على العينية الآفات حسب تقسيمهم تم مريض 53 عند 53 في العين لسطح القرنية التهاب حالت 5 و الصلبة ظاهر التهاب حالت 4 ،والمتهمة الجفن التهاب حالت 5 ،الربيعي والملتهمة

نتائج:

الطفيلي الفحص ،أسلو :المطلوبة المختلفة التقييمات 1،304 جماعية إناث / ذكور نسبة مع سنة 14.29 الحالتمت عمر متوسط كان القرنية ومسحة الحلق ومسحة البولي البكتريولوجي الفحص للبراز المتكرر

أو حالة 27 في البكتيريا ووجود 77.3% أو حالة 41 في معوي طفيلي على العثور تم ولقد (فقط واحدة حالة) المهبل ومسحة والملتحمة
43.3 أو العقديّة للمكورات التالية العين متألزمة من يعانون حالة 23 منها، 50.9%
معتد أمر وهو. الشواهد عند واحدة طفيلية وحالة للتجميع القابلة غير العقديّة المكورات من حالت 3 ضد دراستها تمت التي الحالات من %
الكامل بالشفاء اللوزتين استئصال الحالات بعض وفي للطفيليات مضاد ، حيوي مضاد: للجراثيم المناسب العالج مكن إعطاء. ($P < 0.05$)
سنوات 5 لمدة متابعة مدى على للإلتهابات

استنتاج:

يجب الجرثومية الحلق أصلو ومسحة عيار مع جنب إلى جنبًا للبراز المتكرر الطفيلي الفحص أن نقترح
العين سطح على التهاب ألي الفحص في يدرجُ أن

جافة عيون- العين سطح- التهاب- والبكتيرية الطفيلية العدوى -العين حساسية: الدالة الكلمات

ANNEXES

Kératite nummulaire												
Patient	Age	Sexe	ATCD	NFS	VS	ASLO	GORGE	ECBU	CONJONCTIVE	KOP	Blondo-scanner	Evolution
Patient 1	9	M	Kératite nummulaire chronique bilaterale depuis 4 ans avec des épisodes de kérato-conjonctivite traité comme kérato-conjonctivite à Adénovirus	Anémie ferriprive	34	476	Strepto A	neg	neg	neg	Sinusite chronique éthmoïdo-sphénoïdienne	Disparition des infiltrats Sur un recul de 18mois
						500	Strepto bovis					
						607	Entrecoccus fecalis					
						359	Strepto A					
						158	Négatif					
Patient 41	6	F	-Eruption cutanée 6 mois Episclérite rebelle aux AINS et aux corticoïdes -Kératite nummulaire unilatérale	Hyper-éosinophilie	23	220	Strepto A	neg	neg	neg	normal	Disparition de l'épisclérite et de la kératite nummulaire avec un recul de 2 ans
Patient 3	10	F	Kératite nummulaire depuis trois mois traité comme adénovirus	Normal			Strepto A	neg	neg	neg	normal	Disparition des lésions sur recul de 6 mois

Neg : Négatif

Kérato-conjonctivite vernale chronique : KCV												
	Age	sexe	ATCD	NFS	VS	KOP	ASLO	GORGE	ECBU	CONJ	Blondo-scanner	Evolution
1	11	m	Kcv depuis deux ans	Hyper-éosinophilie	10	Balstocystis homonis	223 160	Neg	neg	neg	normal	Disparition de la conjonctivite
2	6	m	Kcv chronique deuis 3ans	Hyperleucocytose + Hyper-éosinophilie	15	Neg	200	Staphylocoque aerus	neg	neg	pansinusite	Régression totale
3	9	m	Kcv chronique	NI	13	Endolimax nana	800	streptoA	neg	neg	SPHENO MAXILLAIRE	Disparition de la kcv dans un Recul de3ans
							723	Entrococcus fecalis				
							260	Neg				
5	7	m	Kcv chronique depuis deux ans	NI	09	Amibiase intest	160	Neg	neg	neg	nl	Recul de 15mois
6	13f	f	Ascaris traité depuis l'âge de 4ans + Kcv depuis 6ans	Hyper-éosinophilie	10	Blastocystis homonis	61	Neg	neg	neg	nl	Recul 2 ans
10	9	f	Kcv depuis 4ans	Hyperlymphocytose	40	Neg	898	Strepto sps+staph	neg	neg	pansinusite	Recul 3ans
							300	Strepto A				
							165	NEG				
13	9	m	Kcv depuis 5ans	NI	27	Dieantamoeba fragilis	392	Strepto spp	neg	neg	nf	Recul 15mois
14	14	f	Kcv	NI	nl	Amibiase	17	Neg	neg	neg	nf	Recul 3ans

15	8	f	Kcv depuis 5ans	Hyper-éosinophilie	18	Entamoeba coli	59	Neg	neg	neg	nf	Recul 4ans
16	23	m	Kcv depuis 6ans	Hyper-éosinophilie + lymphocytose	18	Dientamoeba Fragilis	Neg	Neg	neg	neg	nf	Recul 4ans
18	18	f	Kcv depuis 8ans	Lymphocytose + monocytose	19	Blastocystis hominis + Entameoba histolytica	121	neg	neg	neg	nf	Recul 5ans 1 seul récidence a 6mois
21	12	m	Kcv depuis 7ans	Hyper-éosinophilie	15	Endolimax nana	232	Strepto spp	neg	neg	Sinusite maxillaire	Recul2ans 1 seulrecidive
22	20	m	Kcv	Lymph	17	Endolimax nana	Neg	Neg	neg	-	-	Recul3ans
24	21	m	Kcv depuis 5ans	NI	nf	Giardia intestinale	202	Neg	neg	neg	nf	Recul5ans
25	6	m	Kcv depuis 3ans	Nf	nf	Netameaba fragilis	-	-	-	-	nl	Recul3 ans
26	14	f	Kcv depuis 4ans	Nf	nf	Giardia	-	-	-	-	-	Recul 4 ans
27	6	f		NI		Balstocystis homonis	130	-	-	-	nf	Rcul2ans
28	8	f	Kcv	NI	nf	Blastocystis homonis	201	Neg	neg	neg	nf	Recul4ans
38	9	f	Kcv depuis 2ans +angine à répétition	Hyper-éosinophilie	22	Neg	411	Strepto	neg	neg	pansinsite	Recul2ans
							54	STRE				
							32	Stre				
							Amygdal	Neg				
43	8	m	Kcv depuis 6ans	NI	18	Entamoeba coli	574	Strepto	neg	neg	Sinusite maxillaire	Recul 4ans (Deux recidives)
							464	Strepto				

							405					
							Amygdalectomie	Neg				
44	13	f	Kcv depuis 7 ans	NI	5	Entameoba histolytica	>200	Neg	neg	neg	nl	Recul 5ans
45	7	f	Kcv depuis 4ans	Hyper-éosinophilie + lymphocytose	21	Diantameaba fragilis	94	Neg	neg	neg	nf	Recul4ans
47	42	m	Blépharite +kérato-conjonctivite	Hyper-éosinophilie + monocytose	4	Blastocystis homonis	143	Neg	neg	neg	nf	Recul5ans
48	8	m	Kcv depuis 4ans		35	Balstocystis homonis+ E. coli	>200	Neg	neg	neg	nf	Recul4ans
49	9	m	Kcv depuis 3ans	Hyper-éosinophilie	26	Blastocystis homonis	540	Enterococcus feacalis	neg	neg	pansinusite	Recul 2 ans
								strepA				
							165	Neg				
52	8	m	Kcv depuis 4 ans Angine à répétition	Hyper-éosinophilie + monocytose	9	Blastocystis homonis	-663	Strep alphaNG	neg	neg	nl	Recul de3ans
							161	Neg				

NI : Normal ; Neg : Négatif ; Conj : Prélèvement cornéo-conjonctival ; Nf : Non fait

Patie nt	Kérato-conjonctivite phlycténulaire : KCP											
	age	sexe	ATCD	NFS	VS	KOP	ASLO	GORGE	ECBU	CONJ	Blondo- scan	Recul
4	20	f	Kcp cécitante Depuis 5ans chronique et persistante	Anémie inflammatoire	50	Diantamoeba Fragils	220	Strepto spp	Neg	neg	pansinusite	2ans
							Sous corticoide					
							195	Strepto alpha NG				
							121	NEG				
7	12	m	Kcp récidivante depuis 3 ans	Hyper- éosinophilie + monocytose	33/2h 13/1h	Entamoeba	683	strepto	Neg	neg		2 ans
						Coli	296	STREP				
							217	NEG				
9	12	m	Kcp depuis l'âge de 8 ans récidivante	Hyper- éosinophilie + monocytose	15	Giardia	1070	Strepto nG	Neg	neg	Sinusite maxillaire	3 ans
							1880	ENTEROCOCC US FICILIUM				
							396	STREP SPP				
							304	NEG				

11	9	m		hyperlympho	25	blastocytis	423	STP AERUS	neg	neg	neg	2ans
							307	STREP spp				
							1642	Strepto A				
							1152+sin	amygdalectomie				
							482	Neg				
12	12	m		Hyper- éosinophilie	35	-	277	Strepto spp	neg	neg	neg	
							295					
							172	Neg				
23	8	m	Kcp depuis 5ans	Anémie + Leucopénie + Hyper- éosinophilie	37	Chimomasslix massnili	515	Strepto spp	neg	neg	neg	2ans
34	13	f		Hyper- éosinophilie	22	ouxyure	154	Neg	neg	neg	neg	4ans
35	4	f		Hyper- éosinophilie	15	Entameaba histolytica	>200	Neg	neg	neg	nl	4 ans

36	9	f		Hyper- éosinophilie + lymphocytose	35	Blastocystis homonis	408 363 Perdu de vue	Strepto spp Ste spp	neg neg	neg	pansinite	3ans
50	12	f		NI	NI	amibiase	>200	Neg	neg	Entamoeba histolytica		

NI : Normal ; **Neg** : Négatif ; **Conj** :Prélèvement cornéo-conjonctival

Blépharo conjonctivite												
patient	Age	sexe	ATCD	NFS	VS	KOP	ASLO	GORGE	ECBU	CONJ	Blondo-scan	Recul
8	8	m		Monocytose + Hyper- éosinophilie	27	Entamoeba homonis	338	Strepto	neg	neg	nl	3ans
								Spp				
							284	Enterococcus fucalis				
							76	Neg				
19	17	m	Blépharo- conjonctivite	Lymphocytose + plasmocytose	nl	+	neg	Neg	neg	neg	nl	5ans
32	21	m	Conjonctivite	Hyper- éosinophilie	nl	Balstocystis homonis	neg	Neg	neg	neg	nl	5 ans
37	12	m	Conjonctivite	Hyper- éosinophilie+ Lymphcytose +Plasmocytose	nl	Diantamoeba fraglils	neg	Neg	neg	neg	nl	5ans
53	17	f	Conjonctivite	Nl	10/1h 20/20	neg	772	Strepto	neg	neg	Sinusite ethmoïdale	4ans

Nl : Normal ; Neg : Négatif ; Conj : Prélèvement cornéo-conjonctival

Kératite													
Patient	Age	Sexe	ATCD	NFS	VS	KOP	ASLO	FORGE	ECBU	CONJ	Frottis vaginal	Blondo-scanner	Recul
17	62	M	Kératite radiaire	NI	16	Entamoeba histolytica	neg	Neg	neg	neg		nl	5ans
20	7	M	Ulcère centrale	NI	nl	amibiase	neg	Neg	neg	entamoeba		nl	5 ans
33	39	F	kérato-conjonctivite sèche	NI	nl	neg	143	Neg	neg		Acinobacter baumani		4 ans
29	35	F	Kérato-conjonctivite sèche	Hyper-leucocytose Hyper-éosinophilie	nl	Balstocystis homonis	123	Neg	Klebsiella pneumoniae	neg	neg	nl	4 ans
55	9	M	Ulcère cornéen			Amibe	nl			amibe			5 ans

