



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Conjonctivites d'allure allergique au cours de tests de provocation
oraux alimentaires**

Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2014 à 16h
Au Pôle Formation
Par Alexandre OMIDI

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean François ROULAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Benoît WALLAERT

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Madame le Docteur Christine SAUVAGE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Table des matières

RESUME.....	1
INTRODUCTION.....	3
 1ERE PARTIE : GENERALITES SUR LES ALLERGIES.....	 5
1. EPIDEMIOLOGIE.....	6
a) La conjonctivite allergique.....	6
b) Les allergies alimentaires.....	7
2. PHYSIOPATHOLOGIE.....	9
2.1 Les réactions d'hypersensibilité.....	9
a) La réaction d'hypersensibilité de type I.....	10
b) Les autres réactions d'hypersensibilité.....	17
2.2 Les allergènes et leur épitope.....	18
2.3 Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT).....	18
3. CLINIQUE.....	19
3.1 La conjonctivite allergique.....	19
a) Les conjonctivites allergiques saisonnières et perannuelles.....	20
b) La kératoconjonctivite vernale.....	23
c) La kératoconjonctivite atopique.....	24
3.2 L'allergie alimentaire.....	24
4. EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	25
a) Tests épicutanés.....	25
b) Bilan biologique.....	26
c) Test de provocation conjonctival.....	26
d) Le dosage des IgE lacrymales.....	27
e) Les empreintes conjonctivales.....	29
5. LE TEST DE PROVOCATION ORAL.....	30

2^{NDE} PARTIE : ETUDE SUR LES CONJONCTIVITES D'ALLURE ALLERGIQUE DANS LE CADRE DES TESTS DE PROVOCATION ORAUX ALIMENTAIRES.....	31
1. INTRODUCTION.....	32
2. PATIENTS ET METHODE.....	32
a) Patients.....	32
b) Méthode.....	33
3. RESULTATS.....	34
3.1 Données générales.....	34
a) Les allergènes.....	34
b) Les symptômes initiaux.....	34
c) Les symptômes lors des TPO.....	37
3.2 Les conjonctivites.....	39
a) Epidémiologie.....	39
b) L'arachide.....	42
c) La noix de cajou.....	44
d) L'œuf.....	45
e) La noix.....	46
f) La noisette.....	47
g) La pistache.....	48
3.3 Les éléments prédictifs.....	49
a) Le terrain clinique.....	49
b) Le prick-test.....	51
c) Le taux sanguin d'IgE spécifiques.....	51
4. DISCUSSION.....	52
4.1 Tableau de conjonctivite allergique et TPO alimentaire.....	52
4.2 Eléments prédictifs.....	53
4.3 Pourquoi une atteinte conjonctivale.....	54
4.4 Perspectives.....	58
4.5 Limites de l'étude.....	59
5. CONCLUSION.....	60

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	61
ANNEXE.....	73

Résumé

Contexte : La conjonctivite allergique est un motif fréquent de consultation en ophtalmologie car elle touche 15 à 20% de la population générale. Les principales étiologies évoquées sont les pneumallergènes. Rares sont les études décrivant le lien entre les allergènes alimentaires et la survenue d'une conjonctivite. C'est la l'objectif principal de cette étude. L'objectif secondaire est la recherche de facteurs associés.

Méthode : Etude prospective monocentrique descriptive de la conjonctivite aiguë réactionnelle lors de tests de provocation oraux (TPO) à un allergène alimentaire chez un patient allergique à celui-ci, sur une période de 6 mois en 2013. L'histoire clinique, le bilan allergologique et les réactions cliniques lors des TPO étaient recueillis, tandis que la conjonctivite était mesurée selon le score d'Abelson Chambers et Smith.

Résultats : Quatre vingt deux patients réalisant 89 TPO ont été inclus dans l'étude. La conjonctivite d'allure allergique avec un score significatif ≥ 5 est survenue chez 23,17% de nos patients. L'arachide, l'œuf, la noix de cajou, la noisette, la noix et la pistache étaient responsables de 89,47% de ces conjonctivites. Les seuls éléments prédictifs retrouvés étaient la sensibilité cutanée avec un ratio du diamètre de la papule en regard de l'allergène sur celui du témoin histamine plus élevé (2.49 vs 1.71; p-value= 0.01) et un taux d'IgE spécifiques plus bas (7,10 kUa/l vs 17,55 kUa/l ; p-value= 0,015) pour le groupe avec conjonctivite par rapport au groupe sans conjonctivite. L'existence d'une sensibilité associée aux pneumallergènes n'était pas liée à la survenue d'une conjonctivite.

Conclusion : La conjonctivite liée aux allergènes alimentaires est peu fréquente. La preuve n'est apportée que par le caractère récurrent de ces conjonctivites lors de la consommation d'un même aliment. Cette conjonctivite s'explique par une sensibilité cutanéomuqueuse générale et la présence d'homologies histologiques (lymphoïde du MALT essentiellement) unissant la conjonctive et le tractus digestif.

Introduction

L'allergie est aujourd'hui un problème de santé publique majeur en pleine expansion de par l'augmentation de sa prévalence au sein de la population générale (1) (2) (3). Cette croissance est surtout observée dans les pays industrialisés et s'expliquerait par la pollution de l'air de plus en plus importante depuis les révolutions industrielles (4) (5).

L'allergie est une pathologie chronique dont la prévalence se situerait entre 25 et 30% (6) (7) de la population générale.

Il existe un grand nombre d'allergènes respiratoires (pneumallergènes) et alimentaires (trophallergènes) responsables de tableaux cliniques plus ou moins riches et variés. L'allergie peut se manifester par des signes cutanés (urticaire, œdème, prurit, érythème, eczéma), muqueux (œdème de Quincke, prurit pharyngo-laryngé, rhinite, conjonctivite), respiratoires (asthme, toux), digestifs (douleurs abdominales, vomissements) et circulatoire (choc anaphylactique).

L'ophtalmologiste est souvent confronté à la pathologie allergique, et se doit d'orienter les patients vers un bilan allergologique étiologique. La majorité des conjonctivites allergiques sont dues aux pneumallergènes plus souvent responsables d'allergie que les trophallergènes. La littérature concernant les conjonctivites allergiques liées aux aliments reste à ce jour assez peu fournie.

C'est lors de mon passage dans le service d'Allergologie de l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille, et devant l'observation d'un nombre important de conjonctivites allergiques aiguës en rapport avec des allergènes alimentaires lors de tests de réintroduction alimentaire que m'est venue l'idée de colliger ces réactions et de réaliser un état des lieux de cette entité nosologique.

La première partie de ce manuscrit traitera des généralités concernant les allergies conjonctivales et alimentaires, tandis que la seconde partie décrira l'étude que nous avons réalisée au sein du service d'Allergologie.

1ere Partie :

Généralités sur les allergies :

en particulier oculaires et alimentaires

1. Epidémiologie :

La prévalence de la conjonctivite allergique est évaluée à environ 14 à 20%(8) (9) de la population générale, tandis que celle de l'allergie alimentaire se situe entre 2 et 4% (10) (11) (12) (13) (14) en Europe.

a) La conjonctivite allergique

La conjonctivite allergique a également vu sa prévalence progresser ces dernières années. Une étude norvégienne (15) portant sur d'importants échantillons d'enfants âgés de 7 à 14 ans montrait une augmentation de la prévalence passant de 15,9% à 24,5% entre 1985 et 2008, tandis qu'une étude japonaise (16) retrouvait des valeurs similaires sur une période plus courte passant de 13,3 à 25,2% entre 1996 et 2006. Pour une étude américaine (17) cette prévalence s'élève même jusqu'à 36,1% de la population générale.

Dans la littérature, la plupart des études épidémiologiques décrivent la responsabilité des pneumallergènes tout particulièrement les acariens, les pollens, les phanères d'animaux (18) (19).

Par contre, la conjonctivite liée aux trophallergènes est moins décrite. Certains cas cliniques ont été publiés comme celui d'une jeune femme de 35 ans (20) ayant présenté une rhino-conjonctivite suite à l'ingestion de riz cuit.

D'après nos connaissances, aucune étude spécifique n'a fait le lien entre conjonctivite allergique et aliment ce jour. En 1997 une équipe mexicaine (21) décrit la sensibilisation cutanée à certains aliments que présentent leurs patients ayant une rhino-conjonctivite allergique sans démontrer de lien.

b) Les allergies alimentaires

De multiples études ont décrit les différents allergènes et leur répartition dans la population générale. Une méta-analyse publiée en 2007 (22) retrouve une prévalence de 1,2 à 17% pour le lait, 0,2 à 7% pour l'œuf, 0 à 2% pour l'arachide, 0 à 10% pour les fruits de mer. Ces variations étaient dues à l'auto-évaluation de l'allergie alimentaire par le patient à partir d'un questionnaire ou d'un entretien téléphonique pour certaines études, d'où des taux de prévalence parfois élevés (11).

L'allergie alimentaire ne peut être prouvée qu'après la réalisation d'un test de provocation oral (TPO) (23) (24). L'interrogatoire n'est pas toujours fiable, et la présence d'une sensibilité cutanée ainsi qu'un taux élevé d'IgE spécifiques ne suffisent pas à affirmer le diagnostic.

Le Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (CICBAA) a publié ses chiffres épidémiologiques à partir de 1261 patients (25) (*Tableau 1*). Nous constatons que la répartition des allergènes alimentaires varie en fonction de l'âge.

Avant l'âge de 1 an, les allergies alimentaires sont dominées par le lait et l'œuf, tandis qu'à 3 ans l'arachide prédomine et qu'à l'âge adulte ce sont les rosacées.

Tableau 1 : Allergènes alimentaires les plus fréquents chez l'enfant et chez l'adulte (données du CICBAA)

Allergènes	0–1 an 147 enfants (%)	1–3 ans 359 enfants (%)	3–15 ans 468 enfants (%)	Adultes 287 patients (%)
Œuf	77,5	69,6	24,3	6,3
Lait	29,2	25,6	7	3,5
Arachide	19,7	37,6	49,3	10,1
Fruits à coque	2,7	4,4	10,2	15,7
Légumineuses	0,6	4,4	13,4	5,9
Poisson	0,6	5	10	3,1
Prunoidées (rosacées)	0	0	0	31,3
Avocat, banane, châtaigne, kiwi	0,6	1,3	5,3	22,6
Apiacées (ombellifères)	0	0	1,7	16,4
Blé, céréales	6,1	6,4	2,7	13,2

« Les observations enregistrées dans la base de données du CICBAA correspondent aux critères diagnostiques établis par le groupe de travail de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique.

Sur 974 observations pédiatriques, 898 sont fondées sur le résultat de tests de provocation oraux en simple ou double insu, 20 sur guérison totale après éviction, 23 sur la constatation d'un choc anaphylactique, 8 correspondent à un syndrome oral (dans ces deux derniers cas un test de provocation oral n'est pas nécessaire). Vingt-cinq observations correspondent à des cas retenus sur valeur prédictive positive 95 % du taux des IgE spécifiques.

Sur 287 observations chez l'adulte, 169 sont fondées sur le résultat de tests de provocation oraux en simple ou double insu, 5 sur guérison totale après éviction, 63 sur la constatation d'un choc anaphylactique, 44 correspondent à un syndrome oral (dans ces deux derniers cas un test de provocation oral n'est pas nécessaire). Six observations correspondent à des cas retenus sur valeur prédictive positive 95 % du taux des IgE spécifiques. »

2. Physiopathologie (26):

L'Académie Européenne d'Allergologie (EAACI) a défini en 2001 (27) l'atopie comme étant « une prédisposition acquise ou héréditaire à la production d'anticorps IgE en réponse à l'exposition à de faibles doses d'allergènes, généralement des protéines, responsables de symptômes cliniques tels que l'asthme, la rhino-conjonctivite et l'eczéma ».

2.1 Les réactions d'hypersensibilité

C'est en 1963 que Gell et Coombs ont décrit les 4 différents types d'hypersensibilité dans le fameux "Clinical Aspects of Immunology" (28). Ces réactions d'hypersensibilité sont provoquées par la reconnaissance d'un antigène environnemental qui habituellement n'est pas pathogène. Cette classification a été étendue par Pichler (29) en 2003 (*Tableau 2*).

Tableau 2 : Les réactions d'hypersensibilité aux drogues d'après Pichler (29)

Extended Coombs and Gell Classification†	Type of Immune Response‡	Pathologic Characteristics	Clinical Symptoms‡	Covalent and Noncovalent Drug Binding§	Cell Type
Type I	IgE	Mast-cell degranulation	Urticaria, anaphylaxis	Covalent drug binding	B cells/Ig
Type II	IgG and FcR	FcR-dependent cell destruction	Blood cell dyscrasia	Covalent drug binding	B cells/Ig
Type III	IgG and complement or FcR	Immunocomplex deposition	Vasculitis	Covalent drug binding	B cells/Ig
Type IVa	Th 1 (IFN-γ)	Monocyte activation	Eczema	Covalent and noncovalent drug binding	T cells
Type IVb	Th 2 (IL-5 and IL-4)	Eosinophilic inflammation	Maculopapular exanthema, bullous exanthema	Covalent and noncovalent drug binding	T cells
Type IVc	CTL (perforin and granzyme B)	CD4- or CD8-mediated killing of cells (i.e., keratinocyte)	Maculopapular exanthema, eczema, bullous exanthema, pustular exanthema	Covalent and noncovalent drug binding	T cells
Type IVd	T cells (IL-8)	Neutrophil recruitment and activation	Pustular exanthema	Covalent and noncovalent drug binding	T cells

* CTL = cytotoxic T cells; FcR = Fc receptor; IFN = interferon; Ig = immunoglobulin; IL = interleukin; Th = T helper.

† Based on reference 10.

‡ Only the dominant reaction is shown. In maculopapular exanthema, type IVb and IVc reactions can occur together; in pustular exanthema, type IVb, IVc, and IVd can occur together; and in bullous exanthema, type IVc with IVb, IVa, or both can occur together. In most instances, 1 type predominates clinically (type IVc in maculopapular and bullous exanthema, type IVd in pustular exanthema). See text.

§ Covalent binding can elicit both T-cell- and B-cell-mediated immune reactions, while noncovalent presentation may elicit exclusive T-cell reactions. See text.

|| T-cell help for Ig (e.g., IL-4, IL-5, IFN-γ).

a) La réaction d'hypersensibilité de type I

L'allergie est surtout liée à l'hypersensibilité de type I qui est une réaction immédiate. Cette réaction est une réponse immunitaire acquise qui nécessite une rencontre préalable avec l'antigène : c'est le phénomène de sensibilisation.

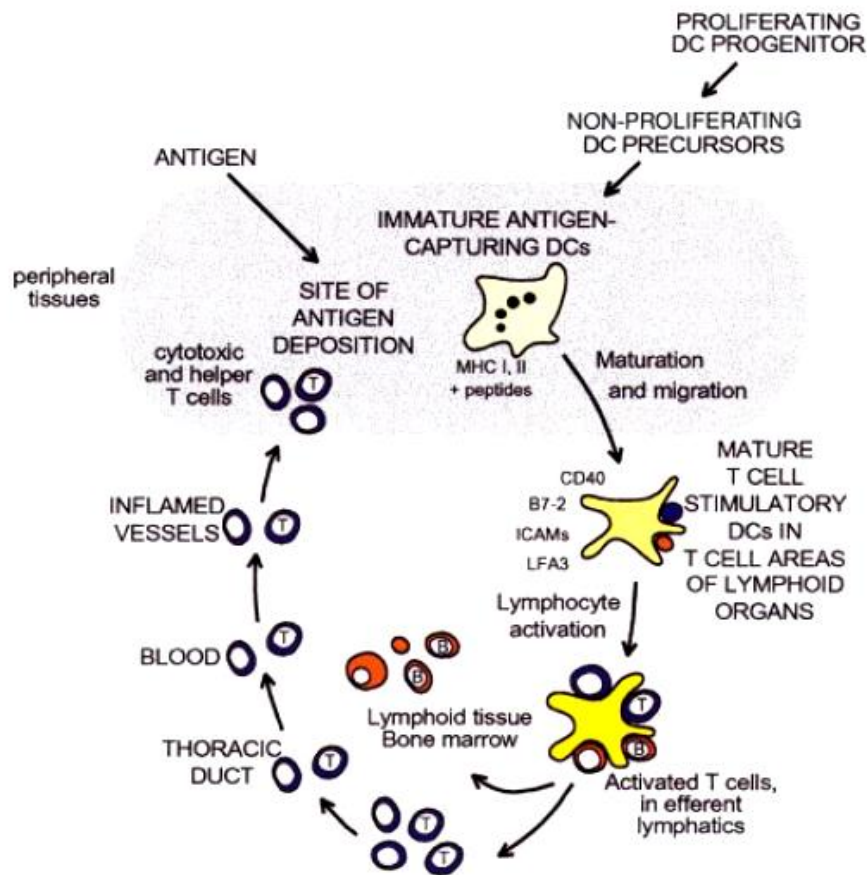
- **La cellule dendritique**

La cellule dendritique immature présente de nombreux récepteurs membranaires (30) tels que les récepteurs de type Toll (TLR), les récepteurs de type C (CLR), les récepteurs de la portion Fc des immunoglobulines et les récepteurs du complément. Grace à ceux-ci, un nombre important de motifs antigéniques peut être phagocyté.

Cette cellule dendritique immature présente initialement à sa surface quelques molécules du complexe d'histo-compatibilité (CMH) de classe I. C'est seulement après la rencontre avec l'antigène et sa phagocytose que la cellule va murir et devenir une cellule dendritique mature. A sa surface, surviennent alors des molécules CMH associées à l'antigène présenté (31) (32). La cellule devient présentatrice d'antigène (CPA) et va migrer dans les tissus lymphoïdes périphériques afin d'activer des cellules T naïves. Les molécules de classe I sont également plus nombreuses à la surface de la cellule dendritique mature (*Figure 1*).

L'activation des lymphocytes T naïfs se fait par le biais de leurs récepteurs T (TCR) qui reconnaît le complexe antigène-CMH des CPA. Les molécules de CMH associées à l'antigène sont soit de classe I pour l'activation des lymphocytes T CD8 cytotoxiques, soit de classe II pour l'activation des lymphocytes T CD4 auxiliaires (ou helper) (33)

Figure 1 : Voies afférente et efférente de l'immunité avec la capture et la présentation de l'antigène par la cellule dendritique (CD) (33)



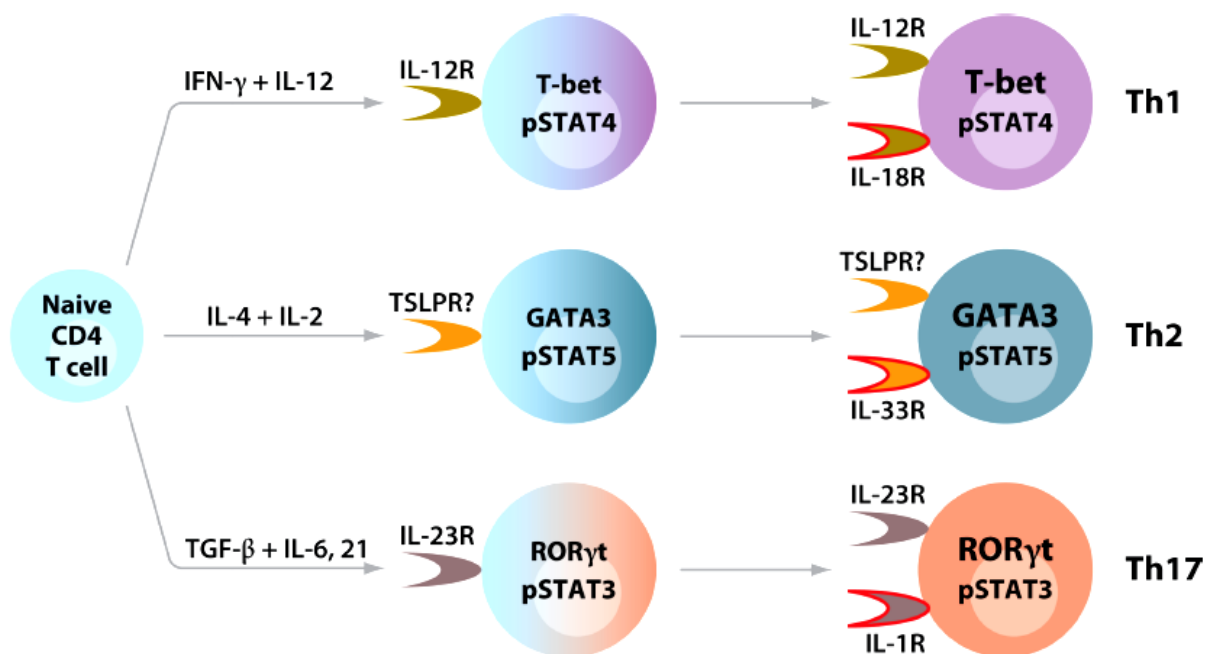
- **Les lymphocytes T**

Dans le cadre de l'allergie, il s'agit de l'activation de la lignée des lymphocytes T CD4.

La différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs en plusieurs sous populations cellulaires (Figure 2) dépend des cytokines secrétées par les cellules dendritiques et par d'autres cellules immunitaires, de la dose d'antigène, de l'affinité du récepteur TCR au complexe antigène-CMH (34).

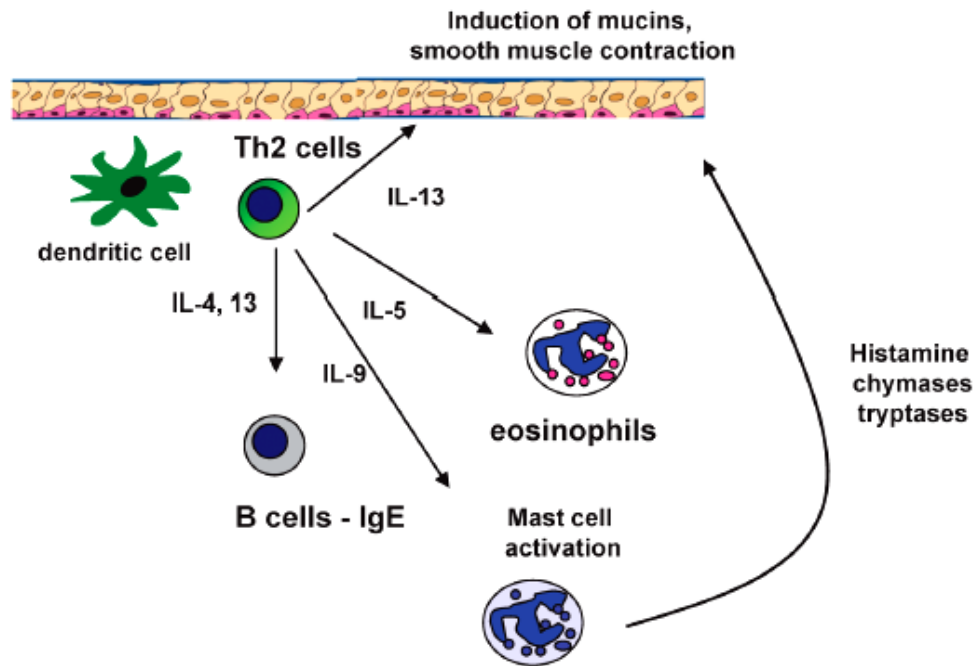
Les différentes sous-populations de lymphocytes auxiliaires (helpers) sont Th1, Th2, Th17, TReg (35). Chacune des sous-populations va jouer un rôle spécifique dans l'immunité acquise. Les lymphocytes Th1 contre les pathogènes intra-cellulaires, les Th2 contre les infections parasitaires et les allergènes, et les Th17 vont agir contre les bactéries extra-cellulaires et les champignons (36). Les cellules Th1 et Th17 vont également jouer un rôle dans l'auto-immunité.

Figure 2 : Rôle crucial des cytokines dans la différenciation des lymphocytes T helpers (34)



Ces cellules se distinguent par les différentes cytokines qu'elles produisent. Ainsi, les lymphocytes Th2, auxquels nous nous intéressons dans l'allergie, secrètent les interleukines IL-4, IL-5, IL-13, IL-9 et le TNF- α . Ces signaux sont utiles pour l'activation des lymphocytes B et l'activation des cellules immunitaires telles que les basophiles/mastocytes (37), les macrophages (38) et les éosinophiles (39) (Figure 3).

Figure 3 : Rôles des lymphocytes Th2 (40)



- **Les lymphocytes B**

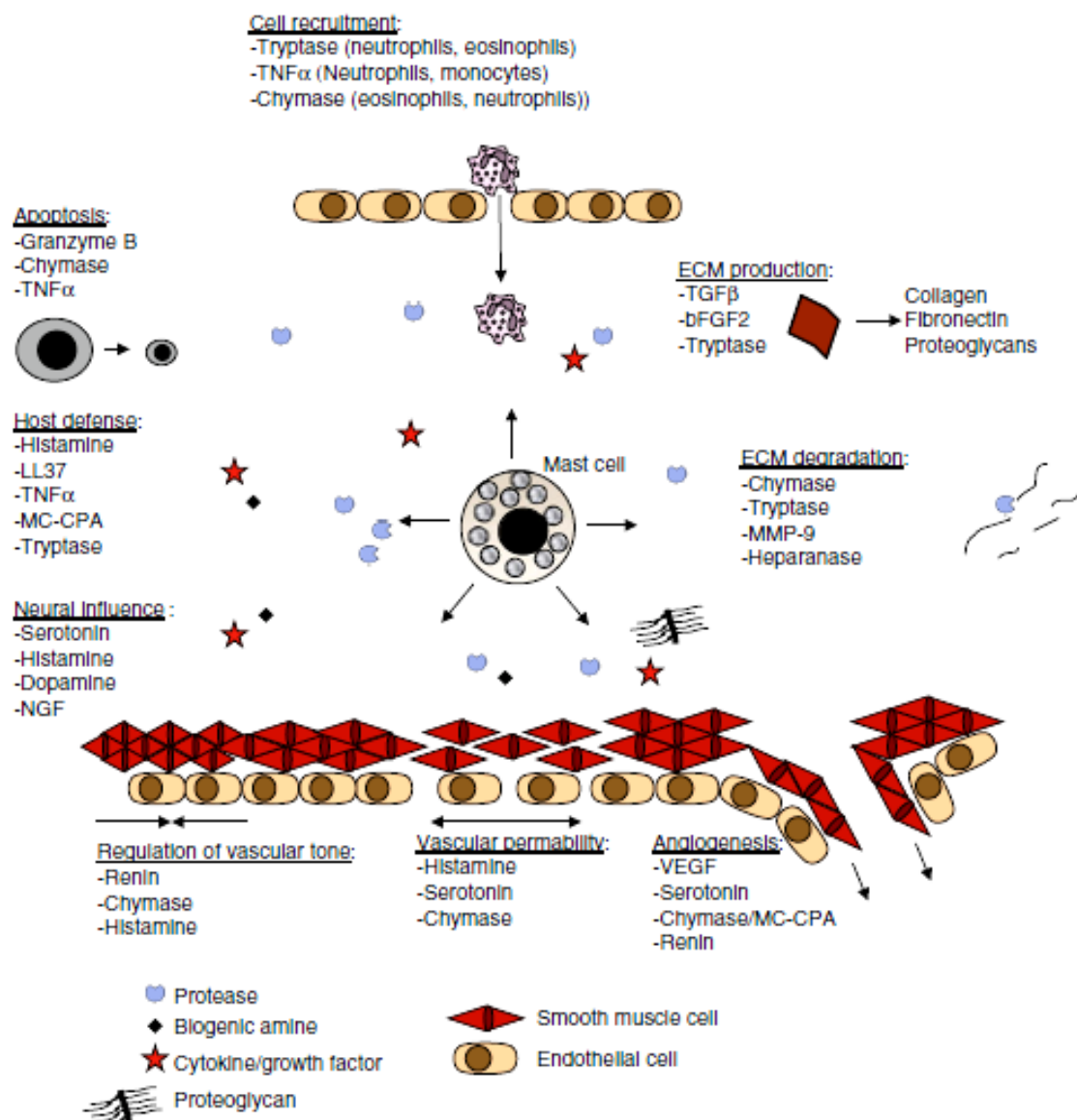
Dans l'allergie, les lymphocytes B sont activés par les lymphocytes Th2 présentateurs de l'antigène et vont ainsi se différencier pour produire des anticorps spécifiques : les IgE (40). La cytokine IL-4 sécrétée par les lymphocytes Th2 favorise également la synthèse des IgE spécifiques par les lymphocytes B activés qui deviennent alors des plasmocytes.

Les IgE sécrétées vont se lier aux récepteurs Fc exprimés par les mastocytes (41) et les polynucléaires basophiles. Lors d'une nouvelle rencontre entre l'antigène (qui sera alors appelé allergène) et ces IgE liées surviendra une dégranulation cellulaire massive (42).

- **Les mastocytes**

Lors de la dégranulation, les mastocytes libèrent de nombreux médiateurs dont le plus connu est l'histamine qui est responsable de la phase immédiate de l'hypersensibilité de type I (43). Les autres médiateurs libérés sont essentiellement des cytokines (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α , GM-CSF, MCP-1, MIP1 α), des facteurs de croissance, des chimiokines (MIP-1 α , MCP-1, MCP-2, MCP-3), des dérivés de l'acide arachidonique que sont les prostaglandines D2 et les leucotriènes, des protéases telles que la tryptase et la chymase (Figure 4) (44) (45).