Neg : Négatif ; NI :Normal ; Conj :Prélèvement cornéo-conjunctival

Episclérite												
Patient	âge	sexe	ATCD	NFS	VS	KOP	ASLO	GORGE	ECBU	CONJ	Blondo- scan	Recul
30	34	M	Episclérite récurrente depuis 3mois	NI	9	Blastocystis homonis	104	neg	neg	neg	nl	5ans
39	14	F	Episclérite persistante 2mois	Hyper leucocytose	14	Neg	397	Strepto spp	neg	neg	nl	2ans
41	6f	F	Episclérite rebelle depuis 2mois associée après à une kératite nummulaire	NI	30	Neg	220	Strepto spp	neg	neg	nl	2 ans
42	28	F	Episclérite récurrente/1ans	Hyper leucocytose	80	Neg	420	Strepto bovis	neg	neg	nl	3ans
51	14	M	Épisclérite récurrente depuis 1ans	NI	17/1h 35/2h	Neg	482	Strepto bovis	neg	neg	nl	2 ans

Conj : Prélèvement Cornéo-conjonctival ; **NI** : Normale ; **Neg** : Négatif

FICHE D'EXPLOITATION

I. EPIDEMOLOGIE :

- Nom et Prénom:
- Origine:
- Age: ans
- Profession:
- Sexe: Masculin Féminin

II. MOTIF DE CONSULTATION :

Rougeur oculaire BAV Prurit oculaire
Eczema palpébrale Photophobie /Larmoiement
Douleur oculaire Sensation de corps étranger

SUIVI DE:

Ulcère cornéen Kérato-conjonctivite sèche
Kérato-conjonctivite vernale Kératite nummulaire
Kérato-conjonctivite phlycténulaire Episclérite
Chalazion Autres:

III. ANTECEDENTS:

○ PERSONNELS :

- Tabagisme : Oui Non
- Diabète : Oui Non
- HTA : Oui Non
- Prise médicamenteuse: Non Si oui préciser:
- Atopie: Non Si oui préciser:
- Angine : Oui Non
- Syndrome dysentérique : Oui Non

- Troubles de réfraction: Non Si oui préciser
- Pathologie oculaire : Non Si oui préciser :
- Autres tares: Non Si oui préciser :

o **FAMILIAUX**

- Atopie : Oui Non
- Autres tares : Non Si oui préciser.....

IV. **EXAMEN CLINIQUE:**

o **Examen ophtalmologique :**

- Œil atteint: Droit Gauche ODG
- Acuité visuelle : Initiale : Après correction :
- Cornée : Clair Ulcérée Dépôts
- Paupière : Papilles Eczema Blépharospasme
- Conjonctive : Phlyctènes
- Sclère : Rougeur localisée Nodule
- Limbe : Grains de Trantas Phlyctènes
- Tonus oculaire : Normal Hypertonie oculaire à.....

o **Examen général :**

- Poids: Kg
- TA :/.....mm Hg
- Température :°C
- FR :....C /min
- Pouls :Batt/min

o **Examen somatique:**

V. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

○ **Biologie:**

- NFS :
- VS :
- CRP :
- ECBU :
- ASLO :
- Prélèvement bactériologique de la gorge : Germe :
- Prélèvement cornéo-conjonctival : Germe :
- Prélèvement vaginal : Germe :

○ **Radiologie :**

Blondeau scanner : Normal Si sinusite, préciser

BIBLIOGRAPHIE

1. **Leonardi A1, Castegnaro A, Valerio AL, Lazzarini D.** Epidemiology of allergic conjunctivitis: clinical appearance and treatment patterns in a population-based study. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015 Oct, pp. 15(5):482–8.
2. **Rohatgi J1, Dhaliwal U.** Phlyctenular eye disease: a reappraisal *Jpn J Ophthalmol.* 2000 Mar–Apr, 44(2):146–50.
3. **Leonardi A1, Curnow SJ, Zhan H, Calder VL.** Multiple cytokines in human tear specimens in seasonal and chronic allergic eye disease and in conjunctival fibroblast cultures. *Clin Exp Allergy.* 2006 Jun, 36 (6):777–84.
4. **Anthony J. Bron, FRCOph, FMedSci Coprésident. Cintia S. de Paiva, MD, PhD Coprésidente. Sunil K. Chauhan, DVM, PhD Coprésident. Stefano Bonini, MD . Eric E. Gabison, MD. Sandeep Jain, MD. Erich Knop, MD, PhD. Maria Markoulli, PhD. Optom. Yoko Ogawa, MD, Victor Perez, MD. Yuichi Uchino, MD, PhD. et Norihiko Yokoi, MD, PhD Driss Zoukhri, PhD. David A. Sullivan, PhD.** Rapport Physiopathologie du DEWS II de la TFOS. *The Ocular Surface.* Issue 4, October 2019, Vol. 17, Pages 842.
5. **Baudouin C, Trinh L, Creuzot–Garcher C.** In : *Pisella PJ, Fauquet JL. Eds. L'allergie oculaire. Bulletin des Sociétés d'ophtalmologie de France. Marseille : Ed. Groupe Ciel.* 2007, p. 25–87.
6. **N., Rocher.** Anatomie et physiologie de l'œil humain. 2010, 744:30–1.
7. **Lemosson C, Renard G.** Anatomie et histologie de l'œil. Edition masson, Edition masson.
8. **Renard .G, Dighiero .P, Ellies .P, Thông Than Trong.** La cornée. *EMC.* éditions scientifiques et médicales Elsevier, 2001.
9. **Riga D.** L'épithélium cornéen **Masson 1993, p8.** L'épithélium cornéen. Masson, 1993, p8.

10. **Dighiero P, Ellies P, Renard G, Trong T.** Atlas en Ophtalmologie. Atlas en Ophtalmologie, 2009.
11. **EM, Van Buskirk.** The anatomy of the limbus. *Eye (Lond)*. 1989, 3 : 101–8.
12. **Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE.** Histology of the human eye. Saunders company, 1971.
13. **Davanger M, Evensen A.** Role of the pericorneal papillary structure in renewal of corneal epithelium. *Nature* 1971, 229 : 560–1.
14. **Schermer A, Galvin S, Sun TT.** Differentiation–related expression of a major 64K corneal keratin in vivo and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. *J Cell Biol*. 1986, 103 : 49–62.
15. **Cotsarelis G, Cheng SZ, Dong G, et al.** Existence of slow–cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate : implications on epithelial stem cells. *Cell* 1989, 57 : 201–9.
16. **Sun TT, Tseng SC, Lavker RM.** Location of corneal epithelial stem cells. *Nature* . 2010, 463 : E10–11 ; discussion E11.
17. **E, Fuchs.** Keratins and the skin. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1995, 11 : 123–53.
18. **Inatomi T, Tisdale AS, Zhan Q, et al.** Cloning of rat Muc5AC mucin gene : comparison of its structure and tissue distribution to that of human and mouse homologues. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997, 236 : 789–97.
19. **Argueso P, Gipson IK.** Epithelial mucins of the ocular surface : structure, biosynthesis and function. *Exp Eye Res* . 2001, 73 : 281–9.
20. **Jirsova K, Dudakova L, Kalasova S, et al.** The OV–TL 12/30 clone of anti–cytokeratin 7 antibody as a new marker of corneal conjunctivalization in patients with limbal stem cell deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011, 52 : 5892–8.
21. **Fernandez–Valencia R, Gomez Pellico L.** Functional anatomy of the human saccus

- lacrimalis. *Acta Anat* 1990, 139:54–9.
22. **AJ., Bron.** Lacrimal streams: the demonstration of human lacrimal fluid secretion and the lacrimal ductules. *Br J Ophthalmol*, 1986, 70:241–5.
23. **Seifert P, Spitznas M, Koch F, Cusumano A.** The architecture of human accessory lacrimal glands. *Ger J Ophthalmol* , 1993, 2:444–54.
24. **Allansmith MR, Kajiyama G, Abelson MB, Simon MA.** Plasma cell content of main and accessory lacrimal glands and conjunctiva. *Am J Ophthalmol*, 1976, 82:819–26.
25. **Seifert P, Spitznas M.** Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) innervation of the human eyelid glands. *Exp Eye Res* , 1999, 68:685–92.
26. **Rigal D, Verneil, Paul C.** *EMC Ophtalmologie*. 2005, 2:114–115.
27. **JF, Maurin.** Anatomie de la conjonctive. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Ophtalmologie*, 1989, 21–004–A–30 : 4p.
28. **Zhivov A, Stave J, Vollmar B, Guthoff R.** In vivo confocal microscopic evaluation of langerhans cell density and distribution in the corneal epithelium of healthy volunteers and contact lens wearers. *Cornea*. 2007, 26(1):47–54.
29. **Mantelli F, Massaro–Giordano M, Macchi I, Lambiase A, Bonini S.** The cellular mechanisms of dry eye: from pathogenesis to treatment. *J Cell Physiol*. 2013, 228:2253–6.
30. **Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW.** Functional aspects of the tear film lipid layer. *Experimental Eye Research*. 2004, 78:347–60.
31. **Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA.** The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Meibomian Gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011, 52:1938–78.

32. **Gipson IK, Argüeso P.** Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia. *Int Rev Cytol* , 2003, 231:1-49 .
33. **NJ, Friedman.** Impact of dry eye disease and treatment on quality of life. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010, 21:310-6.
34. **Labbé A, Wang YX, Jie Y, Baudouin C, Jonas JB, Xu L.** Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol.* 2013, 97:1399-403.
35. **Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Yokoi N, Komuro A, et al.** Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol.* 2014, Am J Ophthalmol.
36. **Montés-Micó R, Cáliz A, Alió JL.** Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients. *J Refract Surg.* 2004, 20:243-7.
37. **G., Rieger.** The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *British Journal of Ophthalmology.* 1992, 76:157-8.
38. **Ridder WH, LaMotte J, Hall JQ, Sinn R, Nguyen AL, Abufarie L.** Contrast sensitivity and tear layer aberrometry in dry eye patients. *Optom Vis Sci.* 2009, 86:E1059-1068.
39. **Liu H, Thibos L, Begley CG, Bradley A.** Measurement of the Time Course of Optical Quality and Visual Deterioration during Tear Break-Up. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*
40. **De Paiva CS, Lindsey JL, Pflugfelder SC.** Assessing the severity of keratitis sicca with videokeratographic indices. *Ophthalmology.* 2003, 110:1102-9.
41. **E Knop, Elsevier Ltd.** Conjunctiva Immune Surveillance : Immunology, Inflammation and Diseases of the Eye. 2010, All rights reserved.
42. **Knop, E. and Knop, N.** Anatomy and immunology of the ocular surface. In: Niederhorn, J. Y. and Kaplan, H. J. (eds.) Immune Response and the Eye. .

- Chemical Immunology and Allergy*. 2007, vol. 92, pp. 36–49. .
43. **Brandtzaeg, P. and Pabst, R.** Let's go mucosal: Communication on slippery ground. .
. *Trends in Immunology*. 2004, 25: 570–577.
44. **Mantelli F, Argueso P.** Functions of ocular surface mucins in health and disease.
Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008, 8:477–83.
45. **Gordon YJ, Romanowski EG, McDermott AM.** A review of antimicrobial peptides
and their therapeutic potential as anti-infective drugs. *Curr Eye Res*. 2005,
30:505– 15.
46. **Knop E, Korb DR, Blackie CA, Knop N.** The lid margin is an underestimated
structure for preservation of ocular surface health and development of dry eye
disease. *Dev Ophthalmol* . 2010, 45:108–22.
47. **Chodosh, J., Nordquist, R. E., and Kennedy, R. C.** Comparative anatomy of
mammalian conjunctival lymphoid tissue: A putative mucosal immune site. .
Developmental and Comparative Immunology . 1998, 22: 621–630.
48. **Dua, H. S., Gomes, J. A., Jindal, V. K., et al.** Mucosa specific lymphocytes in the
human conjunctiva, corneoscleral limbus and lacrimal gland. . *Current Eye
Research* . 1994, 13: 87–93.
49. **Hingorani M, Metz D, Lightman SL.** Characterisation of the normal conjunctival
leukocyte population. *Exp Eye Res*. 1997, 64:905–12.
50. **Knop, E., Knop, N., and Claus, P.** Local production of secretory IgA in the eye-
associated lymphoid tissue (EALT) of the normal human ocular surface. .
Investigative Ophthalmology and Visual Science . 2008, 49: 2322–2329.
51. **Wieczorek R, Jakobiec FA, Sacks EH, Knowles DM.** The immunoarchitecture of the
normal human lacrimal gland. . *Relevancy for understanding pathologic
conditions*. *Ophthalmology*, 1998, 95:100–9.