Figure 4 : Rôle des médiateurs sécrétés par les mastocytes (44)



- **Les polynucléaires basophiles**

Les basophiles sont des cellules hématopoïétiques proches des mastocytes avec lesquelles elles partagent certaines similitudes (46). Ces cellules présentent également des récepteurs membranaires Fc ayant une haute affinité pour les IgE. Tout comme les mastocytes, les polynucléaires basophiles vont subir une dégranulation avec la libération d'un certain nombre de médiateurs tels que l'histamine, des protéases, des cytokines (IL4 et IL13), puis dans un second temps des médiateurs néoformés tels que les métabolites de l'acide arachidonique (leucotriènes C4) ainsi que d'autres cytokines.

L'expression de l'IL-13 étant retardée par rapport à celle de l'IL-4, elle expliquerait le rôle des basophiles dans le maintien et l'amplification de la réaction allergique (47).

Les basophiles présentent également des récepteurs membranaires de chimiokines (CCR-1, 2, 3 et 4) leur permettant d'être recrutés par les mastocytes lors des réactions allergiques et inflammatoires (48) (49) (50).

- **L'histamine**

L'histamine est synthétisée par la décarboxylation de l'histidine (44) et, est contenu dans les granules des mastocytes et des basophiles. Il s'agit donc d'un médiateur préformé responsable d'une réaction immédiate (51).

L'histamine va être responsable par l'intermédiaire de récepteurs membranaires (H1, H2, H3 et H4) (52) (53) présents à la surface de différentes populations cellulaires de la survenue d'effets tels que la contraction des muscles lisses (bronchoconstriction et vasodilatation), l'augmentation de la perméabilité vasculaire (responsable d'un œdème), l'augmentation de la sécrétion de mucus, la stimulation de fibres nerveuses non adrénergiques non cholinergiques (éternuements et prurit cutané).

Tableau 3 : Les effets de l'histamine (52)

			Récepteurs		
			H ₁	H ₂	H ₃
<i>Vaisseaux</i>					
Artères	Vasodilatation et hTA		+	+	
Microcirculation	Augmentation de la perméabilité des capillaires → œdèmes		+	±	
Veines	Constriction		+	(±)	
<i>Cœur</i>					
Force de contraction	Augmentation			+	
réquence	Accélération			+	
<i>Muscles lisses</i>					
Trachéobronchique	Bronchoconstriction, vasodilatation-œdème		+		
Intestinal	Stimulation de la motilité		+		
			(± chez l'Homme)		
<i>Mastocytes, basophiles</i>					
Libération de l'histamine	Inhibition			+	+
<i>Glandes exocrines</i>					
Sécrétion gastrique	Stimulation HCl (+++) et pepsine (+)			+	
Sécrétion salivaire et autres glandes	Stimulation		+		
<i>Système nerveux</i>					
Cerveau	Stimulation, inhibition		+		+
Nerfs périphériques (terminaisons sensorielles)	Démangeaison, douleur		+		+

- **Les éicosanoïdes (54)**

Ce sont des médiateurs lipidiques dérivés de l'acide arachidonique qui vont être synthétisés secondairement par les mastocytes (54). Il s'agit de médiateurs néoformés responsables de la phase tardive de la réaction allergique avec des effets prolongés.

Les leucotriènes sont responsables d'une contraction des muscles lisses (bronchoconstriction et vasodilatation) (55), d'une augmentation de la sécrétion de mucus et de l'activation de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, macrophages et mastocytes (56).

Les prostaglandines D2 (PGD2) sont également responsables de la contraction de muscles lisses, de l'afflux de cellules inflammatoires telles que les éosinophiles, les basophiles et les lymphocytes (57).

b) Les autres réactions d'hypersensibilité (26) (29) :

- **Hypersensibilité de type II**

La réaction d'hypersensibilité de type II est une réaction cytotoxique qui implique d'autres anticorps tels que les IgG qui vont plutôt reconnaître des composants de la surface cellulaire. C'est plutôt une réaction auto-immune endogène qu'une réaction allergique aux antigènes exogènes. Nous pouvons citer comme exemple l'anémie hémolytique auto-immune.

- **Hypersensibilité de type III**

La réaction d'hypersensibilité de type III est due à la présence d'antigènes circulants auxquels les anticorps vont se lier pour former des complexes immuns responsables de pathologies systémiques telles que les vascularites, les glomérulonéphrites, la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux diffus.

- **Hypersensibilité de type IV**

Après la phase de sensibilisation et la présentation de l'antigène au lymphocyte naïf, il se produit une prolifération clonale de lymphocytes Th1. Lors d'un second contact avec l'allergène par le biais des CPA, les lymphocytes Th1 vont sécréter des cytokines (IFN- γ , TNF, IL-2). Ces médiateurs vont alors recruter différentes cellules inflammatoires (mastocytes, macrophages, lymphocytes T...). Un contact direct entre l'allergène et des lymphocytes cytotoxiques est également possible, conduisant à une destruction tissulaire.

Cette réaction d'hypersensibilité est dite retardée car ce mécanisme prend 24 à 48h pour se mettre en place. Elle est responsable de pathologies comme les kératoconjonctivites vernale et atopique, l'eczéma de contact, le rejet de greffe.

2.2 Les allergènes et leur épitope (58)

Il existe 995 allergènes repartis au sein de 186 familles selon les dernières données de l'AllFam datant de septembre 2011 (59). Les allergènes concernent seulement 5% des familles protéiques (60).

L'épitope est une séquence d'acides aminés de l'allergène qui va être reconnue par des lymphocytes et des IgE ayant une même spécificité clonale. Celui-ci est séquentiel lorsque les acides aminés se suivent ou conformationnel quand les acides aminés ne sont pas consécutifs mais sont proches par les repliements protéiques.

L'homologie de structure désigne la parenté qui existe entre certains épitopes. Plus une protéine animale ou végétale partagera des homologies avec les protéines équivalentes humaines, moins elle sera allergénique (61). Les IgE spécifiques à une protéine donnée pourront reconnaître d'autres protéines ayant au moins 40% d'homologie. Cette affinité pour d'autres protéines proches explique les phénomènes de croisement.

2.3 Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)

Nous savons depuis quelques années qu'il existe au niveau du tractus digestif, des bronches, des glandes salivaires et des glandes lacrymales, un tissu lymphoïde responsable de processus physiopathologiques semblables (62) (63).

La présence des mêmes populations cellulaires de l'immunité peut expliquer un phénomène de sensibilisation digestive avec des manifestations muqueuses conjonctivales.

3. Clinique :

3.1 La conjonctivite allergique :

En 2012, un groupe d'experts dirigé par Leonardi a décrit différentes formes de conjonctivite allergique (64) (la conjonctivite allergique saisonnière (CAS), la conjonctivite allergique perannuelle (CAP), la kératoconjonctivite vernale (KCV) et la kératoconjonctivite atopique (KCA)) en fonction des mécanismes physiopathologiques (*Figure 5*) et du tableau clinique (*Tableau 3*).

Figure 5 : Nouvelle classification basée sur la physiopathologie et la réaction d'hypersensibilité (64)

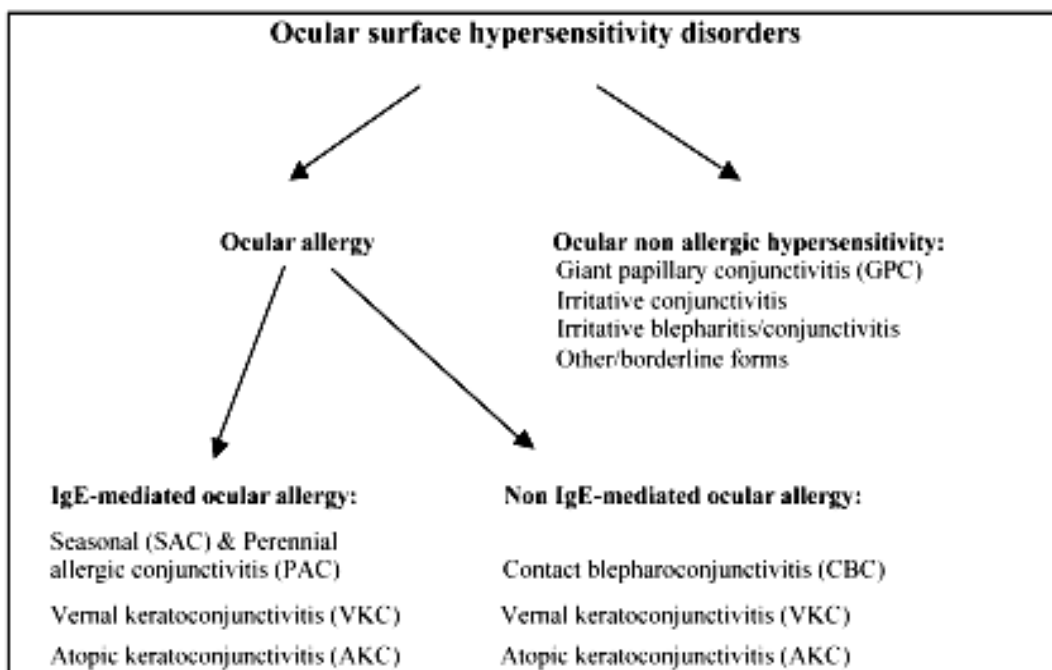


Tableau 3 : Présentation clinique des différents syndromes oculaires allergiques (64)

	SAC	PAC	VKC	AKC	GPC	CBC
Presentation	Intermittent	Persistent	Persistent ± intermittent exacerbations	Chronic	Persistent	Chronic ± intermittent exacerbations
Allergic Mechanism	IgE-mediated	IgE-mediated	IgE- and non-IgE-mediated	IgE- and non-IgE-mediated	Nonallergic	Non-IgE-mediated
Background	Atopic	Atopic	Childhood ± atopic	Adult atopic	Atopic or nonatopic	Nonatopic
Eyelids	Edema	±Edema	Edema Pseudoptosis	Eczema + meibomitis blepharitis	–	Erythema, eczema
Conjunctiva	Follicles and/or papillae	Follicles and/or papillae	Giant papillae	Papillae ± fibrosis	Giant papillae	±Hyperemia Follicles
Limbus	–	–	±Thickened +Trantas dots	±Thickened ±Trantas dots	Hyperemia	–
Cornea	–	–	SPK ±Ulcer ±Vernal plaque	SPK Ulcer, Plaque, Opacities, neovascularization	Rare	–

SAC, seasonal allergic conjunctivitis; PAC, perennial allergic conjunctivitis; VKC, vernal keratoconjunctivitis; AKC, atopic keratoconjunctivitis; GPC, giant papillary conjunctivitis; CBC, contact blepharoconjunctivitis; SPK, superficial punctate keratitis.

a) Conjonctivites allergiques saisonnières et perannuelles

Les conjonctivites aiguës que nous avons observées lors des TPO se rapprochent cliniquement des conjonctivites allergiques saisonnières (*Figures 6 et 7*).

Les symptômes de la CAS sont le plus souvent bilatéraux et parfois asymétriques. Les manifestations cliniques locales (65) sont le prurit, le larmolement, la rougeur, la présence de papilles conjonctivales, l'œdème, la brûlure et parfois la douleur. Kosrirukvongs (66) a décrit les symptômes de 365 patients présentant une CAS/CAP (*Tableau 4*).

La CAP et la CAS partagent le même mécanisme physiopathologique (à savoir l'hypersensibilité de type I (67)) et se distinguent par le tableau clinique plus bruyant pour la CAS. Les mêmes allergènes (acariens, phanères d'animaux, pollens ...) peuvent être présents pour ces 2 formes de conjonctivites.

La CAS est plutôt liée à un pic récurrent du taux d'allergène (68) dans un contexte environnemental saisonnier (pour le pollen) ou pas (lors d'un contact avec un animal).

En ce qui concerne la CAP les signes fonctionnels sont modérés et chroniques, pouvant se limiter à la sensation de corps étranger, de larmolement et de gêne oculaire. Nous l'associons plutôt à un taux d'allergène plus stable et continu tel qu'il peut l'être avec les acariens.

Tableau 4 : Symptômes cliniques des conjonctivites allergiques et de la conjonctivite giganto-papillaire (GPC) d'après Kosrirukvongs (66) (nombre de sujets : 365 CAP, 21 KCA, 47 KCV, 13 GPC)

	%					p-value
	PAC	AKC	VKC	GPC	Total	
Chemosis	96.8	88.2	95.6	96.2	96.3	< 0.001
Fine papillae	81.9	69.7	88.9	96.2	82.6	< 0.001
Itching	74.2	58.8	72.8	53.8	72.8	0.073
Swollen eyelid	55.5	38.2	66.7	30.8	55.2	0.053
Associated allergic rhinitis	57.4	29.4	44.6	42.3	54.3	0.002
Foreign body sensation	52.1	44.1	63.0	76.9	53.8	< 0.001
Lacrimation	47.9	44.1	58.7	30.8	48.5	< 0.001
Photophobia	33.8	44.1	55.4	23.1	36.3	< 0.001
Burning	33.5	35.3	26.1	30.8	32.6	0.607
Discharge	18.1	44.1	28.3	26.9	20.6	< 0.001
Red eye	15.5	29.4	53.3	19.2	20.5	< 0.001
Eye pain	13.2	11.8	13.0	3.8	12.8	0.934
Follicle	7.8	28.6	3.6	31.8	8.9	< 0.001
Blepharitis	7.5	8.8	21.1	-	8.8	< 0.001
Giant papillae	-	7.1	42.9	45.5	7.0	< 0.001
Meibomitis	8.3	-	2.2	-	7.0	0.152
Trantas dot	-	3.6	39.3	4.5	5.1	< 0.001
Limbal infiltrate	-	7.1	19.0	4.5	2.8	< 0.001
Epitheliopathy	0.5	-	16.7	-	2.5	< 0.001
Pannus	0.2	-	11.9	4.5	1.8	< 0.001

Figure 6 : Conjonctivite allergique avec érythème conjonctival diffus et larmoiement



Figure 7 : Conjonctivite allergique avec érythème conjonctival localisé et chémosis en nasal



b) La kératoconjonctivite vernale

La physiopathologie de la KCV et de la KCA fait intervenir les réactions d'hypersensibilité de type I (IgE-médiée) et de type IV (non IgE-médiée) (69) (70).

La KCV est une pathologie du sujet jeune apparaissant le plus souvent avant l'âge de 10 ans (dans 80% des cas) et particulièrement chez le garçon (sex-ratio 2 à 4) (71). Dans 90 % des cas, la maladie disparaît à la puberté et dans 10% des cas elle évolue vers une KCA (72).

Nous retrouvons les mêmes signes fonctionnels que pour les CAP avec une photophobie et un larmoiement plus importants (66).

Il existe différentes formes cliniques (73) pouvant s'associer, à savoir :

- la forme conjonctivale tarsale avec la présence de grandes papilles > 1mm pouvant laisser place à une fibrose (74).
- la forme limbique avec un bourrelet limbique plus ou moins associé à des amas blancs jaunâtres d'éosinophiles (appelés grains de Trantas). Cette forme peut se compliquer de lésions cornéennes (74) (75) générées par la sécrétion de médiateurs par ces éosinophiles (76), allant d'une kératite ponctuée superficielle à un ulcère cornéen vernal responsable d'une cicatrice avec baisse de l'acuité visuelle. Cet ulcère peut se remplir de cellules et de mucus pour donner une plaque vernale cornéenne.

c) La kératoconjonctivite atopique

Beaucoup moins fréquente, la KCA est une pathologie de l'adulte jeune autour de l'âge de 30 ans atteint de dermatite atopique (77).

Les signes fonctionnels se rapprochent de ceux de la KCV avec une prédominance pour la sensation de brûlure, le larmoiement et la photophobie.

A l'examen clinique nous retrouvons surtout un eczéma des paupières associé à la présence de follicules conjonctivaux. La KCA peut se compliquer de lésions cornéennes (ulcération, taie, kératocône) (78) et d'une fibrose conjonctivale plus ou moins sévère (79).

3.2 L'Allergie alimentaire (80) (81) (82):

L'allergie alimentaire se manifeste par la survenue de symptômes cliniques concernant différents organes, le plus souvent de manière associée. Certaines réactions sont immédiates telles que l'angio-œdème ou l'asthme, alors que d'autres sont retardées comme la poussée d'eczéma.

Les signes cliniques pouvant constituer un tableau d'allergie alimentaire sont :

- Les réactions anaphylactiques pouvant conduire au décès (83) (84)
- Les signes cutanés (85) : angio-œdème, urticaire (86), érythème, prurit (87), eczéma
- Les signes respiratoires (88) (89) (90) : asthme, toux
- Les signes digestifs (82) (91) (92) : douleur abdominale, diarrhée, vomissement
- Les signes ORL : rhinite, prurit pharyngo-laryngé (93), œdème de Quincke (94), syndrome oral (95) (96) (97)
- Les signes ophtalmologiques : conjonctivite

4. Examens complémentaires :

Les examens complémentaires demandés devant une allergie alimentaire et/ou une conjonctivite allergique sont orientés par l'interrogatoire du patient. Ils permettront d'évoquer une simple sensibilisation ou une réelle allergie.

a) Tests épicutanés :

Un bilan allergologique passe par la réalisation de prick-tests (98) mettant en jeu la réaction d'hypersensibilité immédiate de type I .

Cet examen est peu invasif, simple, facilement réalisable et d'un faible coût (99). C'est un examen augmentant la valeur prédictive de l'allergie (100) (101) (102) mais dont la reproductibilité peut varier dans le temps (103) (par la réaction histaminique qui est variable) ou selon le laboratoire fabriquant les extraits d'allergènes (104).

Pour la réalisation de ce test, nous avons utilisé des extraits allergéniques ALYOSTAL PICK de la société STALLERGENES France. La réactivité cutanée est prouvée grâce aux 2 témoins positifs que sont le chlorhydrate d'histamine à 10 mg/ml et le phosphate de codéine à 9%. Chacun des différents flacons d'allergène a un Indice de Réactivité à 100 IR/ml et un Indice de Concentration égale à 100 ou 1000 IC/ml.

Une goutte d'extrait allergénique est appliquée sur la peau (de l'avant bras le plus souvent) et une moucheture cutanée est réalisée à l'aide d'une petite aiguille (25G) à travers cette goutte. Un intervalle de 3 cm est nécessaire entre chaque extrait allergénique.

La lecture du test est réalisée 20 minutes plus tard. Le résultat du test dépend du diamètre de la papule pour l'allergène et pour les témoins (*Tableau 5*).

Tableau 5 : Résultats des prick-tests d'après la notice Alyostal Prick France NOT 002-12

Validation des tests	Diamètre des papules		Résultat
	Témoins	Allergènes	
	Témoin positif > 3 mm Témoin négatif ≤ 3 mm	> 3 mm ou $> \text{à } 50\%$ du témoin positif ≤ 3 mm	Positif Négatif

b) Bilan biologique :

Le bilan biologique est réalisé secondairement en accord avec l'histoire clinique et les résultats des prick-tests (105).

Le dosage des IgE spécifiques dans le sang est réalisé grâce à la technique de l'Immuno Cap 250 (PHADIA, Uppsala, Sweden) (106) (107). Le taux d'IgE est exprimé en unités arbitraires par litre (kUa/l). Ce taux indique une probabilité d'être allergique à l'allergène dosé (108) (109), et ne peut se substituer à l'examen clinique du patient qui permettra à lui seul de conclure à l'existence ou pas d'une allergie. Ce taux est anormal lorsqu'il est supérieur à 0,10 kUa/l et il n'est quantifiable qu'entre 0,10 et 100 kUa/l.

c) Le test de provocation conjonctival :

Le test de provocation conjonctival (TPC) est utile lorsqu'il existe une forte suspicion de conjonctivite allergique et que le bilan classique ne permet pas de définir un allergène responsable. Soit parce qu'il existe une polysensibilisation, soit parce que ce bilan est négatif ou discordant par rapport à l'anamnèse. Le TPC est plus souvent indiqué devant une conjonctivite per annuelle (110).

De la même manière que le TPO confirme le diagnostic d'allergie alimentaire, le TPC confirme l'existence d'une conjonctivite allergique avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité (111) (112) (113). Le test est réalisé en dehors de toute prise médicamenteuse anti-allergique et en dehors de toute période d'exposition à l'allergène.

Le test consiste en l'administration de collyres contenant des doses croissantes d'allergène avec des paliers de 20 à 30 min entre chaque goutte (114). La réaction conjonctivale est mesurée d'après le score d'Abelson Chambers et Smith (115) (*Tableau 6*). Le test est considéré comme positif lorsque ce score est ≥ 5 sur un total de 13 points.

d) Le dosage des IgE lacrymales :

Bien qu'il soit exceptionnellement réalisé en pratique courante, le prélèvement de larmes est possible. Ce prélèvement est réalisé par capillarité des larmes soit à travers un papier buvard type Schirmer (116), soit à l'aide d'une pipette en verre (117). Il est indiqué en cas de conjonctivite perannuelle sévère avec un bilan allergologique et un test de provocation conjonctival non discriminants.

Le dosage des IgE totales et spécifiques (118) (119) peut être réalisé avec une grande précision (120). Un dosage inférieur à 0,10 kU/l n'élimine pas le diagnostic étant donné que seules les IgE libres sont mesurées et qu'elles peuvent être diluées par un larmolement réactionnel. Le prélèvement présente un autre intérêt, celui de rechercher des polynucléaires éosinophiles présents en cas d'allergie.

Cet examen reste invasif et limité par le faible volume de larmes pouvant être recueilli.

Tableau 6 : Score clinique d'Abelson Chambers et Smith

Signes cliniques		
Rougeur conjonctivale	(Score)	
	0	Nulle
	1 pt	Faible
	2 pts	Moyenne
	3 pts	Sévère
Chémosis		
	0	Nul
	1 pt	Discret (vu en LAF)
	2 pts	Modéré (visuellement évident localisé)
	3 pts	Sévère (conjonctivite ballonnée)
Larmoiement		
	0	Nul
	1 pt	Faible (larmoiement léger)
	2 pts	Moyen (écoulement nasal)
	3 pts	Sévère (écoulement sur les joues)
Prurit		
	0	Nul
	1 pt	Faible (sensation intermittente de picotements)
	2 pts	Moyen (gêne permanente sans désir de frotter)
	3 pts	Sévère (gêne permanente avec désir de frotter)
	4 pts	Douleur insupportable

e) Les empreintes conjonctivales :

Cette technique datant de plus de 30 ans (121) (122) est très peu utilisée en pratique courante. Elle permet l'analyse de différentes populations cellulaires conjonctivales (123) (124) (cellules épithéliales, cellules à mucus et cellules inflammatoires : cellules dendritiques, lymphocytes, éosinophiles). Le prélèvement est réalisé sous anesthésie topique (oxybuprocaine 0,04%) à l'aide d'un patch d'acétate de cellulose appliqué directement sur la conjonctive bulbaire, en position temporale supérieure, et au moins 15 minutes après instillation de tout colorant oculaire (fluorescéine, vert de lissamine) (125).

En plus de l'examen direct microscopique, l'immunomarquage et la technique de cytométrie de flux permettent de distinguer les cellules (126) et les marqueurs de l'inflammation (127).

5. Le test de provocation oral :

En dehors d'une histoire clinique évidente vis-à-vis d'un aliment, la preuve de l'allergie alimentaire est apportée par le test de provocation oral (TPO) (128) (129). C'est le gold standard pour prouver l'allergie alimentaire.

Le TPO doit être réalisé dans un service hospitalier spécialisé proche d'un service de réanimation (130) (131). Le patient doit être à jeun et en dehors de toute pathologie infectieuse ou inflammatoire pouvant abaisser le seuil de sensibilité (128).

Dans notre service le TPO est guidé par un protocole comportant des doses croissantes d'aliments réparties par paliers de 20 minutes (*Annexe 1*). Les constantes du patient sont mesurées à chaque palier, puis une fois le TPO terminé, toutes les 20 minutes pendant 1 heure et enfin toutes les heures pendant 3h.

Le TPO terminé, la dose totale d'aliment ingéré définit le seuil de sensibilité. C'est à partir de ce seuil que le protocole de désensibilisation par voie orale est calculé (132).

2nde Partie :

**Etude sur les conjonctivites d'allure allergique dans le cadre de
tests de provocation oraux alimentaires**

1. Introduction :

Il s'agit d'une étude prospective comparative réalisée entre avril et octobre 2013 dans le service d'Allergologie de l'hôpital Saint Vincent de Paul de Lille. L'objectif de cette étude est d'apporter des données épidémiologiques et cliniques sur la conjonctivite aiguë survenant lors d'une réaction allergique alimentaire. L'objectif secondaire est de rechercher des éléments prédictifs d'une conjonctivite chez ces patients allergiques alimentaires.

2. Patients et méthode :

a) Patients :

Nous avons inclus dans notre étude 82 patients âgés de 5 mois à 44 ans, réalisant 89 tests de provocation oraux (TPO) sur une période de 6 mois.

Le critère d'inclusion est la survenue d'une réaction allergique lors d'un premier TPO alimentaire.

Les candidats au TPO sont les patients ayant présenté une réaction allergique à un aliment pour définir leur seuil de sensibilité, et les patients présentant une suspicion d'allergie alimentaire avec un bilan complémentaire évocateur pour confirmer le diagnostic. L'ensemble de ces patients observaient une éviction stricte à l'aliment concerné.

Les critères d'exclusion sont le suivi d'un protocole de désensibilisation par voie orale, les TPO négatifs ne révélant aucune allergie et les TPO aux médicaments.

b) Méthode :

Le test de provocation oral (TPO) est réalisé à jeun en hôpital de jour dans le service d'Allergologie de l'hôpital Saint Vincent de Paul, en dehors de tout contexte infectieux.

Une dose croissante d'allergène est attribuée par voie orale toutes les 20 minutes. Ce délai permet d'observer toute réaction nouvelle et d'interrompre le test avant la survenue de réactions plus graves.

L'aliment est dissous dans de la compote de pomme ou un yaourt nature pour en masquer le goût. Cela permet l'administration de placebo en cas de doute sur l'origine allergique ou psychosomatique de certains symptômes subjectifs décrits par le patient.

Ce TPO permet alors de définir le seuil de sensibilité qui sera égal à la somme des doses ingérées par le patient au moment de la réaction allergique. Selon la gravité du tableau clinique un traitement est attribué ou non.

La cotation de la réaction conjonctivale est basée sur la classification d'Abelson Chambers et Smith utilisée pour les tests de provocation conjonctivaux. Un score supérieur ou égal à 5 a été retenu pour définir une réaction significative (*Tableau 6*).

Nous rapportons également les autres symptômes cliniques allergiques survenus lors des TPO.

3. Résultats :

3.1 Données générales

a) Les allergènes :

Pour l'ensemble des TPO les allergènes les plus fréquents sont l'arachide, l'œuf et certains fruits à coque tels que la noisette, la noix, la pistache et la noix de cajou (*Tableau 7*).

b) Les symptômes initiaux

Nous décrivons ici les signes cliniques initiaux rapportés par les patients et leur entourage au moment de la première consultation d'allergologie (*Tableau 8*).

Les signes cliniques souvent rapportés sont d'ordre dermatologique et respiratoire bien devant les symptômes digestifs. L'angio-œdème facial et la crise d'asthme sont des manifestations angoissantes pour les patients.

L'eczéma est souvent le seul motif conduisant à un bilan allergologique mettant en évidence une (poly)sensibilisation alimentaire isolée, sans véritable réaction allergique alimentaire retrouvée à l'interrogatoire.

Pour d'autres symptômes mineurs moins marquants (érythème et urticaire) l'interrogatoire est souvent moins précis sur la localisation des lésions.

Tableau 7 : Allergènes responsables d'une réaction allergique lors des 89 TPO

	Nombre de TPO	% des TPO
Arachide	28	31,46%
Cajou	16	17,98%
Œuf	11	12,36%
Noisette	10	11,24%
Pistache	8	8,99%
Noix	6	6,75%
Lait de vache	3	3,37%
Noix de Pécan	2	2,25%
Blé	1	1,12%
Farine de blé	1	1,12%
Lait de chèvre	1	1,12%
Moutarde	1	1,12%
Sésame	1	1,12%
<i>total</i>	<i>89</i>	<i>100%</i>

Les 6 aliments les plus fréquemment en causes représentent 88,78% de l'ensemble des allergènes. Ces aliments sont l'arachide, l'œuf et les fruits à coque : la noix de cajou, la noisette, la pistache et la noix. Nous nous sommes intéressés à ceux-ci pour l'analyse des conjonctivites.