-
52. **al, V. Borderie and.** Physiology of the cornea. *EMC-Ophthalmologie* . 2005, Vol. 2, 103-117.
53. **WJ., Armitage.** Anatomy and physiology of the cornea. . *Oxford: Oxford University Press; Oxford textbook of ophthalmology.* . 1999, p. 371-80.
54. **Fischbarg J, Maurice DM.** An update on corneal hydration control. . *Exp Eye Res.* 2004, 78:537-41.
55. **JW., Streilen.** Ocular immune privilege and the Faustian dilemma. The proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* . 1996, 37:1940-50.
56. **Bourcier T, Berbar T, Paquet S, Rondeau N, Thomas F, Borderie V, et al.** Characterization and functionality of CXCR4 chemokine receptor and SDF-1 in human corneal fibroblasts. *Mol Vis.* 2003, 9:96-102.
57. **Karakousis PC, John SK, Behling KC, Surace EM, Smith JE, Hendrickson A, et al.** Localization of pigment epithelium derived factor (PEDF) in developing and adult human ocular tissues. . *Mol Vis* . 2001, 7:154-63.
58. **Belmonte C, Acosta MC, Gallar J.** Neural basis of sensation in intact and injured corneas. . *Exp Eye Res.* 2004, 78:513-25.
59. **Calder, V L.** Molecular and Cellular Mechanisms in Allergic Conjunctivitis . *Immunology, Inflammation and Diseases of the Eye.* Elsevier Ltd. All rights reserved, 2010.
60. **Dr Saban, S Masli.** Pathobiology of Immune-Mediated Diseases of the Ocular Surface. *Ophthalmic Pathology.* 2014.
61. **Mishima S, Gasset A, Klyce S, Baum J.** Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol* . 1996, 5:264-76.
62. **Allansmith M, de Ramus A, Maurice D.** The dynamics of IgG in the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1979, 18:947-55.

63. Knop N, Knop E. Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41:1270–9.
64. Wotherspoon AC, Hardman-Lea S, Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the human conjunctiva. . *J Pathol* . 1994, 174:33–7.
65. Sacks EH, Wiczorek R, Jakobiec FA, Knowles 2nd DM. Lymphocytic subpopulations in the normal human conjunctiva. A monoclonal antibody study. . *Ophthalmology*. 1986, 93:1276–83.
66. Sacks E, Rutgers J, Jakobiec FA, Bonetti F, Knowles DM. A comparison of conjunctival and nonocular dendritic cells utilizing new monoclonal antibodies. *Ophthalmology*. 1986, 93:1089–97.
67. Gao Y, Min K, Zhang Y, Su J, Greenwood M, Gronert K. Female-specific downregulation of tissue polymorphonuclear neutrophils drives impaired regulatory T cell and amplified effector T cell responses in autoimmune dry eye disease. *J Immunol*. 2015, 195:3086–99.
68. Brissette-Storkus CS, Reynolds SM, Lepisto AJ, Hendricks RL. Identification of a novel macrophage population in the normal mouse corneal stroma. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2002, 43:2264–71.
69. Hattori T, Chauhan SK, Lee H, et al. Characterization of Langerin-expressing dendritic cell subsets in the normal cornea. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011, 52:4598–604.
70. Shabgah AG, Fattahi E, Shahneh FZ. Interleukin-17 in human inflammatory diseases. *Postepy Dermatol Alergol* . 2014, 31 : 256–61.
71. Pflugfelder SC, Corrales RM, De Paiva CS. T Helper cytokines in dry eye. *Exp Eye Res*. 2013, 117 : 118–25.
72. De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial

- squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007, 48 : 2553-60.
73. **Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, et al.** Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. *Cornea* . 2009, 28 : 1023-7.
74. **Lee MH, Choi JW, Jang WR, et al.** Activation of eosinophils is more closely linked with interleukin-5 and nitric oxide production than tumor necrosis factor- α and immunoglobulin E levels. *Acta Haematol.* 2013, 130 : 238-41.
75. **Calder VL, Jolly G, Hingorani M, et al.** Cytokine production and mRNA expression by conjunctival T-cell lines in chronic allergic eye disease. *Clin Exp Allergy.* 1999, 29 : 1214-22.
76. **Baudouin C, Liang H, Bremond-Gignac D, et al.** CCR 4 and CCR 5 expression in conjunctival specimens as differential markers of T(H)1 / T(H)2 in ocular surface disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2005, 116 : 614-9.
77. **Chen Z, O'Shea JJ.** Th17 cells : a new fate for differentiating helper T cells. *Immunol Res.* 2008, 41 : 87-102.
78. **Reyes NJ, Saban DR.** T helper subsets in allergic eye disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014, 14 : 477-84.
79. **Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK.** T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol.* 2007, 8 : 345-50.
80. **Barabino S, Chen Y, Chauhan S, Dana R.** Ocular surface immunity : homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2012, 31 : 271-85.
81. **Tan X, Zeng H, Jie Y, et al.** CD154 blockade modulates the ratio of Treg to Th1 cells and prolongs the survival of allogeneic corneal grafts in mice. *Exp Ther Med.* 2014, 7 : 827-34.

82. **Ozaki A, Fukushima A, Ishida W, et al.** Analysis of Ag-presenting cells in the conjunctiva during the development of experimental immune-mediated blepharoconjunctivitis. *Curr Eye Res.* 2004, 29 :277-86 .
83. **Rojas B, Cuhna R, Zafirakis P, et al.** Cell populations and adhesion molecules expression in conjunctiva before and after bone marrow transplantation. *Exp Eye Res.* 2005, 81 : 313-25.
84. **Razzaque MS, Foster CS, Ahmed AR.** Role of macrophage migration inhibitory factor in conjunctival pathology in ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004, 45 : 1174-81.
85. **Knop, E. and Knop, N.** Eye-associated lymphoid tissue (EALT) is continuously spread throughout the ocular surface from the lacrimal gland to the lacrimal drainage system. *Ophthalmology.* 2003, 100(11):929-942.
86. **Renier, G.** Immunologie de l'œil. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 48. 2008, 303-313.
87. **Darlenne A.Dartt, Patricia D'amore, Reza Dana, Jerry Y.Nieder Korn.** Immunology, inflammation and diseases of the eye. 2011.
88. **Hoang-Xuan, Pierre-Jean Pisella Christophe Baudouin Thanh.** RAPPORT Surface oculaire. *Société Française d'Ophthalmologie.* 2015.
89. **al., M.M. Hom et.** *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012, 108 (2012) 163-166). .
90. **Leonard Bielory, MD.** Ocular Allergy Overview. *Immunol Allergy Clin N Am.* 28, 2008, 1-23.
91. **al., La Rosa et.** Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature . *Italian Journal of Pediatrics.* 2013, 39:18.
92. **Chigbu, De Gaulle I.** The pathophysiology of ocular allergy: A review . *Contact Lens & Anterior Eye.* 2009, 32 (2009) 3-15.

93. **Alain VERNES** Laboratoire Central, Centre Medical Gustave Dron. Valeur et limites des réactions d'hypersensibilité appliquées au diagnostic des Helmintiases . *Ann. Soc. beige Med. trop.* . 1975, 55, 5, 455–468.
94. **J.-P, Regnault.** Agression et défense du corps humain. Vigot, Paris,, 1992, page 231.
95. <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno09-hypersensibilite1.pdf>. [En ligne]
96. http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno3an03-hypersensibilite_type2.pdf. [En ligne]
97. <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno3an03-hypersensibilite3.pdf>. [En ligne]
98. <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno3an03-hypersensibilite4.pdf>. [En ligne]
99. <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno27-hypersensibilite4.pdf>. [En ligne]
100. **Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al.** A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* . 2001, 56:813–24.
101. **Abelson MB, Chambers WA, Smith LM.** Conjunctival allergen challenge. *A clinical approach to studying allergic conjunctivitis.* Arch Ophthalmol, 1990, 108:84–8.
102. **Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, Depaoli M, Secchi AG, Plebani M.** Tear and serum soluble leukocyte activation markers in conjunctival allergic diseases. Am J Ophthalmol, 2000, 129:151–8.
103. **Anderson DF, Zhang S, Bradding P, McGill JI, Holgate ST, Roche WR.** The relative contribution of mast cell subsets to conjunctival TH2-like cytokines. *Invest*

Ophthalmol Vis Sci. 2001, 42:995–1001.

104. Fukushima A, Yamaguchi T, Ishida W, Fukata K, Ueno H. Role of VLA-4 in the development of allergic conjunctivitis in mice. *Mol Vis.* 2006, 12:310–7.
105. Miyazaki D, Nakamura T, Toda M, Cheung-Chau KW, Richardson RM, Ono SJ. Macrophage inflammatory protein-1 α as a costimulatory signal for mast cell-mediated immediate hypersensitivity reactions. *J Clin Invest.* 2005, 115:434–42.
106. A, Leonardi. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. *Prog Retin Eye Res.* 2002, 21:319–39.
107. Abu El-Asrar AM, Fatani RA, Missotten L, Geboes K. Expression of CD23/CD21 and CD40/CD40 ligand in vernal keratoconjunctivitis. *Eye (Lond).* 2001, 15:217–24.
108. Leonardi A, Brun P, Abatangelo G, Plebani M, Secchi AG. Tear levels and activity of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-9 in vernal keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003, 44:3052–8.
109. Manzouri B, Ohbayashi M, Leonardi A, Larkin DF, Ono SJ. Characterization of dendritic cell phenotype in allergic conjunctiva: increased expression of Fc(ϵ)RI, the high-affinity receptor for immunoglobulin E. *Eye (Lond).* 2009, 23:2099–104.
110. Leonardi A, Busca F, Motterle L, et al. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006, 84:406–10.
111. S, Bonini. Atopic keratoconjunctivitis. *Allergy.* 2004, 59(Suppl. 78):71–3.
112. Nivenius E, Montan PG, Chryssanthou E, Jung K, van Hage-Hamsten M, van der Ploeg I. No apparent association between periocular and ocular microcolonization and the degree of inflammation in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Clin*

Exp Allergy. 2004, 34:725–30.

113. Yamagami S, Ebihara N, Amano SY. Chemokine receptor gene expression in giant papillae of atopic keratoconjunctivitis. *Mol Vis*. 2005, 11:192–200.
114. Dogru M, Okada N, Asano-Kato N, et al. Alterations of the ocular surface epithelial mucins 1, 2, 4 and the tear functions in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 2006, 36:1556–60.
115. C., Baudouin. Allergic reaction to topical eyedrops. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005, 5:459–63.
116. Thakur A, Willcox MD. Contact lens wear alters the production of certain inflammatory mediators in tears. *Exp Eye Res*. 2000, 70:255–9.
117. Gaétan Guiu; sous la direction de Laurence Calvo .Evaluation De La Prise En Charge De La Rhinite Allergique En Medecine Generale : Etat Des Lieux Dans Le Val De Marne .
118. Communication de la 2^{ème} journée française de l'allergie. 2008.
119. DUTAU G, RANCE F, NAVARRO-RONINI R. Les allergies polliniques : Symptômes signes et diagnostic. Paris: éditions Expansion Formation et Editions, 2007, 105–123.
120. R, ASERO. Birch and ragweed pollinosis north of Milan: a model to investigate the effects of exposure to “new” airborne allergens. *Allergy*. 2002, 57: 1063–1066.
121. MÖSGES R, KLIMEK L. Today's allergic rhinitis patients are different: new factors that may play a role . *Allergy*. 2007, 62: 969–975.
122. LAIDI M, al. Ragweed in France: an invasive plant and its allergenic pollen. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2003, 91: 195–201.
123. CIPRANDI G, KLERSY C, CIRILLO I, MARSEGLIA G.L. Quality of life in allergic rhinitis: relationship with clinical, immunological, and functional aspects. *Clinical and*

Experimental Allergy. 2007, 37: 1528–1535.