Tableau 8 : Signes cliniques initiaux de l'allergie alimentaire pour nos 82 patients

Symptômes	Nombre de cas
Signes généraux	19
Angio-œdème facial	16 (5 cas isolés)
Œdème de Quincke	2
Choc	1
Signes digestifs	13
Douleur abdominale	4 (2 cas isolés)
Vomissement	9 (2 cas isolés)
Signes cutanés	48
Urticaire	21 (11 cas isolés)
Eczéma	26 (18 cas isolés dont 1 contact)
Erythème	1
Signes respiratoires	24
Crise d'asthme	14 (4 cas isolés)
Dyspnée	10 (4 cas isolés)
Signes ORL	18
Syndrome oral	6 (2 cas isolés)
Prurit pharyngo-laryngé	4
Œdème labial	8 (2 cas isolés)
Signes OPH	6
Conjonctivite	6 (0 cas isolé)

c) Les symptômes lors des TPO

Nous rapportons ici l'ensemble des signes cliniques observés lors des différents TPO alimentaires (*Tableau 9*).

Nous remarquons d'emblée une discordance entre les réactions allergiques survenant lors des TPO et celles rapportées par les patients lors de la réaction initiale. Bien que les symptômes cutanés prédominent nous observons un accroissement des signes digestifs, ORL et ophtalmologiques lors des TPO. La douleur abdominale est la plainte le plus souvent formulée par le patient.

La conjonctivite est donc plus fréquente lors des TPO par rapport aux symptômes initiaux. Nous observons 31 cas de conjonctivite dont 19 avec un score d'Abelson Chambers et Smith ≥ 5 . Ces conjonctivites sont uni- ou bilatérales. Pour 3 patients la conjonctivite est le seul signe clinique de la réaction allergique.

Sur les 6 patients ayant décrit une réaction conjonctivale initiale, seuls 4 patients présentent une conjonctivite lors du TPO, tandis que les 2 autres se plaignent de signes digestifs.

L'angio-œdème facial est quant à lui observé 2 fois lors des 89 TPO, ce qui représente une différence importante au vue des 16 cas initialement décrits lors de l'interrogatoire.

Les signes cliniques respiratoires sont sensiblement moins nombreux lors du TPO par rapport à la réaction initiale. Neuf patients bénéficient d'un traitement bronchodilatateur pour une crise d'asthme lors de nos TPO.

Tableau 9 : Signes cliniques observés lors des 89 TPO

symptômes	Nombre de cas	
Signes généraux	2	
Angio-œdème facial	2	
Œdème de Quincke	0	
Choc	0	
Signes digestifs	41	
Douleur abdominale	33	(5 cas isolés)
Vomissement	8	(1 cas isolé)
Signes cutanés	50	
Urticaire diffuse	10	(2 cas isolés)
faciale	5	(1 cas isolé)
labiale	3	
Erythème diffus	3	
facial	17	(2 cas isolés)
auriculaire	5	
Prurit diffus	7	
Signes respiratoires	17	
Crise d'asthme	9	
Toux	8	
Signes ORL	54	
Syndrome oral	12	
Prurit pharyngo-laryngé	23	(1 cas isolé)
Rhinite	10	
Eternuement	9	
Signes OPH	31	
Conjonctivite	31 yeux	dont 19 (3 cas isolés) (score≥5)

3.2 Les conjonctivites

a) Epidémiologie :

Les allergènes les plus fréquemment responsables de conjonctivites d'allure allergique sont l'arachide, l'œuf et les fruits à coque tels que la noix de cajou, la noisette, la noix et la pistache (*Tableaux 10 et 11*).

Ces 6 aliments sont responsables de 90,32% des conjonctivites survenant lors des TPO (*Tableau 9*). Ce taux reste stable à 89,47% lorsqu'un seuil ≥ 5 est choisi pour le score d'Abelson Chambers et Smith.

Dans notre étude, la prévalence de la conjonctivite est de 32,92% quelle que soit l'intensité de celle-ci (27 de nos 82 patients), par contre elle est réduite à 23,17% des patients pour les conjonctivites ayant un score d'Abelson ≥ 5 (19 de nos 82 patients).

En prenant en compte toutes les conjonctivites, 23 sont unilatérales et 4 bilatérales ; tandis que pour les conjonctivites significatives (score d'Abelson ≥ 5), 17 sont unilatérales et 2 bilatérales.

Tableau 10 : Conjonctivites observées lors des 89 TPO quel que soit le score

	Nombre de TPO avec une conjonctivite	% des TPO
Arachide	7	7,87%
Cajou	7	7,87%
Œuf	6	6,74%
Noisette	3	3,37%
Noix	3	3,37%
Pistache	2	2,25%
Noix de Pécan	1	1,12%
Farine de blé	1	1,12%
Lait de chèvre	1	1,12%
total	31	34,83%

Tableau 11 : Conjonctivites ayant un score d'Abelson ≥ 5 lors des 89 TPO

	Nombre de TPO avec une conjonctivite ≥ 5	% des TPO
Cajou	4	4,49%
Œuf	4	4,49%
Arachide	3	3,37%
Noix	3	3,37%
Pistache	2	2,25%
Noisette	1	1,12%
Noix de Pécan	1	1,12%
Farine de blé	1	1,12%
total	19	21,33%

b) L'arachide (*Tableau 12*)

Nous observons 7 cas de conjonctivite sur 28 TPO à l'arachide (soit 25%). Seules 3 conjonctivites ont un score d'Abelson ≥ 5 . Les conjonctivites sont toutes unilatérales sauf dans un cas (patient A4) où elle est bilatérale et non significative (score d'Abelson < 5) pour chaque œil.

L'intensité de la conjonctivite n'est pas liée au seuil de sensibilité [conjonctivites significatives (CS) : 1299.33 mg vs conjonctivites non significatives (CNS): 484.75 mg ; p-value : 0.298], ni à la sensibilité cutanée [ratio allergène/ témoin histamine CS: 1.89 vs CNS: 1.74 ; p-value : 0.391], ni au taux d'IgE spécifiques [CS : 6.08 kUa/l vs CNS : 51.025 kUa/l ; p-value : 0.210] selon le test statistique de Student.

Tableau 12 : Conjonctivites à l'arachide

Patient	Score de la conjonctivite	Seuil de réaction (mg)	Prick test* (mm) Ratio () arachide/histamine	Taux d'anticorps sanguin (kUa/l) IgE arachide	Signes associés
A1	9	2266 mg	H4; C4; arachide 8 (ratio: 2)	0,4	Erythème diffus, prurit pharyngé, urticaire diffuse
A2	9	266 mg	H6; C6; arachide 10 (1,67)	4,84	Erythème facial
A3	7	1366 mg	H3; C3; arachide 6 (2)	13	Douleur abdominale
A4	4 4	366 mg	H4, C0; arachide 6 (1,5)	3,63	Prurit laryngé
A5	4	41 mg	H5, C5; arachide 8 (1,6)	>100	Douleur abdominale, prurit pharyngé
A6	3	1366 mg	H3; C5; arachide 6 (2)	0,47	Douleur abdominale, asthme, prurit ORL
A7	2	166 mg	H7, C6, arachide 13 (1,86)	>100	Douleur abdominale, vomissement

* pour les témoins histamine (H) et codéine (C)

c) La noix de Cajou

Nous avons ici 7 cas de conjonctivite pour 16 TPO à la noix de cajou (soit 43,75% des TPO) dont 4 cas significatifs avec un score d'Abelson ≥ 5 (*Tableau 13*). Ici encore, l'intensité de la conjonctivite n'est pas liée au seuil de sensibilité [CS : 428.5 mg vs CNS: 932.66 mg ; p-value : 0.371], ni à la sensibilité cutanée [ratio allergène/ témoin histamine CS : 2.93 vs CNS: 2.62 ; p-value : 0.772], ni au taux d'IgE spécifiques [CS : 6.875 kUa/l vs CNS : 0.877 kUa/l ; p-value : 0.25] selon le test statistique de Student.

Tableau 13 : Conjonctivites à la noix de cajou

Patient	Score de la conjonctivite	Seuil de réaction (mg)	Prick test* (mm) Ratio () cajou/histamine	Taux d'anticorps sanguin (kUa/l) IgE noix de cajou	Signes associés
C1	8 8	766 mg	H4; C8; cajou12 (3)	4,04	Douleur abdominale, érythème auriculaire
C2	7	766 mg	H9, C10, cajou 20 (2,22)	1,26	AO facial, asthme
C3	7	166 mg	H2; C2; cajou 9 (4,5)	2,7	Douleur abdominale
C4	5	16 mg	H6, C9, cajou 12 (2)	19,5	Douleur abdominale
C5	2 2	1366 mg	H7, C7, cajou 28 (4)	1,27	Douleur abdominale, érythème facial
C6	2	1366 mg	H5, C5, cajou 6 (1,2)	0,44	Urticaire labiale
C7	1	66 mg	H6, C4; cajou 16 (2,67)	0,92	Douleur abdominale

d) L'œuf

Les 6 cas de conjonctivites à l'œuf sur 11 TPO (soit 54,55%) sont toutes unilatérales et surviennent à des seuils de réactivité importants (moyenne : 2358,17 mg). Quatre d'entre elles ont un score d'Abelson ≥ 5 (Tableau 14).

Ici encore aucune différence significative n'est retrouvée entre les 2 groupes en ce qui concerne le seuil de sensibilité [CS : 1941.75 mg vs CNS: 3191 mg ; p-value : 0.498], la sensibilité cutanée au prick test [ratio allergène/ témoin histamine CS : 2.22 vs CNS: 1.42 ; p-value : 0.377] ou le taux d'IgE spécifiques [CS : 1.29 kUa/l vs CNS: 0.59 kUa/l ; p-value : 0.264] selon le test de Student.

Tableau 14 : Conjonctivites à l'œuf

Patient	Score d'Abelson de la conjonctivite	Seuil de réaction (mg)	Prick test* (mm) Ratio œuf /histamine	Taux d'anticorps sanguin (kUa/l) IgE œuf	Signes associés
O1	9	944 mg	H6; C6; œuf 10 (1,67)	0,79	Isolée
O2	9	1941 mg	H4, C8; œuf 8 (2)	2,42	Prurit auriculaire
O3	6	4441 mg	H6, C6; œuf 14 (2,33)	1,39	Isolée
O4	5	441 mg	H8, C5; œuf 23 (2,88)	0,56	Urticaire
O5	4	4441 mg	H6; C6; œuf 5 (0,83)	0,92	Prurit pharyngé
O6	2	1941 mg	H4, C5, œuf 8 (2)	0,26	Sd oral

* pour les témoins histamine (H) et codéine (C)

e) La noix

Nous avons 3 cas de conjonctivite sur 6 TPO à la noix (soit 50% des TPO). Ces patients présentent tous une conjonctivite significative (score ≥ 5) dont un cas unilatéral (*Tableau 15*).

Le seuil de sensibilité est relativement bas (366 mg en moyenne) alors que la sensibilité cutanée et le taux d'IgE spécifiques sont variables.

Tableau 15 : Conjonctivites à la noix

Patient	Score d'Abelson de la conjonctivite	Seuil de réaction (mg)	Prick test* (mm) Ratio noix/histamine	Taux d'anticorps sanguin (kUa/l) IgE noix	Signes associés
Nx1	9 5	366 mg	H7, C3, noix 11 (1,57)	16,2	Prurit pharyngo-laryngé, Toux
Nx2	7	366 mg	H5, C9, noix 18 (3,6)	4,71	Toux
Nx3	3 6	366 mg	H10, C9; noix 7 (0,7)	2,45	Erythème auriculaire et facial

* pour les témoins histamine (H) et codéine (C)

f) La noisette

Nous avons 3 cas de conjonctivite sur 10 TPO à la noisette (soit 30% des TPO). Une seule conjonctivite présente un score d'abelson ≥ 5 , pour un seuil de sensibilité élevé et un taux d'IgE spécifiques bas. La sensibilité cutanée est comparable à celle des 2 autres cas de conjonctivites (*Tableau 16*).

La réaction conjonctivale est assez faible dans l'ensemble. Il n'y a par ailleurs aucun cas de conjonctivite isolée.

Tableau 16 : Conjonctivites à la noisette

Patient	Score d'Abelson de la conjonctivite	Seuil de réaction (mg)	Prick test* (mm) Ratio noisette/histamine	Taux d'anticorps sanguin (kUa/l) IgE noisette	Signes associés
N1	1 7	3766 mg	H8, C4; noisette 15 (1,88)	0,86	Rhinite, éternuements
N2	2 3	116 mg	H6; C6; noisette 11 (1,83)	17,6	Eternuements
N3	2	966 mg	H5; C5; noisette 9 (1,8)	24,9	Urticaire diffuse

* pour les témoins histamine (H) et codéine (C)

g) La pistache

Nous avons 2 cas de conjonctivite à la pistache sur 8 TPO (soit 25% des TPO). Ce sont 2 conjonctivites unilatérales avec un score d'Abelson ≥ 5 (*Tableau 17*).

L'intensité de la réaction conjonctivale est modérée avec un seuil de sensibilité dont l'importance est inversement liée au taux d'IgE spécifiques.

Tableau 17 : Conjonctivites à la pistache

Patient	Score d'Abelson de la conjonctivite	Seuil de réaction (mg)	Prick test* (mm) Ratio pistache/histamine	Taux d'anticorps sanguin (kUa/l) IgE pistache	Signes associés
P1	5	766 mg	H5, C9, pistache 20 (4)	3,85	Prurit pharyngo-laryngé Erythème facial
P2	6	166 mg	H6, C9, pistache 16 (2,67)	17,7	Isolée

* pour les témoins histamine (H) et codéine (C)

3.3 Les éléments prédictifs

Les objectifs secondaires de notre étude sont l'existence ou non d'éléments prédictifs de la survenue d'une conjonctivite lors d'un TPO alimentaire. Les différentes données dont nous disposons sont le terrain allergique avec l'existence ou non d'une sensibilité aux pneumallergènes, les symptômes initiaux, l'importance de la sensibilité cutanée et le taux sanguin d'IgE spécifiques.

a) Le terrain clinique

Nous comparons ici 2 paramètres cliniques que sont la symptomatologie initiale avec la présence ou non d'une conjonctivite lors de la première réaction allergique alimentaire ; et la présence ou non d'une sensibilisation aux pneumallergènes associée. Les calculs statistiques ont été réalisés grâce au test de Fisher.

En ce qui concerne la symptomatologie initiale, 6 patients ont décrit une réaction conjonctivale. Seulement 4 d'entre eux ont présenté une conjonctivite lors du TPO. Un seul faisant une conjonctivite significative avec un score ≥ 5 .

D'un point de vue statistique ce renseignement clinique n'est pas un élément prédictif de la survenue d'une réaction conjonctivale lors du TPO [Odds Ratio : 4.00 intervalle de confiance à 95% (0.53 ; 47.08) ; p-value : 0.18].

La présence d'une sensibilisation aux pneumallergènes n'est statistiquement pas un facteur lié à la conjonctivite qu'elle soit significative [Odds Ratio : 0.640 intervalle de confiance à 95% (0.1466 ; 3.3098) ; p-value : 0.490] (*Tableau 18*) ou non [Odds Ratio : 1.123 intervalle de confiance à 95% (0.276 ; 5.534) ; p-value : 1] (*Tableau 19*).