124. **DEMOLY P, ALLAERT F.A, LECASBLE M, BOUSQUET J, PRAGMA.** Programme de recherches appliquées à la gestion des maladies allergiques : Validation of the classification of ARIA. *Allergy*. 2003, 58: 672–675.
125. **DEMOLY P, CONCAS V, URBINELLI R, ALLAERT F.A.** Evaluation de l'influence des recommandations OMS–ARIA sur la prise en charge de la rhinite allergique en pratique de ville en France. Enquête ERNANI. . *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie clinique*. 2006, 46: 626–632.
126. **Vieira T, Lopes C, Pereira AM, Araujo L, Moreira A, Delgado L.** Microarray based IgE detection in poly-sensitized allergic patients with suspected food allergy – an approach in four clinical cases. . *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012, 40:172– 80.
127. **Mortemousque B, Fauquert JL, Chiambaretta F, al.** Conjunctival provocation test: recommendations. *J Fr Ophtalmol*. 2006, 29:837–46.
128. **Leonardi A, Battista MC, Gismondi M, Fregona IA, Secchi AG.** Antigen sensitivity evaluated by tear-specific and serum-specific IgE, skin tests, and conjunctival and nasal provocation tests in patients with ocular allergic disease. *Eye*. 1993, 7(Pt 3):461–4.
129. **Garcia Robaina JC, Sanchez Machin I, Fernandez–Caldas E, et al.** Skin tests and conjunctival and bronchial challenges with extracts of *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus* in patients with allergic asthma and/or rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003, 131 : 182–8.
130. **Riechelmann H, Epple B, Gropper G.** Comparison of conjunctival and nasal provocation test in allergic rhinitis to house dust mite. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003, 130 : 51–9.

131. **Marmouz F, Raffard M.** Allergic conjunctivitis : diagnosis and treatment. *Allerg Immunol.* 2004, 36 : 25–9.
132. **Bertel F, Mortemousque B, Sicard H, André C.** Test de provocation conjonctival au *Dermatophagoides pteronyssinus* dans le diagnostic des conjonctivites allergiques aux acariens domestiques. . *J Fr Ophtalmol.* 2001, 24 : 581–9.
133. **Bonini S, Lambiase A, al.** Vernal keratoconjunctivitis revisited : a case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology* . 2000 , 107 : 1157–63.
134. **A., Leonardi.** In-vivo diagnostic measurements of ocular inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* . 2005, 5:464–72.
135. **Liotet S, Kogbe O, Maiza S, Laroche L.** IgE et conjonctivite allergique. À propos des 1380 premiers dosages. . *Bull Soc Ophtalmo Fr.* 1985, 85 : 905–8.
136. **Batellier L, Poilane C, Rault J, al.** Measurement of total IgE in tears : the adaptation of an immunoenzyme technique and the value of investigating locally produced IgE in the diagnosis of chronic conjunctivitis. *Ann Biol Clin (Paris)* . 1999, 57 : 469–7.
137. **Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, al.** Eosinophil cationic protein in tears of normal subjects and patients affected by vernal keratoconjunctivitis. . *Allergy* . 1995, 50 : 610–3.
138. **Leonardi A, Jose PJ, Zhan H, Calder VL.** Tear and mucus eotaxin-1 and eotaxin-2 in allergic keratoconjunctivitis. . *Ophthalmology* . 2003, 110 : 487–92.
139. **Le Coz CJ, Sasseville D.** Interpretation and relevance of patch testing: false-positive and false-negative test reactions, compound allergy, crosssensitivy . *Ann Dermatol Venereol* . 2009, 136:610–6.
140. **Hu Y, Matsumoto Y, Adan ES, al.** Corneal in vivo confocal scanning laser microscopy in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* . 2008, 115:2004–

- 12.
141. **Leonardi A, Lazzarini D, Bortolotti M, Piliego F, Midea E, Fregona I.** Corneal confocal microscopy in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* . 2012, 119:509-15.
142. **Fauquert, J.-L.** Conjonctivites allergiques de l'enfant : le point de vue de l'allergologue . *J Fr. Ophthalmol.* 2007, 30, 3, 292-299.
143. **Dalens H, Fauquert JL, Chatron P, Beaujon G.** Kératoconjunctivites vernaies de l'enfant. Étude clinique et complémentaire à propos de 22 cas. . *J Fr Ophthalmol.* 1998, 7:471-8.
144. **JA., Cameron.** Shield ulcers and plaques of the cornea in vernal keratoconjunctivitis. . *Ophthalmology* . 1995, 102 : 985-93.
145. **Kerr N, Stern GA.** Bacterial keratitis associated with vernal keratoconjunctivitis. *Cornea* . 1992, 11 : 355-9.
146. **Foster CS, Calonge M.** Atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* . 1990, 97 : 992-1000.
147. **Rich LF, Hanifin JM.** Ocular complications of atopic dermatitis and other eczemas. . *Int Ophthalmol Clin* . 1985, 25 : 61-76.
148. **RM., Ingram.** Retinal detachment associated with atopic dermatitis and cataracts. . *Arch Ophthalmol* . 1965, 49 : 96-7.
149. **Foster CS, Rice BA, Dutt JE.** Immunopathology of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* . 1991, 98 : 1190-6.
150. **Avunduk AM, Avunduk MC, Dayanir V, Tekelioglu Y.** Further studies on the immunopathology of atopic keratoconjunctivitis using flow cytometry. *Exp Eye Res* . 1997, 65 : 803-8.
151. **VS., Beltrani.** Eyelid dermatitis. *Curr Allergy Asthma*. 2001, 1 : 380-8.

152. **A., Goossens.** Contact allergic reactions on the eyes and eyelids. . *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 2004, (292) : 11–7.
153. **Valsecchi R, Imberti G, Martino D, Cainelli T.** Eyelid dermatitis : an evaluation of 150 patients. *Contact Dermatitis* . 1992, 27 : 143–7.
154. **Mackie IA, Wright P.** Giant papillary conjunctivitis (secondary vernal) in association with contact lens wear. . *Trans Ophthalmol Soc U K* . 1978, 98 : 3–9.
155. **CH., Katelaris.** Giant papillary conjunctivitis--a review. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* . 1999, (228) : 17–20.
156. **Elhers WH, Donshik PC.** Giant papillary conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008, 8 : 445–9.
157. **Lempert SL, Jenkins MS, Brown SI.** Chalazia and rosacea. *Arch Ophthalmol.* 1979, 97:1652–3.
158. **Aurore Muselier, Catherine Creuzot–Garcher.** Les kératoconjunctivites phlycténulaires. *Les Cahiers d'Ophthalmologie.* 2011, pp. 147:33–5.
159. **Michelle K. Rhee, MD et Francis S. Mah, MD.** Inflammation in Dry Eye Disease How Do We Break the Cycle? . *Ophthalmology.* 2017, 124:S14–S19.
160. **Surface oculaire: Rapport SFO 2015** . *Livre de Pierre–Jean Pisella.*
161. **T., Takefumi Yamaguchi Yamaguchi.** Inflammatory response in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* . 2018, 59:DES192–DES199.
162. **Bron AJ, Tiffany JM, Yokoi N, Gouveia SM.** Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumptions. *Adv Exp Med Biol.* 2002, 506:1087–95.
163. **Gao J, Schwalb TA, Addeo JV, Ghosn CR, Stern ME.** The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical Cyclosporin . *Cornea.* 1998, 17:654– 63.

164. **Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC.** Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003, 44:124–9.
165. **Beuerman RW, Stern ME.** Neurogenic inflammation: a first line of defence for the ocular surface. *Ocul Surf.* 2005, 3(4 Suppl):S203.
166. **Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D.** Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res.* 1999, 19:201– 11.
167. **Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint Jean M, Goguel A, Baudouin C.** Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000, 41:1356–63.
168. **Zierhut M, Dana MR, Stern ME, Sullivan DA.** Immunology of the lacrimal gland and ocular tear film. *Trends Immunol.* 2002, 23:333– 5.
169. **EG, Weinberg.** Urbanization and childhood asthma: an African perspective. . *J Allergy Clin Immuno.*
170. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: **(ISAAC) Steering Committee.** *Lancet .* 1998, 351:1225–1232.
171. **Survey., European Community Respiratory Health.** Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J.* 1996, 9:687–695.
172. **Van Dellen RG, Thompson JH Jr.** Absence of intestinal parasites in asthma. *N Engl J Med .* 1971, 285:146–148.
173. **Rees PH, Gitoho F, Mitchell HS, Rees C.** Some aspects of aetiology of asthma in

- Nairobi with special reference to parasite and the house dust mite. *East Afr Med J*. 1974, 51:729-733.
174. **RC., Godfrey.** Asthma and IgE levels in rural and urban communities of the Gambia. . *Clin Allergy* . Vol. 1975, 5:201-207.
175. **Warrell DA, Fawcett IW, Harrison BD, Agamah AJ, Ibu JO, Pope HM, Maberly DJ.** Bronchial asthma in the Nigerian savanna region: a clinical and laboratory study of 106 patients with a review of the literature on asthma in the tropics. . *QJ Med* . 1975, 44:325-347.
176. **Anonymous.** Editorial: IgE, parasites and allergy. *Lancet*. 1976, 1:894.
177. **C., Schubert.** The worm has turned. *Nat Med* . 2004, 10:1271-1272.
178. **Yazdanbakhsh M, Matricardi PM.** Parasites and the hygiene hypothesis: regulating the immune system. *Clin Rev Allergy Immunol* . 2004, 26: 15-24.
179. **Masters S, Barrett-Connor E.** Parasites and asthma: predictive or protective? . *Epidemiol Rev*. 1985, 7:49-58. .
180. **Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J.** Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet* . 1997, 350:85-90.
181. **Nyan OA, Walraven GE, Banya WA, Milligan P, Van Der Sande M, Ceesay SM, Del Prete G, McAdam KP.** Atopy, Intestinal helminth infection and total serum IgE in rural and urban adult Gambian communities. . *Clin Exp Allergy* . 2001, 31:1672- 1678.
182. **van den Biggelaar AHJ, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, Yazdanbakhsh M.** Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* . 2000, 356:1723-1727.

183. Beni´cio MHDA, Ferreira MU, Cardoso MRA, Konno SC, and Monteiro CA. Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of Sao Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ.* 2004, 82: 516–522.
184. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, Tilahun D, Girma S, Ali S, McElroy P, Custovic A, Woodcock A, Pritchard D, et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case–control study. *Lancet.* 2001, 358:1493–1499.
185. Dagoye D, Bekele Z, Woldemichael K, Nida H, Yimam M, Hall A, Venn AJ, Britton JR, Hubbard R, Lewis SA. Wheezing, allergy, and parasite infection in children in urban and rural Ethiopia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003, 167:1369–1373.
186. Lynch NR, Hagel I, Perez M, DiPrisco MC, Lopez R, Alvarez. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol.* 1993, 92: 404–411.
187. Lynch NR, Hagel I, Perez M, DiPrisco MC, Lopez R, Rojas. Modulation of the allergic reactivity of slum children by helminthic infection. *Parasite Immunol.* 1993, 15: 311–315.
188. Lynch NR, Isturiz G, Sanchez Y, Perez M, Martinez A, Castes. Bronchial challenge of tropical asthmatics with *Ascaris lumbricoides*. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 1992, 2: 97–105.
189. Lynch NR, DiPrisco–Fuenmayor. High allergic reactivity in a tropical environment. *Clin Allergy.* 1984, 14: 233–240.
190. Lynch NR, Lopez RI, DiPrisco–Fuenmayor MC, Hagel I, Medouze L, Viana G et al. Allergic reactivity and socioeconomic level in a tropical environment. *Clin Allergy.* 1987, 17: 199–207.
191. Lynch NR, Hagel IA, Palenque ME, DiPrisco MC, Escudero JE, Corao LA et al.

- Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *J Allergy Clin Immunol*. 1998, 101: 217–221.
192. **DCH, Tullis**. Bronchial asthma associated with intestinal parasites. *N Engl J Med*. . 1970, 282: 370–372.
193. **Ronellenfitsch U, Bircher A, Hatz C, Blum J**. Parasites as a cause of urticaria. Helminths and protozoa as triggers of hives? *Hautarzt*. 2007, 58(2):133–4.
194. **De Gentile L, Grandiere–Perez L, Chabasse D**. Urticaria and Parasites. *Allerg Immunol (Paris)* . 1999, 31(8):288–91.
195. **Pasqui AL, Savini E, Saletti M, Guzzo C, Puccetti L, Auteri A**. Chronic urticaria and blastocystis hominis infection: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. . 2004, 8(3):117–120. .
196. **Giacometti A, Cirioni O, Antonicelli L, D'Amato G, Silvestri C, Del Prete MS, Scalise G**. Prevalence of intestinal parasites among individuals with allergic skin diseases. *J Parasitol*. 2003, 89(3):490–492.
197. **Padgett JJ, Jacobsen KH**. Loiasis: African eye worm. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008, 102(10):983–989.
198. **Lapkova E, Rubik I, Vanista J, Tesarova J**. Larval stages of the filaria *Mansonella* (*Dipetalonema*) perstans in a student from Africa. *Cas Lek Cesk*. 1990, 129(35):1111–2.
199. **AP., KAPLAN**. Urticaria and angioedema. In *Allergy: Principles and Practice*. 5th ed. *Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW eds. St Louis, MO: CV Mosby*. 1998, 1104–1122.
200. **Lacy P, Weller PF, Moqbel R**. A report from the International Eosinophil Society: eosinophils in a tug of war. *J Allergy Clin Immunol* . 2001, 108(6):895–900.

201. **EC., Mingomataj.** Eosinophil-induced prognosis improvement of solid tumors could be enabled by their vesicle-mediated barrier permeability induction. *Med Hypotheses* . 2008, 70(3):582–584.
202. **Egesten A, Calafat J, Janssen H, Knol EF, Malm J, Persson T.** Granules of human eosinophilic leucocytes and their mobilization. *Clin Exp Allergy* . 2001, 31(8):1173–1188.
203. **Kaji K, Yoshiji H, Yoshikawa M, Yamazaki M, Ikenaka Y, Noguchi R, Sawai M, et al.** Eosinophilic cholecystitis along with pericarditis caused by *Ascaris lumbricoides*: a case report. *World J Gastroenterol* . 2007, 13(27):3760–3762.
204. **Lee JD, Tsai LY, Chen CH, Wang JJ, Hsiao JK, Yen CM.** Blood–brain barrier dysfunction occurring in mice infected with *Angiostrongylus cantonensis*. *Acta Trop* . 2006, 97(2):204–211.
205. **Humbert P, Buchet S, Barde T.** Toxocariasis. A cosmopolitan parasitic zoonosis. *Allerg Immunol*. 1995, 27(8): 284–91.
206. **JC., Petithory.** Visceral and cutaneous larva migrans. *Rev Prat*. 2007, 57(18): 1977–83.
207. **Tanaka J, Torisu M.** Anisakis and eosinophil I. Detection of a soluble factor selectively chemotactic for eosinophils in the extract from *Anisakis* larvae. *J Immunol* . 1978, 120(3):745–749.
208. **Tyagi N, Farnell EJ, Fitzsimmons CM, Ryan S, Tukahebwa E, Maizels RM, et al.** Comparisons of allergenic and metazoan parasite proteins: allergy the price of immunity. *PLoS Comput Biol* . 2015, 11:e1004546.
209. **Santiago Hda C, Nutman TB.** Role in allergic diseases of immunological cross reactivity between allergens and homologues of parasite proteins. *Crit Rev Immunol*. 2016, 36:1–11.

210. Gazzinelli–Guimaraes PH, Bonne–Annee S, Fujiwara RT, Santiago HC, Nutman TB. Allergic sensitization underlies hyperreactive antigen–specific CD41 T cell responses in coincident filarial infection. . *J Immunol.* 2016, 197:2772–9.
211. Gelpi AP, Mustafa A. Seasonal pneumonitis with eosinophilia. A study of larval ascariasis in Saudi Arabs. *Am J Trop Med Hyg.* 1967, 16:646–57.
212. Emanuel S Sarinho, Décio Medeiros, Almerinda Silva, José Angelo Rizzo. Specific IgE Anti–Ascaris in Brazilian Children and Adolescents . *World Allergy Organ J.* 2010 Mar, 3(3):53–6.
213. THOMAS ALBRECHT, PhD, et al. Protozoa: Pathogenesis and Defenses. *Medical Microbiology.* 4, 1996, Vol. chapter 78.
214. Virus saisonniers et asthme : des liaisons dangereuses . <http://www.asthme-allergies.info>. [En ligne]
215. M., RADERMECKER. Infections virales et asthme. *Rev. ft.Allergel.* 1996, 36 (8), 950–954.
216. J. Brouard, A. Vabret , L. Pellerin. J. Brouard et al. From virus to asthma. *Revue française d'allergologie.* 53 (2013) 308–311).
217. K.H., Carlsen. Viruses and childhood asthma. *Eur. Respir. Top.* 1995, 1. 101–102.
218. Martinez F.D., Wright A.L, Taussing L.M., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J. – The Group of Health Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J Med.* 1995, 332, 133– 138.
219. DM., McDonald. Respiratory tract infections increase susceptibility to neurogenic inflammation in the rat trachea. . *Am Rev Respir Dis.* 1988, 37 : 1432–40.
220. Dusser., D. asthme et virus: donnes physiopathologiques. 1999, 12 : 327–30.
221. Macek V, Sorli J, Kopriva S, Marin J. Persitent adenoviral infection and chronic airway obstruction in children. . *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, 150 : 7–10.

222. **Nicholson KG, Kent J, Ireland DC.** Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ.* 1993, 307:982–986.
223. **Minor TE, Dick EC, DeMeo AN, Ouellette JJ, Cohen M, Reed CE.** Viruses as precipitants of asthmatic attacks in children. *JAMA.* 1974, 227:292–298.
224. **Horn ME, Brain EA, Gregg I, Inglis JM, Yealland SJ, Taylor P.** Respiratory viral infection and wheezy bronchitis in childhood. *Thorax.* 1979, 34:23–28.
225. **Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Campbell MJ, Josephs LK et al.** The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996, 154:654–660.
226. **Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L et al.** Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. . *BMJ.* 1995, 310:1225–1229.
227. **Nicholson KG, Kent J, Ireland DC.** Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ.* 1993, 307:982– 986.
228. **Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Zambrano JC, Hayden FG et al.** Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. . *Am J Respir Crit Care Med.* 1999, 159:785–790.
229. **Johnston SL, PattemorePK,Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L et al.** Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. . *BMJ.* 1995, 310:1225–1229.
230. **Nicholson KG, Kent J, Ireland DC.** Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ.* 1993, 307:982– 986.
231. **Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST et al.**

- Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002, 359:831– 834.
232. Shaheen S, Aaby P, Hall A, Barker DJP, Heyes CB, SMell AW, et al. Measles and atopy in Guinea Bissau. . *Lancet*. 1996, 347 : 1792–6.
233. Kristjansson S., Bjarnarson S.P., Wennergren G. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of life promote a local TH2-like response. *J Allergy Clin Immunol*. . 2005, 116:805–811.
234. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* . 2005, 201:937–47.
235. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, et al. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* . 1999, 353:196–200.
236. Leigh R, Oyelusi W, Wiehler S, Koetzler R, Zaheer RS, Newton R, et al. Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol*. 2008, 121:1238–45.
237. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* . 2003, 168:633–9.
238. Kato A, Favoreto S Jr, Avila PC, Schleimer RP. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. . *J Immunol* . 2007, 179:1080–7.
239. A.StevensM.D., Franklin. Sensitization of nasal mucous membranes to bacteria . *Journal of Allergy* . 5, 1953, Vol. 24, Pages 446–451.
240. A, Stevens F. Chronic Infectious Edema. *J. A. M. A.* 100: 1754,1933.
241. Gay, F. D., and Rhodes, B. Experimental Erysipelas; Studies in Streptococcus

- Immunity and Infection. *J. Infect. Dis.* 31: 101, 1922.
242. **Menzel, A. E. O., and Heidelberger, M.** Protein Fractions of the Human Strain, H-37 of Tubercle Bacillus. *J. Biol. Chem.* 124: 89, 1938.
243. **Seibert, F. B.** Comparative Immunizing Capacity of BCG and Proteins and Polysaccharids in Tubercle Bacillus Culture Filtrates. *J. Immunol.* 1950, 65: 297.
244. **Cournand, A., and Lester, M.:** Skin Reactivity to Protein and Carbohydrate Fractions Tisolated from Tubercle Bacilli. *Tr. Am. Tuberc. A.* 1935, p. 1.
245. **MacKenzie. G. M. and Woo, S. T.** The Production and Significance of Cutaneous allergy to Pneumococcus Protein. *J. Exper. Med.* 1925, 41: 65.
246. **Edwards, M.R., Bartlett, N.W., Hussell, T., Openshaw, P., Johnston, S.L.,.** The microbiology of asthma. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012, 10 (7), 459-471.
247. **Umit Emre, Natasha Sokolovskaya, Patricia M. Roblin, Julius Schachter, Margaret R. Hammerschlag.** Detection of Anti-Chlamydia pneumoniae IgE in Children with Reactive Airway Disease. *The Journal of Infectious Diseases.* 1, July 1995, Vol. 172, Pages 265-267.
248. **Seggev, J.S., Sedmak, G.V., Kurup, V.P.** Isotype-specific antibody responses to acute Mycoplasma pneumoniae infection. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* . 1996, 77 (1),67-73.
249. **Dr. Robert C. Welliver MD, Linda Duffy PHD.** The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7-8 years. *Peadiatric pulmonology.* 1, January 1993, Vol. 15, pages 19-27.
250. **Barnes, P.J.** Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens . *Clin. Exp. Allergy.* 8, 2009, Vol. 39, 1145-1151.
251. **Darveaux, J.I., Lemanske Jr., R.F.** Infection-related asthma. *J. Allergy Clin.*

Immunol. Pract. 2014, 2 (6), 658–663.

252. Hahn, D.L., Dodge, R.W., Golubjatnikov, R. Association of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *Jama.* 1991, 266 (2), 225–230.
253. Hahn, D.L., Peeling, R.W., 2008. Airflow limitation, asthma, and Chlamydia pneumoniae-specific heat shock protein 60. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008, 101 (6), 614–618.
254. Hahn, D.L., Schure, A., Patel, K., Childs, T., Drizik, E., Webley, W. Chlamydia pneumoniae-specific IgE is prevalent in asthma and is associated with disease severity. *PLoS One.* 2012, 7 (4), e35945.
255. Ikezawa, S. Prevalence of Chlamydia pneumoniae in acute respiratory tract infection and detection of anti-Chlamydia pneumoniae-specific IgE in Japanese children with reactive airway disease. *Kurume Med. J.* . 2001, 48 (2), 165–170.
256. Johnston, S.L., Martin, R.J. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* . 2005, 172 (9), 1078–1089.
257. Barnes, P.J. Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? *Clin. Exp. Allergy.* 2009, 39 (8), 1145–1151.
258. Bisgaard, H., Hermansen, M.N., Bonnelykke, K., Stokholm, J., Baty, F., Skytt, N.L., et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *Bmj.* 2010, 341, c4978.
259. Bisgaard, H., Hermansen, M.N., Buchvald, F., Loland, L., Halkjaer, L.B., Bonnelykke, K., et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N. Engl. J. Med.* . 2007, 357 (15), 1487–1495.
260. Romain Pauwels, Gerda Verschraegen, Marcel Van Der Straeten. IgE Antibodies to

- Bacteria in Patients with Bronchial Asthma. *European journal of allergy and clinical immunology*. 8, 1980, Vol. 35, 665–669.
261. Hilty, M., Burke, C., Pedro, H., Cardenas, P., Bush, A., Bossley, C., et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010, 5 (1), e8578.
262. Brarda, O.A., Vanella, L.M., Boudet, R.V. Anti-Staphylococcus aureus, antiStreptococcus pneumoniae and anti-Moraxella catarrhalis specific IgE in asthmatic children. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 1996, 6 (4), 266–269.
263. Holtfreter, S., Grumann, D., Balau, V., Barwich, A., Kolata, J., Goehler, A., et al. Molecular epidemiology of Staphylococcus aureus in the general population in Northeast Germany: results of the study of health in Pomerania (SHIP-TREND-0). *J.Clin. Microbiol.* . 2016, 54 (11), 2774–2785.
264. Krismer, B., Weidenmaier, C., Zipperer, A., Peschel, A. The commensal lifestyle of Staphylococcus aureus and its interactions with the nasal microbiota. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017, 15 (11), 675–687.
265. Mulcahy, M.E., McLoughlin, R.M. Host-Bacterial crosstalk determines Staphylococcus aureus nasal colonization. *Trends Microbiol.* 2016, 24 (11), 872–886.
266. Mrabet-Dahbi S, Dalpke AH, Niebuhr M, Frey M, Draing C, Brand S, et al .Mrabet-Dahbi S, Dalpke AH, Niebuhr M, Frey 2008 et 121:1013–9. The Toll-like receptor 2 R753Q mutation modifies cytokine production and Toll-like receptor expression in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* . 2008, 121:1013–9.
267. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1974, 90:525.
268. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodriguez E, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy*

Clin Immunol. 2008, 121:1203–9.