Tableau 18 : Tableau de contingence : sensibilisation aux pneumallergènes et conjonctivites significatives (score d'Abelson ≥ 5) lors des TPO

Conjonctivite	Sensibilisation aux pneumallergènes		Total (patients)
	non	oui	
non	9	46	55
oui	4	13	17
Total (patients)	13	59	72

Se=76,47% Spé=16,36%

Tableau 19 : Tableau de contingence : sensibilisation aux pneumallergènes et conjonctivites non significatives (score d'Abelson < 5) lors des TPO

Conjonctivite	Sensibilisation aux pneumallergènes		Total (patients)
	non	oui	
non	9	46	55
oui	4	23	27
Total (patients)	13	69	82

Se =85,19% Spé=16,36%

Que ce soit la conjonctivite initiale ou la sensibilisation aux pneumallergènes, ces 2 données cliniques ne sont donc pas des éléments prédictifs d'une conjonctivite lors des TPO.

b) Le prick-test

Nous analysons ici le lien entre la sensibilité cutanée à l'allergène alimentaire et la survenue d'une conjonctivite lors du TPO. Le calcul statistique est réalisé grâce au test de Student.

Lorsque nous prenons en compte toutes les conjonctivites, le ratio du diamètre de la papule cutanée en regard de l'allergène sur celui de l'histamine est plus important pour le groupe avec conjonctivite par rapport au groupe sans conjonctivite. Cette différence est significative [groupe sans conjonctivite : 1.71 vs groupe avec conjonctivite: 2.20 ; p-value : 0.03].

Pour les conjonctivites ayant un score d'Abelson ≥ 5 , nous retrouvons également une différence significative avec un ratio encore plus important pour le groupe avec conjonctivite [groupe sans conjonctivite : 1.71 vs groupe avec conjonctivite: 2.49; p-value : 0.01].

c) Taux sanguin d'IgE spécifiques

Nous utilisons ici pour nos calculs statistiques le test de Student.

En prenant en compte toutes les conjonctivites, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les 2 groupes [groupe sans conjonctivite : 17.55 kUa/l vs groupe avec conjonctivite: 13.61 kUa/l ; p-value : 0.51].

Par contre, pour les conjonctivites avec un score ≥ 5 uniquement, nous retrouvons une différence significative entre les 2 groupes, avec un taux d'IgE spécifiques moins élevé pour le groupe avec conjonctivite [groupe sans conjonctivite : 17.55 kUa/l vs groupe avec conjonctivite : 7,10 kUa/l ; p-value : 0.015].

4. Discussion :

4.1 Tableau de conjonctivite allergique et TPO alimentaire

A notre connaissance, aucune étude n'a décrit précisément la conjonctivite d'allure allergique au cours d'un challenge oral alimentaire (TPO). Grâce à notre étude et à la description de nos conjonctivites nous pouvons répondre à notre objectif principal.

La prévalence de la conjonctivite lors d'un TPO alimentaire se situe entre 23,17 à 32,92% des patients selon le seuil retenu pour l'intensité de la réaction conjonctivale.

L'arachide, l'œuf et les fruits à coques (noix de cajou, noisette, noix, pistache) sont responsables de la majorité de nos tableaux de conjonctivites (environ 90%).

L'œuf et la noix ont un pouvoir réactionnel conjonctival important. La prévalence de la conjonctivite avec un score d'Abelson ≥ 5 est respectivement de 36,4 et 50% des patients réalisant un TPO. La prévalence atteint même 54,5% pour l'œuf lorsque nous prenons en compte l'ensemble des conjonctivites quelle que soit leur intensité.

La conjonctivite à l'arachide est quant à elle fréquente de par la grande prévalence de l'allergie alimentaire à l'arachide (25) (31,46% de nos TPO).

Pour nos 19 patients faisant une conjonctivite significative le score d'Abelson moyen est chiffré à 7,1, tandis que celui-ci diminue à une valeur de 5,18 pour l'ensemble de nos conjonctivites quelle que soit leur intensité.

Cette réaction conjonctivale reste modérée au vu du score d'Abelson Chambers et Smith qui se mesure sur 13 points.

La discordance entre le nombre de conjonctivites observées lors des TPO et celui rapporté par les patients lors de l'interrogatoire peut s'expliquer sous 2 angles :

- La minimisation de la conjonctivite au sein d'un tableau clinique bruyant lors d'une ingestion massive d'un aliment en toute ignorance de l'existence d'une allergie ou de la présence de l'allergène dans le repas. Le patient garde en mémoire les réactions angoissantes plus ou moins graves telles que l'œdème de Quincke, le choc anaphylactique et l'angio-œdème facial. Il peut aussi exister une ambiguïté lorsque la conjonctivite est décrite par le patient comme un « gonflement du visage » comme un angio-œdème facial.
- L'attention particulière du médecin allergologue pour le moindre symptôme dans le cadre de la recherche d'un seuil de sensibilité, permet une plus grande discrimination envers des symptômes mineurs. Les doses sont minimales et progressives, ce qui permet aux organes les plus sensibles de réagir précocement et d'avoir une analyse sémiologique chronologique lors de la réaction allergique.

4.2 Eléments prédictifs

L'objectif secondaire de notre étude est de rechercher les éléments cliniques et/ou paracliniques pouvant prédire la survenue d'une conjonctivite lors d'une réintroduction orale d'un allergène alimentaire.

- **Prick-test**

Dans notre étude le lien est vérifié de manière significative entre la sensibilité cutanée à l'allergène et la survenue d'une conjonctivite lors des TPO. Les patients faisant une conjonctivite ont un résultat du prick-test plus important que les témoins sans conjonctivite.

Cette concordance s'explique par l'homologie qui unit le tissu cutané et le tissu muqueux.

Le résultat du prick-test est l'élément prédictif le plus important dans notre étude.

- **Taux des IgE spécifiques**

Le lien entre la survenue d'une conjonctivite d'allure allergique et le taux d'IgE spécifiques est inversé par rapport à celui qui unit la conjonctivite au prick-test. Les patients faisant une conjonctivite ont un taux d'anticorps plus bas que les patients allergiques sans conjonctivite.

Le taux d'IgE spécifiques n'est pas un élément pertinent car ce sont des IgE circulants qui ne reflètent pas de l'état des mastocytes (notamment conjonctivaux) comportant des IgE de surface.

- **Autres éléments**

Nos calculs statistiques n'ont pas retenu de lien significatif entre la survenue d'une conjonctivite durant les TPO et la présence d'une conjonctivite lors de la réaction initiale ou l'existence d'une sensibilité aux pneumallergènes dans le bilan complémentaire. Ces 2 éléments ne sont donc pas pertinents.

4.3 Pourquoi une atteinte conjonctivale

A première vue, il est surprenant d'observer une réaction conjonctivale devant une allergie digestive. Nous tachons ici, de comprendre le mécanisme expliquant cette réaction conjonctivale isolée ou non lors de l'ingestion d'un allergène alimentaire.

Nous avons vu les principes immunologiques et physiopathologiques de l'allergie. Ce sont des phénomènes systémiques affectant les cellules de l'immunité (cellules présentatrices de l'antigène, lymphocytes T et B, mastocytes, éosinophiles) et par conséquent l'ensemble de l'organisme. Ces cellules se trouvent également au niveau de la conjonctive.

- **Tissu lymphoïde associé aux muqueuses**

Au niveau des intestins, les cellules immunitaires (lymphocytes T, B et plasmocytes) sont présentes au sein de l'épithélium et du tissu conjonctif muqueux et sous muqueux comprenant des follicules lymphoïdes. Cet ensemble constitue le tissu lymphoïde associé aux intestins (GALT) (133) faisant partie de la famille des tissus associés aux muqueuses (MALT).

Ce tissu contient des plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines IgA (134) qui vont avoir un rôle dans la tolérance orale (135) aux antigènes alimentaires par un phénomène d'exclusion. Ces IgA forment avec le mucus une barrière immunologique en plus de la barrière épithéliale, qui va diminuer la charge antigénique atteignant le GALT (136).

La seconde barrière est l'épithélium muqueux du tube digestif. Cet épithélium peut être franchi de 2 façons:

- par l'intermédiaire des cellules dendritiques dont les expansions vont traverser l'espace intercellulaire et les « tights junctions » pour venir interagir directement avec l'antigène dans la lumière du tube digestif (137).
- par l'intermédiaire des cellules villeuses « microfolds » M présentes au sein de l'épithélium muqueux digestif et permettant un passage transcellulaire des antigènes vers l'espace sous muqueux. Ces cellules font le lien entre les follicules lymphoïdes des plaques de Peyer et l'épithélium muqueux. L'antigène est donc secondairement mis en contact avec les cellules dendritiques des plaques de Peyer du GALT (138) (139).

Le passage de l'état de tolérance immunitaire à l'état d'allergie à un antigène est complexe et encore mal compris.

Le tissu lymphoïde associé à la conjonctive (CALT) (140) est histologiquement très proche du GALT et du tissu lymphoïde associé aux bronches (BALT), elle contient les mêmes lignées

lymphocytaires T et B sécrétrices d'immunoglobulines (141). Le CALT fait parti du tissu lymphoïde associé à l'œil (EALT), qui comprend également le tissu lymphoïde associé aux voies lacrymales (LDALT).

Les différents organes contenant du MALT sont liés par le réseau lymphatique au tissu lymphoïde central. Les lymphocytes spécifiques immunisés contre un antigène peuvent se retrouver dans des follicules lymphoïdes à distance de la zone de contact (142). Différentes études ont montré qu'il existe une sécrétion d'IgA et d'IgG spécifiques dans certains organes à distance du site de sensibilisation et ce grâce au réseau lymphoïde (143) (144).

La conjonctive comporte un tissu lymphoïde proche de celui du tube digestif, avec des cellules inflammatoires capables de déclencher une réaction immunitaire (lymphocytes, mastocytes, cellules dendritiques) (142) (145). Nous pouvons en déduire qu'elle peut également réagir à la présence d'un allergène alimentaire circulant dans le sang. La dégranulation des mastocytes conjonctivaux avec la libération d'histamine est responsable du chémosis, de la rougeur, du larmolement et du prurit oculaire.

- **Sensibilisation conjonctivale**

Nous savons qu'il existe des phénomènes de croisement entre différents allergènes respiratoires et alimentaires. Le croisement entre un allergène du bouleau (Bet v1) et certains allergènes alimentaires est déjà connu (146) (147). Ce phénomène de croisement est lié aux homologues conformationnelles de leur épitope.

Ce principe nous suggère l'existence d'un lien possible entre la sensibilité aux pneumallergènes et la conjonctivite d'allure allergique liée aux aliments. Deux voies sont possibles :

- La sensibilisation conjonctivale à un pneumallergène en association à une allergie alimentaire préexistante. La réaction conjonctivale en présence de l'allergène alimentaire circulant dans le sang serait expliquée par l'existence d'homologies entre son épitope et celui du pneumallergène.
- La sensibilisation primaire de la conjonctive entraînant une sensibilisation alimentaire au niveau du tube digestif grâce à la synthèse d'IgE initialement dirigées contre un pneumallergène mais ayant une affinité importante pour un antigène alimentaire.

Dans notre étude nous ne trouvons pas de lien statistique entre l'existence d'une sensibilité aux pneumallergènes et la présence d'une conjonctivite en lien avec un aliment. La sensibilisation par voie digestive uniquement expliquée par le MALT et sans association à une sensibilisation aux pneumallergènes permet de comprendre cette indépendance statistique.

Nous proposons donc une voie de sensibilisation conjonctivale indépendante de la voie digestive et pouvant concerner une partie de la population. La sensibilisation par voie conjonctivale fut l'objet de quelques études sur des modèles animaux dans les années 1980. La mise en place d'une immunité générale induite par voie conjonctivale et/ou intra vitréenne est décrite chez le cochon d'Inde (148) (149), la brebis (150) et la chèvre (151) (pour ces 2 dernières un vaccin conjonctival contre la brucellose est proposé). Il faut toutefois rester prudent quant à l'interprétation de ces résultats qui ne concernent pas la voie IgE-médiée spécifique de l'allergie.

En ce qui concerne l'être humain, le cas d'une japonaise de 28 ans rapporté récemment, décrit une sensibilisation conjonctivale par l'hydrolysate de blé contenu dans du savon (152). La patiente sans antécédent allergique développe une conjonctivite réactionnelle au savon et par la suite une sensibilisation générale : prick-test et dosage d'anticorps spécifiques à l'hydrolysate de blé.

4.4 Perspectives

Plusieurs questions peuvent être soulevées.

- **Siège conjonctival de l'allergie**

La première interrogation est la présence d'une réaction conjonctivale chez une partie de nos patients seulement, avec pour seul facteur de risque une sensibilité cutanée au prick-test plus importante.

Rappelons que la conjonctivite allergique est une réaction immédiate de type I (IgE-médiée) et qu'elle fait intervenir les mastocytes libérateurs d'histamine. La réaction conjonctivale est dépendante de la population de mastocytes présents au sein de la conjonctive. Leur importance au cours de la réaction allergique immédiate est bien décrite (153) (154).

L'empreinte conjonctivale permet l'étude de la surface oculaire. Nous savons que celle-ci est remaniée lors des phénomènes inflammatoires et notamment allergique. Ces remaniements sont décrits comme l'expression par les cellules épithéliales de marqueurs membranaires de l'inflammation (155), ainsi que l'apparition de polynucléaires éosinophiles intra-épithéliaux ou libres (156).

Cette technique ne permet malheureusement pas d'obtenir des mastocytes qui se trouvent sous l'épithélium (157). Un grattage conjonctival par brosse (158) ou une biopsie conjonctivale s'impose pour les obtenir.

La problématique est le nombre probablement insuffisant de mastocytes escomptés et la complexité technique pour spécifier ces mastocytes à un allergène donné.

- **Analyse des larmes**

Avec les moyens actuels, nous pouvons doser différentes protéines dans les larmes et notamment les marqueurs de l'allergie.

Le dosage d'IgE totales et spécifiques présentes dans les larmes est décrit. Les IgE spécifiques dosées sont le plus souvent des pneumallergènes (159) (160) tandis que les trophallergènes lacrymaux font rarement l'objet d'études (118).

La corrélation entre le taux d'IgE totales lacrymales et la survenue d'une conjonctivite est établie (161) (162) (163), ce qui nous laisse penser qu'un tel dosage d'IgE spécifiques lacrymales à un allergène alimentaire pourrait être un élément prédictif de la survenue d'une conjonctive lors d'une allergie alimentaire.

Cette technique est toutefois limitée par le larmolement provoqué par l'examen lui-même (contact entre la conjonctive et le matériel de prélèvement) et la dilution des IgE spécifiques qu'elle peut entraîner.

Le dosage des produits de dégranulation tels que l'histamine (164) (165) et la tryptase (166) prouvent la réaction allergique conjonctivale mais n'apportent pas d'information pertinente supplémentaire dans un contexte clinique évident.

4.5 Limites de l'étude

Une des limites de notre étude est l'absence d'examen en lampe à fente permettant l'observation des follicules conjonctivaux avant et pendant la réaction allergique. Ces follicules rappelons le, sont le reflet macroscopique du CALT. Nous aurions pu évaluer leur aspect clinique et leur lien avec la survenue d'une conjonctivite lors de l'allergie alimentaire.

L'allergie est caractérisée par la récurrence des symptômes cliniques lors des expositions au même allergène. Nous sommes ici en présence de patients réalisant un TPO à l'allergène alimentaire pour la première fois. L'absence de TPO ultérieurs responsables de la même réaction conjonctivale nous suggère beaucoup de prudence quant au terme de conjonctivite allergique à l'aliment en question.

5. Conclusion :

Le tableau de conjonctivite allergique lors d'une réintroduction d'un allergène alimentaire fait pour la première fois l'objet d'une étude prospective lui apportant une définition épidémiologique et clinique. Elle est peu fréquente (23,17% de nos patients allergiques alimentaires). Cette conjonctivite est liée dans 89,47% des cas à 6 aliments (arachide, œuf, noix de cajou, noix, noisette, pistache) et serait corrélée à la sensibilité cutanée. Le caractère allergique de cette conjonctivite ne tient qu'au fait qu'elle soit récurrente lors d'une exposition au même allergène alimentaire. Le MALT regroupant le CALT et le GALT expliquerait le lien qui existe entre la conjonctivite et l'allergie alimentaire, par contre les voies de sensibilisation digestive et conjonctivale doivent encore être étudiées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belosouva EG, Car NG, Peat JK. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child*. janv 2001;84(1):20-3.
2. Von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet*. 21 mars 1998;351(9106):862-6.
3. Verlato G, Corsico A, Villani S, Cerveri I, Migliore E, Accordini S, et al. Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2003;111(6):1232-8.
4. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med*. 23 nov 2006;355(21):2226-35.
5. Takizawa H. Impact of air pollution on allergic diseases. *Korean J Intern Med*. sept 2011;26(3):262-73.
6. Wickman M, Lilja G. Today, one child in four has an ongoing allergic disease in Europe. What will the situation be tomorrow? *Allergy*. juill 2003;58(7):570-1.
7. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 26 août 2006;368(9537):733-43.
8. Geraldini M, Chong Neto HJ, Riedi CA, Rosário NA. Epidemiology of ocular allergy and co-morbidities in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2013 Jul-Aug;89(4):354-60.
9. Aït-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J; ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009 Jan;64(1):123-48.
10. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2001;108(1):133-40.
11. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study. *Allergy*. mars 2004;59(3):338-45.
12. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Høst A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. nov 2005;16(7):567-73.
13. Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol*. oct 2005;116(4):884-92.

14. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. août 2006;17(5):356-63.
15. Hansen TE, Evjenth B, Holt J. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985-2008. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. janv 2013;102(1):47-52.
16. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Fujii T, et al. Changing prevalence and severity of childhood allergic diseases in kyoto, Japan, from 1996 to 2006. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. déc 2009;58(4):543-8.
17. Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol*. oct 2010;126(4):778-83.e6.
18. Brunekreef B, Von Mutius E, Wong G, Odhiambo J, García-Marcos L, Foliaki S, et al. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema. *Epidemiol Camb Mass*. sept 2012;23(5):742-50.
19. Brunekreef B, Von Mutius E, Wong GK, Odhiambo JA, Clayton TO, ISAAC Phase Three Study Group. Early life exposure to farm animals and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: an ISAAC Phase Three Study. *Int J Epidemiol*. juin 2012;41(3):753-61.
20. Monzón S, Lombardero M, Pérez-Camo I, Sáenz D, Lasanta J. Allergic rhinoconjunctivitis after ingestion of boiled rice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):487-8.
21. Ortega Cisneros M, Vidales Díaz MA, del Río Navarro BE, Sienna Monge JJ. [Cutaneous reactivity to foods among patients with allergic rhinoconjunctivitis]. *Rev Alerg Mex Tecamachalco Puebla Mex* 1993. déc 1997;44(6):153-7.
22. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2007;120(3):638-46.
23. Sampson HA. Immunologically mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. *Ann Allergy*. mars 1988;60(3):262-9.
24. Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet*. 7 mai 1994;343(8906):1127-30.
25. Moneret-Vautrin, Kanny G, Morisset M. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. In: *Abrégés de médecine*. Paris: Ed Masson; 2006. p. 155.
26. DeFranco AL, Locksley RM, Robertson M. Immunity: The immune response in infectious and inflammatory disease. New science press; 2007.

27. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. sept 2001;56(9):813-24.
28. Gell PGH, Coombs RRA. *Clinical aspects of immunology*,. Oxford: Blackwell; 1963.
29. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 21 oct 2003;139(8):683-93.
30. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med*. 1 avr 1994;179(4):1109-18.
31. Romani N, Koide S, Crowley M, Witmer-Pack M, Livingstone AM, Fathman CG, et al. Presentation of exogenous protein antigens by dendritic cells to T cell clones. Intact protein is presented best by immature, epidermal Langerhans cells. *J Exp Med*. 1 mars 1989;169(3):1169-78.
32. Aiba S, Katz SI. The ability of cultured Langerhans cells to process and present protein antigens is MHC-dependent. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 avr 1991;146(8):2479-87.
33. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 19 mars 1998;392(6673):245-52.
34. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). *Annu Rev Immunol*. 2010;28:445-89.
35. Lee GR. Transcriptional regulation of T helper type 2 differentiation. *Immunology*. avr 2014;141(4):498-505.
36. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*. 1 sept 2008;112(5):1557-69.
37. Voehringer D. Basophil modulation by cytokine instruction. *Eur J Immunol*. oct 2012;42(10):2544-50.
38. Bhattacharjee A, Shukla M, Yakubenko VP, Mulya A, Kundu S, Cathcart MK. IL-4 and IL-13 employ discrete signaling pathways for target gene expression in alternatively activated monocytes/macrophages. *Free Radic Biol Med*. janv 2013;54:1-16.
39. Stout BA, Bates ME, Liu LY, Farrington NN, Bertics PJ. IL-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activate STAT3 and STAT5 and promote Pim-1 and cyclin D3 protein expression in human eosinophils. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 nov 2004;173(10):6409-17.
40. Kolls JK. CD4(+) T-cell subsets and host defense in the lung. *Immunol Rev*. mars 2013;252(1):156-63.

41. Sibilano R, Frossi B, Pucillo CE. Mast cell activation: A complex interplay of positive and negative signaling pathways. *Eur J Immunol.* 27 juill 2014;
42. Rivera J, Gilfillan AM. Molecular regulation of mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2006;117(6):1214-25; quiz 1226.
43. Vitte J, Claver J, Blank U. La dégranulation mastocytaire : état des connaissances. *Rev Fr Allergol.* juin 2012;52(4):340-4.
44. Lundequist A, Pejler G. Biological implications of preformed mast cell mediators. *Cell Mol Life Sci CMLS.* mars 2011;68(6):965-75.
45. Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol.* févr 2005;6(2):135-42.
46. Arock M. Similitudes et différences entre les mastocytes et le polynucléaire basophile. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* janv 2004;44(1):23-36.
47. Ochensberger B, Daepp GC, Rihs S, Dahinden CA. Human blood basophils produce interleukin-13 in response to IgE-receptor-dependent and -independent activation. *Blood.* 15 oct 1996;88(8):3028-37.
48. Sallusto F, Lanzavecchia A, Mackay CR. Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses. *Immunol Today.* déc 1998;19(12):568-74.
49. Neote K, DiGregorio D, Mak JY, Horuk R, Schall TJ. Molecular cloning, functional expression, and signaling characteristics of a C-C chemokine receptor. *Cell.* 12 févr 1993;72(3):415-25.
50. Uguccioni M, Loetscher P, Forssmann U, Dewald B, Li H, Lima SH, et al. Monocyte chemotactic protein 4 (MCP-4), a novel structural and functional analogue of MCP-3 and eotaxin. *J Exp Med.* 1 mai 1996;183(5):2379-84.
51. Ponvert C, Jacquier J-P. Mécanismes de la réaction allergique du type immédiat : les connaissances indispensables. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* sept 2003;43(5):327-9.
52. Jamet A, Botturi K, Diquet B, Mollimard M. Histamine : le rôle du médiateur. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* sept 2006;46(5):474-9.
53. Nguyen T, Shapiro DA, George SR, Setola V, Lee DK, Cheng R, et al. Discovery of a novel member of the histamine receptor family. *Mol Pharmacol.* mars 2001;59(3):427-33.
54. Boyce JA. Mast cells and eicosanoid mediators: a system of reciprocal paracrine and autocrine regulation. *Immunol Rev.* juin 2007;217:168-85.
55. Grimfeld A., Just J. Les antileucotriènes. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, 2002 ; 42 : 50-6.
56. Luna-Gomes T, Bozza PT, Bandeira-Melo C. Eosinophil recruitment and activation: the role of lipid mediators. *Front Pharmacol.* 2013;4:27.

57. Oguma T, Asano K, Ishizaka A. Role of prostaglandin D(2) and its receptors in the pathophysiology of asthma. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.* déc 2008;57(4):307-12.
58. Vitte J, Bienvenu F. Allergènes moléculaires. *EMC - Biol Médicale.* sept 2012;7(3):1-8.
59. Base de données AllFam. www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam.
60. Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2008;121(4):847-52.e7.
61. Jenkins JA, Breiteneder H, Mills ENC. Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2007;120(6):1399-405.
62. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology.* mai 1987;11(5):445-62.
63. White WL, Ferry JA, Harris NL, Grove AS. Ocular adnexal lymphoma. A clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmology.* déc 1995;102(12):1994-2006.
64. Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy.* nov 2012;67(11):1327-37.
65. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2000;106(6):1019-32.
66. Kosrirukvongs P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Bunnag C. Allergic conjunctivitis. *Asian Pac J Allergy Immunol Launched Allergy Immunol Soc Thail.* déc 2001;19(4):237-44.
67. Leonardi A. Pathophysiology of allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 1999;(228):21-3.
68. Stahl JL, Barney NP. Ocular allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* oct 2004;4(5):455-9.
69. Akova YA, Rodriguez A, Foster CS. Atopic keratoconjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 1994;2(3):125-44.
70. Foster CS, Rice BA, Dutt JE. Immunopathology of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology.* août 1991;98(8):1190-6.
71. Leonardi A, Busca F, Motterle L, Cavarzeran F, Fregona IA, Plebani M, et al. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol Scand.* juin 2006;84(3):406-10.

72. Buckley RJ. Allergic eye disease--a clinical challenge. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol. déc 1998;28 Suppl 6:39-43.
73. Creuzot-Garcher C. [Different clinical forms of conjunctival allergy]. J Fr Ophtalmol. mars 2007;30(3):288-91.
74. Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term followup. Ophthalmology. juin 2000;107(6):1157-63.
75. Bloch-Michel E, Vérin P, Dibie A. [Observatoire des Allergies Oculaires. National epidemiological survey of chronic (perennial) allergic conjunctivitis and/or keratoconjunctivitis seen in ophthalmology]. Allerg Immunol (Leipz). sept 1996;28(7):234-41.
76. Trocmé SD, Kephart GM, Bourne WM, Buckley RJ, Gleich GJ. Eosinophil granule major basic protein deposition in corneal ulcers associated with vernal keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol. 15 mai 1993;115(5):640-3.
77. Hogan MJ. Atopic keratoconjunctivitis. Trans Am Ophthalmol Soc. 1952;50:265-81.
78. Tuft SJ, Kemeny DM, Dart JK, Buckley RJ. Clinical features of atopic keratoconjunctivitis. Ophthalmology. févr 1991;98(2):150-8.
79. Foster CS, Calonge M. Atopic keratoconjunctivitis. Ophthalmology. août 1990;97(8):992-1000.
80. Jaffuel D, Demoly P, Bousquet J. Les allergies alimentaires. Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin., 2001 ; 41 : 169-86.
81. Bahna SL. Clinical expressions of food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. juin 2003;90(6 Suppl 3):41-4.
82. Sicherer SH. Manifestations of food allergy: evaluation and management. Am Fam Physician. 15 janv 1999;59(2):415-24, 429-30.
83. Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, et al. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. Dtsch Arztebl Int. 23 mai 2014;111(21):367-75.
84. Boden SR, Wesley Burks A. Anaphylaxis: a history with emphasis on food allergy. Immunol Rev. juill 2011;242(1):247-57.
85. Werfel T. Skin manifestations in food allergy. Allergy. 2001;56 Suppl 67:98-101.
86. Sampson HA. Mechanisms in adverse reactions to food. The skin. Allergy. 1995;50(20 Suppl):46-51.
87. Carr TF, Saltoun CA. Chapter 21: Urticaria and angioedema. Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc. juin 2012;33 Suppl 1:S70-2.

88. Rancé F, Dutau G. [Asthma and food allergy: report of 163 pediatric cases]. Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie. août 2002;9 Suppl 3:402s - 407s.
89. Rancé F, Micheau P, Marchac V, Scheinmann P. [Food allergy and asthma in children]. Rev Pneumol Clin. avr 2003;59(2 Pt 1):109-13.
90. James JM. Respiratory manifestations of food allergy. Pediatrics. juin 2003;111(6 Pt 3):1625-30.
91. Walker-Smith JA, Ford RP, Phillips AD. The spectrum of gastrointestinal allergies to food. Ann Allergy. déc 1984;53(6 Pt 2):629-36.
92. Assa'ad AH. Gastrointestinal food allergy and intolerance. Pediatr Ann. oct 2006;35(10):718-26.
93. Kremser M. [Food allergies--oropharyngeal reactions]. Wien Med Wochenschr 1946. 15 avr 1989;139(6-7):135-9.
94. Sheffer AL. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. mai 1988;81(5 Pt 2):1048-50.
95. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. Ann Allergy. déc 1988;61(6 Pt 2):47-52.
96. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. Clin Allergy. janv 1987;17(1):33-42.
97. Nybom H, Cervin-Hoberg C, Andersson M. Oral challenges with four apple cultivars result in significant differences in oral allergy symptoms. Int Arch Allergy Immunol. 2013;161(3):258-64.
98. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 1993;48(14 Suppl):48-82.
99. Mangi RJ. Allergy skin tests. An overview. Otolaryngol Clin North Am. nov 1985;18(4):719-23.
100. Crobach MJ, Hermans J, Kaptein AA, Ridderikhoff J, Petri H, Mulder JD. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. Scand J Prim Health Care. mars 1998;16(1):30-6.
101. Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. Allergy. oct 1997;52(10):1031-5.
102. Sampson HA. Comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. nov 1988;82(5 Pt 1):718-26.