269. Cardona ID, Cho SH, Leung DY. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis : implications for future therapeutic strategies. . *Am J Clin Dermatol* . 2006, 7:273–9.
270. Semic-Jusufagic A, Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Lowe L, Woodcock A, et al. Staphylococcus aureus sensitization and allergic disease in early childhood: population-based birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007, 119:930–6.
271. MORIN, Stéphanie. INFLUENCE DE LA PRESENCE ET DE LA COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL SUR LE DEVELOPPEMENT ET LA PREVENTION DES ALLERGIES ALIMENTAIRES THESE . *Pour l'obtention du grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS DESCARTES Discipline : Toxicologie.*
272. Inoshima, I., Inoshima, N., Wilke, G.A., Powers, M.E., Frank, K.M., Wang, Y., Bubeck Wardenburg, J. A Staphylococcus aureus pore-forming toxin subverts the activity of ADAM10 to cause lethal infection in mice. . *Nat. Med.* 2011, 17 (10), 1310– 1314.
273. Howell, M.D., Boguniewicz, M., Pastore, S., Novak, N., Bieber, T., Girolomoni, G., Leung, D.Y. Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. . *Clin. Immunol.* 2006, 121 (3), 332–338.
274. Ong, P.Y., Ohtake, T., Brandt, C., Strickland, I., Boguniewicz, M., Ganz, T., et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. . *N. Engl.J. Med.* . 2002, 347 (15), 1151–1160.
275. Ryu, S., Song, P.I., Seo, C.H., Cheong, H., Park, Y. Colonization and infection of the skin by S. aureus: immune system evasion and the response to cationic antimicrobial peptides. . *Int. J. Mol. Sci.* . 2014, 15 (5), 8753–8772.
276. Ahren, I.L., Eriksson, E., Egesten, A., Riesbeck, K. Nontypeable Haemophilus

- influenzae activates human eosinophils through beta-glucan receptors. . *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003, 29 (5), 598–605.
277. Clementsen, P., Milman, N., Kilian, M., Fomsgaard, A., Baek, L., Norn, S. Endotoxin from *Haemophilus influenzae* enhances IgE-mediated and non-immunological histamine release. . *Allergy* . 1990, 45 (1), 10–17.
278. Kjaergard, L.L., Larsen, F.O., Norn, S., Clementsen, P., Skov, P.S., Permin, H. Basophil-bound IgE and serum IgE directed against *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* in patients with chronic bronchitis during acute exacerbations. *Apmis* . 1996, 104 (1), 61–67.
279. Welliver, R.C., Duffy, L. The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7–8 years. . *Pediatr. Pulmonol.* . 1993, 15 (1), 19–27.
280. Smith–Norowitz, T.A., Chotikanatis, K., Erstein, D.P., Perlman, J., Norowitz, Y.M., Joks, R., et al. *Chlamydia pneumoniae* enhances the Th2 profile of stimulated peripheral blood mononuclear cells from asthmatic patients. . *Hum. Immunol.* 2016, 77 (5), 382–3.
281. Chu, H.W., Honour, J.M., Rawlinson, C.A., Harbeck, R.J., Martin, R.J., 2003. Effects of respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection on allergen-induced bronchial hyperresponsiveness and lung inflammation in mice. . *Infect. Immun.* . 2003, 71 (3), 1520–1526. .
282. Chu, H.W., Rino, J.G., Wexler, R.B., Campbell, K., Harbeck, R.J., Martin, R.J., 2005. *Mycoplasma pneumoniae* infection increases airway collagen deposition in a murine model of allergic airway inflammation. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2005, 289(1), L125–L133.
283. Chen, C.Z., Yang, B.C., Lin, T.M., Lee, C.H., Hsiue, T.R. Chronic and repeated

- Chlamydomydia pneumoniae lung infection can result in increasing IL-4 gene expression and thickness of airway subepithelial basement membrane in mice. *J. Formos. Med. Assoc.* . 2009, 108 (1), 45-52.
284. Tang, L.F., Shi, Y.C., Xu, Y.C., Wang, C.F., Yu, Z.S., Chen, Z.M. The change of asthma-associated immunological parameters in children with Mycoplasma pneumoniae infection. *J. Asthma*. 2009. , 46 (3), 265-269.
285. Koh, Y.Y., Park, Y., Lee, H.J., Kim, C.K. Levels of interleukin-2, interferon-gamma, and interleukin-4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with Mycoplasma pneumoniae: implication of tendency toward increased immunoglobulin E production. *Pediatrics* . 2001, 107 (3), E39.
286. Smith-Norowitz, T.A., Chotikanatis, K., Erstein, D.P., Perlman, J., Norowitz, Y.M., Joks, R., et al. Chlamydia pneumoniae enhances the Th2 profile of stimulated peripheral blood mononuclear cells from asthmatic patients. *Hum. Immunol.* . 2016, 77 (5), 382-388.
287. Ye, Q., Xu, X.J., Shao, W.X., Pan, Y.X., Chen, X.J. Mycoplasma pneumoniae infection in children is a risk factor for developing allergic diseases. *Sci. World J.* 2014, 986527.
288. King, P.T., Hutchinson, P.E., Johnson, P.D., Holmes, P.W., Freezer, N.J., Holdsworth, S.R.. Adaptive immunity to nontypeable Haemophilus influenzae. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* . 2003, 167 (4), 587-592.
289. Larsen, J.M., Brix, S., Thyssen, A.H., Birch, S., Rasmussen, M.A., Bisgaard, H. Children with asthma by school age display aberrant immune responses to pathogenic airway bacteria as infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* . 2014, 133 (4), 1008-1013.
290. Kim, K.H., Han, J.H., Chung, J.H., Cho, K.H., Eun, H.C. Role of staphylococcal

- superantigen in atopic dermatitis: influence on keratinocytes. *J. Korean Med. Sci.* . 2006, 21 (2), 315–323.
291. Reginald, K., Westritschnig, K., Linhart, B., Focke–Tejkl, M., Jahn–Schmid, B., Eckl–Dorna, J., et al. Staphylococcus aureus fibronectin–binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011, 128 (1), 82–91.
292. Taskapan, M.O., Kumar, P. Role of staphylococcal superantigens in atopic dermatitis: from colonization to inflammation. . *Ann. Allergy Asthma Immunol.* . 2000, 84 (1), 3–10.
293. Nakamura, Y., Oscherwitz, J., Cease, K.B., Chan, S.M., Munoz–Planillo, R., Hasegawa, M., et al. Staphylococcus delta–toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. . *Nature.* 2013, 503 (7476), 397–401.
294. WHO. Conquering Suffering Enriching Humanity. *World Health organization: Geneva.* 2000.
295. Y., Kojima, S. & Looreesuwan, S. Risk factors of helminthiasis among schoolchildren in southern Thailand. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* . 2003, 34: 264–268.
296. Andrea Giacometti, Oscar Cirioni, Leonardo Antonicelli, Giuseppina D'Amato, Carmela Silvestri, Maria Simona Del Prete, and Giorgio Scalise. PREVALENCE OF INTESTINAL PARASITES AMONG INDIVIDUALS WITH ALLERGIC SKIN DISEASES. *Journal of Parasitology.* 89(3):490.
297. Harvey J. Hamrick, MD et George W. Moore, PhD. Giardiasis Causing Urticaria in a Child . *Am J Dis Child.* 1983, 137(8):761–763.
298. panel: Maria Cristina DiPriscoMD, PhD, et al. Association Between Giardiasis and Allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 3, 1998, Vol. 81, Pages 261–

265.

299. Nicoletta Cassano, Bianca Maria Scoppio, Maria Carmela Loviglio and Gino A. Vena. Remission of Delayed Pressure Urticaria after Eradication of *Blastocystis hominis*. *Acta Derm Venereol* . 85.
300. Aksu, Kurtuluş. Entamoeba Histolytica and Urticaria. *Ankara Med J*. 2016, 16(3):324.
301. P. Kolkhir, G. Balakirski, H. F. Merk, O. Olisova & M. Maurer. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites – a systematic review *Allergy*. 2015, 71 (2016) 308–322.
302. Kayhan, B., Telatar, H. et Karacadag, S. Bronchial Asthma Associated with Intestinal Parasites. . *American Journal of Gastroenterology*. 5, May1978, Vol. 69, p605–606.
303. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010, 5: e8578.
304. Leonardi A1, Castegnaro A, Valerio AL, Lazzarini D. Epidemiology of allergic conjunctivitis: clinical appearance and treatment patterns in a population-based study. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* . 2015 Oct, 15(5):482–8.
305. Guo S, Wu LX, Jones CX, Chen L, Hao CL, He L, Zhang JH. Allergic airway inflammation disrupts interleukin-17 mediated host defense against streptococcus pneumoniae infection. *Int Immunopharmacol*. 2016 Feb, 31:32–8.
306. Yang B, Liu R, Yang T, Jiang X, Zhang L, Wang L, et al. Neonatal Streptococcus pneumoniae Infection May Aggravate Adulthood Allergic Airways Disease in Association with IL-17A. *PLoS ONE*. 2015, 10(3): e0123010.
307. Stefan De Smedt, John Nkurikiye, Yannick Fonteyne, Arjan Hogewoning, Marjan Van Esbroeck, et al. Vernal Keratoconjunctivitis in School Children in Rwanda and

- Its Association with Socio–Economic Status: A Population–Based Survey. *Am J Trop Med Hyg.* 2011 Oct 1, 85(4): 711–717.
308. Warunee Ngrenngarmert, Choomanee Lamom, Sataporn Pasuralertsakul, Rapeeporn Yaicharoen, Nuttapong Wongjindanon, Sompong Sripochang. Intestinal parasitic infections among school children in Thailand Tropical Biomedicine. 2007, 24(2): 83–88.
309. Cihangir AKDEMİR, Rami HELVACI. Kütahya’da Parazitoloji Laboratuvar Sonuçlarının 15 ve Üzeri Yaş Grubunda Değerlendirilmesi Türkiye Parazitoloji Dergisi. *Türkiye Parazitol Derg.* 200, 31 (2): 129–132.
310. Olcay ÖZÇAKIR, Semra GÜRESER, Sibel ERGÜVEN, Yakut AKYÖN YILMAZ, Rezzan TOPALOĞLU, Gülşen HASÇELİK. Türkiye’deki Bir Üniversite Hastanesinde Blastocystis hominis Enfeksiyonunun Karakteristiği . *Türkiye Parazitoloji Dergisi.* 2007, 31 (4): 277–282.
311. Tan, Kevin S. W. New Insights on Classification, Identification, and Clinical Relevance of Blastocystis spp. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS.* Oct.2008, p. 639–665.
312. Pedro Rocha–Cabrera, María Reyes–Batlle, Carmen María Martín–Navarro, Alexis Dorta–Gorrín, Atteneri López–Arencibia, Ines Sifaoui. Detection of Acanthamoeba on the ocular surface in a Spanish population using the Schirmer strip test: pathogenic potential, molecular classification and evaluation of the sensitivity to chlorhexidine and voriconazole of the isolated Acanthamoeba strains. *Journal of Medical Microbiology.* 01 August 2015, 64: 849–853.
313. DI PRISCO, M. C., I. HAGEL, N. R. LYNCH, R. M. BARRIOS, N. ALVAREZ, VAND R. LOPEZ. Possible relationship between allergic disease and infection by Giardia lamblia. *Annals of Allergy.* 1993, 70: 210–213.

314. Fayer R. In: Cotruva JA, Durfour A, Rees G, Bartram J, Carr R, Cliver DO et al., editors. Chapter 16: Waterborne zoonotic protozoa. *Waterborne Zoonoses: Identification, Causes and Control (WHO Emerging Issues in Water & Infections Disease)*. . London: IWA Publishing. 2004, 259-263.
315. M. KHALAF AL-HUSSAINI, R. KHALIFA,' ABDEL TAWAB A. AL-ANSARY, GAMAL H. HUSSAIN, AND ABEL KADER M. MOUSTAFA. Phlyctenular eye disease in association with *Hymenolepis nana* in Egypt. *British Journal of Ophthalmology*. 1979, 63, 627-631.
316. Bakly, M. A. Phlyctenular conjunctivitis in Port-Said. . *Bulletin of the Ophthalmological Society of Egypt*. 1929, 25, 57-59.
317. Jeffery, M. Pauline. Ocular diseases caused by nematodes. *American Journal of Ophthalmology*, . 1955, 40, 41-52.
318. Ajaiyeoba, Ayotunde. Vernal Keratoconjunctivitis and Intestinal Parasitic Infestations in Black Children . *JOURNAL OF THE NATIONAL MEDICAL ASSOCIATION* . NOVEMBER 2005, VOL. 97, NO. 11.
319. B., Gauert. Comparative study of the incidence and dissemination of intestinal parasites in child day care centers of the district capital Schwerin. . *Gesundheitswesen* . 1998, 60: 301-306.
320. El Hady HA, Hussein SM, Mohamed AM, Elrahim BA. ASSOCIATION BETWEEN PHLYCTENULAR CONJUNCTIVITIS AND INTESTINAL PARASITES. *J Egypt Soc Parasitol*. 2015 Aug, 45(2):315-20.
321. Resnikoff S, Cornand G, Filliard G, Hugard L. Limbal vernal conjunctivitis in the tropics. *Rev Int Trach*. 1988, 3-4:53-71.
322. J., Sandford-Smith. Vernal eye disease in Northern Nigeria. *Trop Geogr Med*. 1979, 31:321-328.

323. **Mohammad A. Al-Amry, MD, Abdulrahman Al-Amri, MD, and Arif O. Khan, MD.** Resolution of childhood recurrent corneal phlyctenulosis following eradication of an intestinal parasite . *JAAPOS* . 2008, 12:89–90.
324. **Hathi, H J.** Amoebiasis and the ocular tissues . *Indian J Ophthalmol.* 1953, 1:35–40.
325. **Stevens, D. L.** Invasive group A Streptococcus infections. . *Clin. Infect. Dis.* 1992, 14:2.
326. **WHO.** Community control of rheumatic heart disease in developing countries . A major health problem. . *WHO Chronicle* . 1980, 34:336.
327. **DL., Heymann.** Streptococcal diseases. In Control of Communicable Diseases Manual. *Washington (DC): America Public Health Association.* 20, 2015, pp 581–589.
328. **Stevens, D. L.** Streptococcal toxic–shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. . *Emerg. Infect. Dis.* 1995, 1:69.
329. **Johnson, D. R., D. L. Stevens, and E. L. Kaplan.** Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. *J. Infect. Dis.* . 1992, 166:364.
330. **Nader Shaikh, Erica Leonard and Judith M. Martin.** Prevalence of Streptococcal Pharyngitis and Streptococcal Carriage in Children: A Meta–analysis. *Pediatrics September* . 2010, 126 (3) e557–e56.
331. **Denis, Ploy et al.** Bactériologie Médicale : techniques usuelles. *Elsevier Masson 3ème édition.* 2016.
332. **OMS.** Progrès récents dans la lutte contre le rhumatisme articulaire aigu et perspectives futures: Memorandum OMS. . *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Sante.* 1979, 57 (2): 235–264.

333. **Mélanie, MARQUET.** Réservoir et transmissibilité des bactéries antibiorésistantes : le portage sain chez l'homme. *THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE.*
334. **Musumeci R, Bue CL, Milazzo I, Nicoletti G, Serra A, Speciale A, et al.** Internalization-associated proteins among *Streptococcus pyogenes* isolated from asymptomatic carriers and children with pharyngitis. . *Clin Infect Dis.* 2003, 37:173–9.
335. **Neeman R, Keller N, Barzilai A, Korenman Z, Sela S.** Prevalence of internalization-associated gene, *prtF1*, among persisting group A streptococcus strains isolated from asymptomatic carriers. . *Lancet.* 1998, 352:1974–7.
336. **D. PassÀli, M. Lauriello1 , G.C. PassÀli2 , F.M. PassÀli, L. Bellussi.** Group A *Streptococcus* and its antibiotic resistance ACTA . *otorhinolaryngologica italica.* 2007, 27:27–32.
337. **IFERKHAS Said, E.Nihad, B.Hatim, L.Jaouad, B.Adil, A.Laktaoui.** A new clinical entity: pot-streptococcal numular keratitis.
338. **Iferkhas Said, Nihad El Halouat, Hatim Boui, Anas Bouassel, Abdalkader Laktaoui.** Vernal Keratoconjunctivitis with giant papillae as manifestation of post streptococcal syndrome : Report of the first case and review of the literature (Ophtalmology service, Military hospital My Ismail Meknes, Morocco) . *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences.*
339. **BOUSQUET J, KHALTAEV N, CRUZ A.A, DENBURG J, FOKKENS W.J, TOGIAS A et al.** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy.* 2008, 63: 8–160.
340. **BOUSQUET J, Van CAUWENBERGE P, KHALTAEV N, ARIA WORKSHOP GROUP.** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) in collaboration with the World

- Health Organization (WHO). . *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001, 108(5): 147–334.
341. **Vincent Cattoir, Roland Leclercq**. Les entérocoques résistants aux glycopeptides. *Med Sci (Paris)*. 2010, 26 11 ; 936–942.
342. **Nidhi Bhardwaj, Purva Mathur, Bijayini Behera, Kushal Mathur, Arti Kapil, Mahesh C. Misra**. Antimicrobial resistance in beta-haemolytic streptococci in India: A four-year study. *Indian J Med Res*. 2018 Jan, 147(1): 81–87.
343. **A Fenoll, JJ Granizo, L Aguilar, et al**. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007 . *J Clin Microbiol*. 2009, 47 pp. 1012–1020.
344. **NAOUI, S**. these pour l’obtention doctorat en medecine. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream> . [En ligne] 2009.
345. **Haller et al. Haller M, Fluegge K, Arri SJ, Adams B, Berner R**. Association between resistance to erythromycin and the presence of the fibronectin binding protein F1 gene, prtF1, in *Streptococcus pyogenes* isolates from German pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005. 2005, 49:2990–3.
346. **Staal L, Morgelin M, Bjorck L, Tapper H**. *Streptococcus pyogenes* expressing M and M-like surface proteins are phagocytosed but survive inside human neutrophils. . *Cell Microbiol*. 2003, 5:253–65.
347. **Silva Holtfreter, Dorothee Grumann, Veronika Balau, Annette Barwich, Julia Kolata**. Molecular Epidemiology of *Staphylococcus aureus* in the General Population in Northeast Germany: Results of the Study of Health in Pomerania (SHIP-TREND-0). *Journal of clinical microbiology*. 2016, Vol. 54, 11.
348. **PhD, Sebastian Stentzel PhD Andrea Teufelberger Maria Nordengrün Julia Kolata PhD Frank Schmidt**. Asthma and lower airway disease: Staphylococcal serine

- protease-like proteins are pacemakers of allergic airway reactions to *Staphylococcus aureus*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2, 2017, Vol. 139, Pages 492–500.e8.
349. **Bacigaluppi JE, Negroni R, de Severino HM.** Bacterial allergy in allergic rhinitis and bronchial asthma. . *Ann Allergy*. 1979 Feb, 42(2):95–8. .
350. **José A Bengoechea, Joana Sa Pessoa.** Klebsiella pneumoniae infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiol Rev*. 2019 Mar.Published online 2018 Nov 18, 43(2): 123–144.
351. **Smani Y, Docobo–Pérez F, McConnell MJ, Pachón J.** Acinetobacter baumannii-induced lung cell death: role of inflammation, oxidative stress and cytosolic calcium. . *Microb Pathog*. . 2011 May;Epub 2011 Feb , 50(5):224–32.
352. **PRITCHARD, R. MOQBEL and D. I.** Parasites and allergy: evidence for a 'cause and effect' relationship . *Clinical and Experimental Allergy*. 1990, Vol. 20, pages 611–618.
353. **Scott T.Weiss, MD, MS Boston, Mass.** Parasites and asthma/allergy: What is the relationship? *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 2000, Vol. 205, 2 part 1.
354. **A, Leonardi.** The central role of conjunctival mast cells in the pathogenesis of ocular allergy. . *Curr Allergy Asthma Rep* . 2002, 2(4):325–331.
355. **L, Bielory.** Ocular allergy and dry eye syndrome. . *Curr Opin Allergy Clin Immunol* . 2004, 4:421–424.
356. **Oboki K, Ohno T, Saito H, Nakae S.** Th17 and allergy. *Allergol Int*. 2008, 57:121–134.
357. **Mario La Rosa, Elena Lionetti, Michele Reibaldi, Andrea Russo, Antonio Longo, Salvatore Leonardi,Stefania Tomarchio, Teresio Avitabile and Alfredo Reibaldi.**
Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature. *Italian Journal of*

- Pediatrics* . 2013, 2013, 39:18.
358. Kumar, Sunil. Vernal keratoconjunctivitis:a major review . *Acta Ophthalmol.* 2009, 87: 133-147.
359. de Macedo Soares MF, de Macedo MS. Modulation of anaphylaxis by helminth-derived products in animal models. . *Curr Allergy Asthma Rep* . 2007, 7(1):56-61.
360. Alketa Hysni Bakiria, Ervin Cerciz Mingomataja,. Parasites Induced Skin Allergy: A Strategic Manipulation of the Host Immunity . *J Clin Med Res.* 2010, 2(6):247-255.
361. Sher, A. REGULATION OF IMMUNITY TO PARASITES BY T CELLS AND T CELL-DERIVED CYTOKINES. *Annu. Rev. Immunol.* 1992, 10:385-409.
362. E. A. GARCÍA-ZEPEDA, A. ROJAS-LÓPEZ, M. ESQUIVEL-VELÁZQUEZ & P. OSTOASALOMA. Regulation of the inflammatory immune response by the cytokine/chemokine network in amoebiasis . *Parasite Immunology* . 2007, 29, 679-684.
363. Cooper, Philip J. Interactions between helminth parasites and allergy . *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* . 2009 February , 9(1): 29-37.
364. Colin Matthew Fitzsimmons, Franco Harald Falcone, and David William Dunne. Helminth Allergens, Parasite-Specific IgE, and Its Protective Role in Human . *ImmunityFront Immunol.* 2014, 5: 61.
365. Oteifa NM, Moustafa MA, Elgozamy BM. Toxocariasis as a possible cause of allergic diseases in children. . *J Egypt Soc Parasitol* . 1998, 28:365-372.
366. Metz DP, Hingorani M, Calder VL, Buckley RJ & Lightman S. T-cell cytokines in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol* . 1997, 100: 817-824.
367. Kager PA, Schipper HG. Acute schistosomiasis: fever and eosinophilia, with or

- without urticaria, after a trip to Africa. . *Ned Tijdschr Geneeskd* . 2001, 145: 220– 225.
368. Bacon AS, McGill JI, Anderson DF, Baddeley S, Lightman S & Holgate ST. Adhesion molecules and relationship to leukocyte levels in allergic eye disease. . *Invest Ophthalmol Vis Sci* . 1998, 39: 322–330.
369. H, Zinsser. On the significance of bacterial allergy in infectious diseases . *Bull.N.Y.Acad.Med.* 1928, 4:351.
370. RONALD A. MACDONALD, M.B., Ch.B., D.P.H. STREPTOCOCCAL ALLERGY IN ACUTE RHEUMATIC INFECTION.
371. FISCHETTI, DEBRA BESSEN AND VINCENT A. Influence of Intranasal Immunization with Synthetic Peptides Corresponding to Conserved Epitopes of M Protein on Mucosal Colonization by Group A Streptococci.
372. GAUDIBERT. IMMUNITE ET ALLERGIE STREPTOCOCCIQUES; Données cliniques et thérapeutiques dans 360 cas d'infections itératives et chroniques des voies respiratoires traités par injections de streptocoques . *Rev. frang. Allergol.* 1974, 14.
373. Flores, A. R., Jewell, B. E., Fittipaldi, N., Beres, S. B., and Musser, J. M. Human disease isolates of serotype m4 and m22 group a streptococcus lack genes required for hyaluronic acid capsule biosynthesis. *MBio* . 2012, Vol. 3, e00413–e00412 .
374. Federle, Artemis Gogos and Michael J. Modeling Streptococcus pyogenes Pharyngeal Colonization in the Mouse Front. . *Cell. Infect. Microbiol.* 02 May 2019 .
375. Kerakawauchi, H., Kurono, Y., and Mogi, G. Immune responses against Streptococcus pyogenes in human palatine tonsils. *Laryngoscope* . 1997, 107,

634–639.

376. Bo Zhang, Haibin Song, Qin Shen, Quan Shi, Shuxian Bai. Detection of streptococcus pyogenes antibodies in acute idiopathic urticaria . *Int J Clin Exp Med*. 2017, 10(7):10736–10741.
377. Molinari, G., S. R. Talay, P. Valentin Weigand, M. Rohde, G. S. Chhatwal. The fibronectin-binding protein of Streptococcus pyogenes, SfbI, is involved in the internalization of group A streptococci by epithelial cells. . *Infect. Immun*. 1997. , 65: 1357.
378. Jadoum, J., V. Ozeri, E. Burstein, E. Skutelsky, E. Hanski, S. Sela. Protein F1 is required for efficient entry of Streptococcus pyogenes into epithelial cells. . *J. Infect. Dis*. 1998, 178: 147.
379. Valentin Weigand, P., S. R. Talay, K. N. Timmis, G. S. Chhatwal. Identification of a fibronectin-binding protein as adhesin of Streptococcus pyogenes. . *Int. J. Med. Microbiol. Virol. Parasitol. Infect. Dis*. 1993, 278: 238.
380. Hanski, E., M. Caparon. Protein F, a fibronectin-binding protein, is an adhesin of the group A streptococcus Streptococcus pyogenes. . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. , 89: 6172.
381. Weis, J. J., S. K. Law, R. P. Levine, P. P. Cleary. Resistance to phagocytosis by group A streptococci: failure of deposited complement opsonins to interact with cellular receptors. . *J. Immunol*. . 1985. , 134: 500.
382. Fischetti, V. A. Streptococcal M protein: molecular design and biological behavior. *Clin. Microbiol. Rev*. 1989, 2: 285.
383. Wexler, D. E., D. E. Chenoweth, P. P. Cleary. Mechanism of action of the group A streptococcal C5a inactivator. . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1985. , 82: 8144.
384. Gomi, H., T. Hozumi, S. Hattori, C. Tagawa, F. Kishimoto, L. Bjorck. The gene

- sequence and some properties of protein H: a novel IgG-binding protein. . *J. Immunol.* 1990, 144: 4046.
385. Christensen, P., C. Schalén. Group A streptococcal immunoglobulin A Fc receptor. *M. D. P. Boyle, ed. Bacterial Immunoglobulin Binding Proteins 187 Academic Press Inc., Orlando, FL.* 1990.
386. Retnoningrum, D. S., A. Podbielski, P. P. Cleary. Type M12 protein from *Streptococcus pyogenes* is a receptor for IgG3. . *J. Immunol.* 1993, 150: 2332.
387. Raeder, R., R. A. Otten, L. Chamberlin, M. D. Boyle. Functional and serological analysis of type II immunoglobulin G-binding proteins expressed by pathogenic group A streptococci. . *J. Clin. Microbiol.* . 1992, 30: 3074.
388. Guzmán, C. A., S. R. Talay, G. Molinari, E. Medina, G. S. Chhatwal. Protective immune response against *S. pyogenes* in mice after intranasal vaccination with the fibronectin-binding protein SfbI. . *J. Infect. Dis.* . 1999, 179: 901.
389. Medina, E., S. R. Talay, G. S. Chhatwal, C. A. Guzmán. Fibronectin-binding protein I of *Streptococcus pyogenes* promotes T cell-independent proliferation of murine B lymphocytes and enhances the expression of MHC class II molecules on antigen-presenting cells. . *Int. Immunol.* . 1998., 28: 1807.
390. Medina, E., S. R. Talay, G. S. Chhatwal, C. A. Guzmán. Fibronectin-binding protein I of *Streptococcus pyogenes* is a promising adjuvant for antigens delivered by mucosal route. . *Eur. J. Immunol.* 1998, 28: 1069.
391. BEACHEY, E. H. ET AL. Studies of antibodies to nontype-specific antigens associated with streptococcal M protein in the sera of patients with rheumatic fever. *Journal of immunology.* 111: 1361 (1973).
392. E H Beachey, G L Campbell, I Ofek. Peptic digestion of streptococcal M protein. II. Extraction of M antigen from group A streptococci with pepsin. *Infection and*

immunity. 1974, 9: 891 .

393. **Castro SA, Dorfmüller HC.** A brief review on Group A Streptococcus pathogenesis and vaccine development. *R. Soc. Open Sci.* 2021, 8: 201991.
394. **Kovarík, Christina Fieber and Pavel.** Responses of innate immune cells to group A Streptococcus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. October 2014, Vol. 4, Article 140.
395. **Stephan Brouwer, Timothy C. Barnett, Tania Rivera–Hernandez, Manfred Rohde and Mark J. Walker.** Streptococcus pyogenes adhesion and colonization. *FEBS Letters, Federation of European Biochemical Societies*. 2016, 590 (2016) 3739–3757.
396. **Warrison A. Andrade, Arnaud Firon, Tobias Schmidt, Veit Hornung, Katherine A. Fitzgerald, Evelyn A. Kurt–Jones, Patrick Trieu–Cuot, Douglas T. Golenbock, and Pierre–Alexandre Kaminski.** Group B Streptococcus Degrades Cyclic–di–AMP to Modulate STING–Dependent Type I Interferon Production. *Cell Host and Microb.* 13 juillet 2016.
397. **Maria Norden grün, Stephan Michalik, UweVölker, Barbara M.Bröker, LidiaGómez–Gascón.** The quest for bacterial allergens . *International Journal of Medical Microbiology*. 6, August 2018, Vol. 308, Pages 738–750.
398. **S.M. Bal, J.H. Bernink, M. Nagasawa, J. Groot, M.M. Shikhagaie, K. Golebski, et al.** IL–1 beta, IL–4 and IL–12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs . *Nat. Immunol.* 17 (6) (2016), pp. 636–645.
399. **Grumann, D., Nubel, U., Broker, B.M.** Staphylococcus aureus toxins–their functions and genetics. . *Infect. Genet. Evol.* . 2014, 21, 583–592.
400. **DUBALD,Céline.** *STREPTOCOCCUSPYOGENESETSTREPTOCOCCUS*

DYSGALACTIAE : PATHOGENES SIMILAIRES OU DIFFERENTS ? THÈSE POUR LE
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ BIOLOGIE MEDICALE.

401. **Norrby–Teglund A, Lustig R, Kotb M.** Differential induction of Th1 versus Th2 cytokines by group A streptococcal toxic shock syndrome isolates. . *Infect. Immun.* . 1997, 65, 5209–5215.
402. **R.J. Commons, P.R. Smeesters, T. Proft, J.D. Fraser, R. Robins–Browne, N. Curtis.** Streptococcal superantigens: categorization and clinical associations Trends . *Mol. Med.* 2014, 20(1) pp. 48–62.
403. **J.D. Fraser, T. Proft.** The bacterial superantigen and superantigen–like proteins . *immunol. Rev.* 2008, 225 , pp. 226–243.
404. **Tsai, Stephen J Galli & Mindy.** IgE and mast cells in allergic disease. *Nature medecine.* 2012, 18, pages 693–704 .
405. **Sara Wernersson, Gunnar Pejler.** Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol.* 2014 July, 14(7):478–94.
406. **Kaori Mukai, Mindy Tsai, Hirohisa Saito, Stephen J. Galli.** Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Special Issue: Mast Cells and Basophils and their Functions.* 1, March 2018, Vol. 282, Pages 121–150.
407. **Dustin P.Green, Nathachit Limjunyawong, Naina Gour, Priyanka Pundir, Xin zhongDong.** A Mast–Cell–Specific Receptor Mediates Neurogenic Inflammation and Pain. *Neuron* . 3, 6 February 2019, Vol. 101, Pages 412–420.e3.
408. **C. Bachert, N. Zhang.** Chronic rhinosinusitis and asthma: novel understanding of the role of IgE ‘above atopy’ . *J. Intern. Med.* 2012, 272 (2) pp. 133–143.
409. **O.A. Brarda, L.M. Vanella, R.V. Boudet.** Anti–Staphylococcus aureus, anti–Streptococcus pneumoniae and anti–Moraxella catarrhalis specific IgE in asthmatic children . *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 1996, 6 (4) pp. 266–269.

410. **Y.M. Ye, G.Y. Hur, H.J. Park, S.H. Kim, H.M. Kim, H.S. Park.** Association of specific IgE to staphylococcal superantigens with the phenotype of chronic urticaria. *J. Korean Med. Sci.* 2008, 23 (5) pp. 845–851.
411. **Redegeld, F.A., Yu, Y., Kumari, S., Charles, N., and Blank, U.** Non-IgE mediated mast cell activation. *Immunol. Rev.* . 2018, 282, 87–113.
412. **Smani Y, Docobo–Pérez F, McConnell MJ, Pachón J.** Acinetobacter baumannii-induced lung cell death: role of inflammation, oxidative stress and cytosolic calcium *Microb Pathog.* . 2011 May, 50(5):224–32.
413. **Nakamura S, Shibuya M, Nakashima H, et al.** Involvement of oxidative stress on corneal epithelial alterations in a blink-suppressed dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007, 48 : 1552–8.
414. **Julie–Anna M. Benjamin, Guillaume Desnoyers, Audrey Morissette, Hubert Salvail, and Eric Masse.** Dealing with oxidative stress and iron starvation in microorganisms: an overview. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2010, 88: 264–272.
415. **Leonardi A, et al.** Allergie oculaire : reconnaître et diagnostiquer les réactions d'hypersensibilité de la surface oculaire. *Rev Fr Allergol.* 2014.
416. **Reibman J, Marmor M, Filner J, Fernandez–Beros ME, Rogers L, Perez–Perez GI, et al.** Asthma is inversely associated with Helicobacter pylori status in an urban population. . *PLoS One.* 2008, 3: e4060.
417. **BOUSQUET J, KHALTAEV N, CRUZ A.A, DENBURG J, FOKKENS W.J, TOGIAS A et al.** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy.* 2008, 63: 8–160.
418. **PRITCHARD, R. MOQBEL and D. I.** Parasites and allergy: evidence for a 'cause and effect' relationship . *Clinical and Experimental Allergy.* 1990, Vol. 20, pages 611–618.

419. Sher., A. Regulation of immunity to parasites by T Cells Tcells–derived cytokines. *Annu. Rev. Immunol.* . 1992, 10:385–409.
420. Jadoum, J., V. Ozeri, E. Burstein, E. Skutelsky, E. Hanski, S. Sela. Protein F1 is required for efficient entry of *Streptococcus pyogenes* into epithelial cells. . *J. Infect. Dis.* 1998, 178: 147.
421. DUDDING, B. A. & AYOUB, E. M. Persistence of streptococcal group A antibody in patients with rheumatic valvular disease.. *Journal of experimental Medecine.* 1968, 128: 1081.
422. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Sante. 1979, 57 (2): 235–264.
423. Grumann, D., Nubel, U., Broker, B.M., 2014. *Staphylococcus aureus* toxins–their functions and genetics. 21, 583–592. *Infect. Genet. Evol.* . Vol. 1.
424. Pundir, P., Liu, R., Vasavda, C., Serhan, N., Limjunyawong, N., Yee, R., Zhan, Y., Dong, X., Wu, X., Zhang, Y., et al. A Connective Tissue Mast–Cell–Specific Receptor Detects Bacterial Quorum–Sensing Molecules and Mediates Antibacterial Immunity. *Cell Host Microbe* . 2019, 26, 114–122.e8.
425. Sheng Guo, Liang–Xia Wu, Can–Xin Jones, Ling Chen, Chun–Li Hao, Li He, Jian–Hua Zhang. Allergic airway inflammation disrupts interleukin–17 mediated host defense against *streptococcus pneumoniae* infection. *International Immunopharmacology.* 2015.31 (2016) 32–38

نحو نهج مرضي جديد الالتهابات سطح العين

(بصدد 53 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/11/29

من طرف

الآنسة جيهان المراني

المزداة في 22 يوليوز 1995 بالراشيدية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

حساسية العين - العدوى الطفيلية والبكتيرية - التهاب - سطح العين - جافة العين

اللجنة

الرئيس و المشرف السيد سعيد إفرخاس
أستاذ مبرز في علم أمراض العيون
السيد كريم نظون
أستاذ مبرز في جراحة الأنف والأذن والحنجرة
أعضاء { السيد محمد السبيطي
أستاذ مبرز في علم الجراثيم - فيرولوجيا
السيد عزيز الوافي
أستاذ مبرز في علم أمراض العيون