103. Vohlonen I, Terho EO, Koivikko A, Vanto T, Holmén A, Heinonen OP. Reproducibility of the skin prick test. *Allergy*. nov 1989;44(8):525-31.
104. Pagani M, Antico A, Cilia M, Calabrò D, Poto S, Pecora S, et al. Comparison of different diagnostic products for skin prick testing. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. févr 2009;41(1):23-31.
105. Pepys J, Roth A, Carroll KB. RAST, skin and nasal tests and the history in grass pollen allergy. *Clin Allergy*. déc 1975;5(4):431-42.
106. Ewan PW, Coote D. Evaluation of a capsulated hydrophilic carrier polymer (the ImmunoCAP) for measurement of specific IgE antibodies. *Allergy*. janv 1990;45(1):22-9.
107. Alonso R, Botey J, Pena JM, Eseverri JL, Marín A, Ras RM. Specific IgE determination using the CAP system: comparative evaluation with RAST. *J Investig Allergol Clin Immunol*. juin 1995;5(3):156-60.
108. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2001;107(5):891-6.
109. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. oct 1997;100(4):444-51.
110. Mortemousque B. Les tests de provocation conjonctivaux. *J Fr. Ophtalmol*. 2007 ; 30, 3, 300-305.
111. García Robaina JC, Sánchez Machín I, Fernández-Caldas E, Iraola Calvo V, Vázquez Moncholi C, Bonnet Moreno C, 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*. juill 2003;131(3):182-8.
112. Riechelmann H, Eppe B, Gropper G. Comparison of conjunctival and nasal provocation test in allergic rhinitis to house dust mite. *Int Arch Allergy Immunol*. janv 2003;130(1):51-9.
113. Anantasit N, Vilaiyuk S, Kamchaisatian W, Supakornthanasarn W, Sasisakulporn C, Teawsomboonkit W, et al. Comparison of conjunctival and nasal provocation tests in allergic rhinitis children with *Dermatophagoides pteronyssinus* sensitization. *Asian Pac J Allergy Immunol Launched Allergy Immunol Soc Thail*. sept 2013;31(3):227-32.
114. Mortemousque B, Fauquert J.L, Chiambaretta F, Demoly P, Helleboid L, Creuzot-Garcher C, Brémond-Gignac D. *J Fr. Ophtal*.
115. Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol*. janv 1990;108(1):84-8.
116. Didierlaurent A, Bloch-Michel E, Couret MN, Susini de Luca H. Tear IgE detected by a new method: Stallerdiag-IgE. *Ocul Immunol Inflamm*. 1994;2(2):93-9.

117. Aalders-Deenstra V, Kok PT, Bruynzeel PL. Measurement of total IgE antibody levels in lacrimal fluid of patients suffering from atopic and non-atopic eye disorders. Evidence for local IgE production in atopic eye disorders? *Br J Ophthalmol.* mai 1985;69(5):380-4.
118. Mimura T, Yamagami S, Noma H, Kamei Y, Goto M, Kondo A, et al. Specific IgE for wheat in tear fluid of patients with allergic conjunctivitis. *Cutan Ocul Toxicol.* 31 mars 2014;
119. Mimura T, Yamagami S, Kamei Y, Goto M, Matsubara M. Specific IgE in tear fluid and features of allergic conjunctivitis. *Curr Eye Res.* sept 2013;38(9):917-25.
120. Batellier L, Moens C, Poilane C, Mavie C, Goldschmidt P, Chaumeil C. Le dosage des IgE totales dans les larmes par la technique ultrasensible « 0-100 » sur l'Immunocap®100 (Phadia) et son intérêt dans le diagnostic étiologique des atteintes allergiques de la surface oculaire. *Immuno-Anal Biol Spéc.* avr 2008;23(2):89-94.
121. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol.* déc 1977;84(6):798-801.
122. Thatcher RW, Darougar S, Jones BR. Conjunctival impression cytology. *Arch Ophthalmol.* avr 1977;95(4):678-81.
123. Nelson JD. Impression cytology. *Cornea.* 1988;7(1):71-81.
124. Grene RB, Lankston P. Cartography of impression cytology. *Cornea.* oct 1990;9(4):275-8.
125. Brignole F, Pisella PJ, Goldschmidt 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.* mai 2000;41(6):1356-63.
126. Baudouin C, Liang H, Bremond-Gignac D, Hamard P, Hreic R, Creuzot-Garcher C, 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.* sept 2005;116(3):614-9.
127. Baudouin C, Brignole F, Becquet F, Pisella PJ, Goguel A. Flow cytometry in impression cytology specimens. A new method for evaluation of conjunctival inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* juin 1997;38(7):1458-64.
128. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* juill 2004;59(7):690-7.
129. Villard-Truc F, Gomez S-A, Deschildre A, Rancé F. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment? Sélection des patients. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* oct 2006;46(6):610-24.
130. Santos C, Deschildre A, Paty E, Couderc L, Marguet C, Rancé F. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Réalisation,. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* nov 2006;46(7):659-69.

131. Høst A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy*. juill 2003;58(7):559-69.
132. Delebarre Sauvage C, Vilain A-C. Où et comment induire la tolérance chez l'enfant allergique alimentaire à l'arachide ? *Rev Fr Allergol*. avr 2014;54(3):188-91.
133. Pár A. Gastrointestinal tract as a part of immune defence. *Acta Physiol Hung*. 2000;87(4):291-304.
134. Suzuki K, Kawamoto S, Maruya M, Fagarasan S. GALT: organization and dynamics leading to IgA synthesis. *Adv Immunol*. 2010;107:153-85.
135. Rol N, Favre L, Benyacoub J, Corthésy B. The role of secretory immunoglobulin A in the natural sensing of commensal bacteria by mouse Peyer's patch dendritic cells. *J Biol Chem*. 16 nov 2012;287(47):40074-82.
136. Nancey S, Moussata D, Roman S, Andre F, Bouvier M, Claudel S, et al. [Food and digestive allergies in adults]. *Gastroentérologie Clin Biol*. mars 2005;29(3):255-65.
137. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*. avr 2001;2(4):361-7.
138. Man AL, Prieto-Garcia ME, Nicoletti C. Improving M cell mediated transport across mucosal barriers: do certain bacteria hold the keys? *Immunology*. sept 2004;113(1):15-22.
139. Ivanov II, Diehl GE, Littman DR. Lymphoid tissue inducer cells in intestinal immunity. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;308:59-82.
140. Knop N, Knop E. Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. mai 2000;41(6):1270-9.
141. Wotherspoon AC, Hardman-Lea S, Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the human conjunctiva. *J Pathol*. sept 1994;174(1):33-7.
142. Knop E, Knop N. The role of eye-associated lymphoid tissue in corneal immune protection. *J Anat*. mars 2005;206(3):271-85.
143. McDermott MR, Bienenstock J. Evidence for a common mucosal immunologic system. I. Migration of B immunoblasts into intestinal, respiratory, and genital tissues. *J Immunol Baltim Md* 1950. mai 1979;122(5):1892-8.
144. Burns CA, Ebersole JL, Allansmith MR. Immunoglobulin A antibody levels in human tears, saliva, and serum. *Infect Immun*. juin 1982;36(3):1019-22.
145. Steven P, Gebert A. Conjunctiva-associated lymphoid tissue - current knowledge, animal models and experimental prospects. *Ophthalmic Res*. 2009;42(1):2-8.
146. Ebner C, Birkner T, Valenta R, Rumpold H, Breitenbach M, Scheiner O, et al. Common epitopes of birch pollen and apples--studies by western and northern blot. *J Allergy Clin Immunol*. oct 1991;88(4):588-94.

147. Vanek-Krebitz M, Hoffmann-Sommergruber K, Laimer da Camara Machado M, Susani M, Ebner C, Kraft D, et al. Cloning and sequencing of Mal d 1, the major allergen from apple (*Malus domestica*), and its immunological relationship to Bet v 1, the major birch pollen allergen. *Biochem Biophys Res Commun.* 14 sept 1995;214(2):538-51.
148. Hall JM, Pribnow JF. Ocular immunization of guinea pigs. *Curr Eye Res.* juin 1987;6(6):817-24.
149. Lundberg L, Bertelsen C, Zavaro A, Samra Z, Sompolinsky D. Experimental allergic conjunctivitis in inbred guinea pig strains with high respectively low bronchial allergic reactivity. *Allergy.* mai 1987;42(4):262-71.
150. Fensterbank R, Pardon P, Marly J. Vaccination of ewes by a single conjunctival administration of *Brucella melitensis* Rev. 1 vaccine. *Ann Rech Vét Ann Vet Res.* 1985;16(4):351-6.
151. Fensterbank R, Verger JM, Grayon M. Conjunctival vaccination of young goats with *Brucella melitensis* strain Rev 1. *Ann Rech Vét Ann Vet Res.* 1987;18(4):397-403.
152. Mimura T, Noma H, Yamagami S. Conjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(2):140-1.
153. Miyazaki D, Tominaga T, Yakura K, Kuo C-H, Komatsu N, Inoue Y, et al. Conjunctival mast cell as a mediator of eosinophilic response in ocular allergy. *Mol Vis.* 2008;14:1525-32.
154. Fukuda K, Ohbayashi M, Morohoshi K, Zhang L, Liu F-T, Ono SJ. Critical role of IgE-dependent mast cell activation in a murine model of allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2009;124(4):827-33.e2.
155. Baudouin C, Haouat N, Brignole F, Bayle J, Gastaud P. Immunopathological findings in conjunctival cells using immunofluorescence staining of impression cytology specimens. *Br J Ophthalmol.* sept 1992;76(9):545-9.
156. Sapçi T, Gürdal C, Onmuş H, Gökdemir O, Ozkurt Y, Sengör T, et al. Diagnostic significance of impression cytology in allergic rhinoconjunctivitis. *Am J Rhinol.* févr 1999;13(1):31-5.
157. Anderson DF, MacLeod JD, Baddeley SM, Bacon AS, McGill JI, Holgate ST, et al. Seasonal allergic conjunctivitis is accompanied by increased mast cell numbers in the absence of leucocyte infiltration. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* sept 1997;27(9):1060-6.
158. Tsubota K, Takamura E, Hasegawa T, Kobayashi T. Detection by brush cytology of mast cells and eosinophils in allergic and vernal conjunctivitis. *Cornea.* nov 1991;10(6):525-31.
159. Ono T, Kawamura M, Arao S, Sahashi N, Nariuchi H. Quantitative analysis of antigen specific IgE in tears in comparison to serum samples. *Asian Pac J Allergy Immunol Launched Allergy Immunol Soc Thail.* sept 2005;23(2-3):93-100.
160. Hoffmann-Sommergruber K, Ferreira ED, Ebner C, Barisani T, Korninger L, Kraft D, et al. Detection of allergen-specific IgE in tears of grass pollen-allergic patients with allergic

rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol. janv 1996;26(1):79-87.

161. Mimura T, Usui T, Yamagami S, Miyai T, Amano S. Relation between total tear IgE and severity of acute seasonal allergic conjunctivitis. Curr Eye Res. oct 2012;37(10):864-70.
162. Mimura T, Usui T, Mori M, Aixinjueluo W, Funatsu H, Noma H, et al. Immunochromatographic assay for measurement of total IgE in tears, nasal mucus, and saliva of patients with allergic rhinoconjunctivitis. J Asthma Off J Assoc Care Asthma. déc 2010;47(10):1153-60.
163. Nomura K, Takamura E. Tear IgE concentrations in allergic conjunctivitis. Eye Lond Engl. 1998;12 (Pt 2):296-8.
164. Venza I, Visalli M, Ceci G, Teti D. Quantitative determination of histamine in tears during conjunctivitis by a novel HPLC method. Ophthalmic Res. févr 2004;36(1):62-9.
165. Leonardi AA, Smith LM, Fregona IA, Salmaso M, Secchi AG. Tear histamine and histaminase during the early (EPR) and late (LPR) phases of the allergic reaction and the effects of lodoxamide. Eur J Ophthalmol. juin 1996;6(2):106-12.
166. Magrini L, Bonini S, Centofanti M, Schiavone M, Bonini S. Tear tryptase levels and allergic conjunctivitis. Allergy. août 1996;51(8):577-81.

Annexe

Annexe 1 : Feuille du protocole de TPO

Centre d'Allergologie et d'Éducation Thérapeutique

groupe Hospitalier
de l'Institut Catholique de Lille

Étiquette	IV :	Poids :	Test de Réintroduction ARACHIDE Simple Aveugle Le :
	- Site de pose : - Type de cathéter : - Heure de pose : - Protocole utilisé : - PDE-IDE :	Taille : T° :	

Symptômes initiaux :	IgE antérieures :
État général à l'entrée :	

Prise en charge PDE-IDE :						APU :	☐ IV enlevée	
Doses	Heure	Pouls	TA	DEP	SaO ₂	Réactions / Transmissions	Traitement	Dose cumulée
À l'arrivée								
T0	1 mg							1 mg
20mn	5 mg							6 mg
40mn	10 mg							16 mg
1H	50 mg							66 mg
1H20	100 mg							166 mg
1H40	200 mg							366 mg
2H	400 mg							766 mg
2H20	600 mg							1 366 mg
2H40	900 mg							2 266 mg
3H	1,5 g							3 766 mg
3H20	3 g							6 766 mg
3H40	5 g							11 766 mg

Mise à jour
27/03/14

GRADE :	Dose cumulée :	Protocole :
---------	----------------	-------------

AUTEUR : Nom : OMIDI

Prénom : Alexandre

Date de Soutenance : 31 octobre 2014

Titre de la Thèse : Conjonctivites d'allure allergique au cours de tests de provocation oraux alimentaires.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Allergie oculaire

DES + spécialité : DES d'Ophtalmologie

Mots-clés : conjonctivite allergique, allergie alimentaire, test de provocation oral alimentaire

Résumé :

Contexte : La conjonctivite allergique est un motif fréquent de consultation en ophtalmologie car elle touche 15 à 20% de la population générale. Les principales étiologies évoquées sont les pneumallergènes. Rares sont les études décrivant le lien entre les allergènes alimentaires et la survenue d'une conjonctivite. C'est la l'objectif principal de cette étude. L'objectif secondaire est la recherche de facteurs associés.

Méthode : Etude prospective monocentrique descriptive de la conjonctivite aiguë réactionnelle lors de tests de provocation oraux (TPO) à un allergène alimentaire chez un patient allergique à celui-ci, sur une période de 6 mois en 2013. L'histoire clinique, le bilan allergologique et les réactions cliniques lors des TPO étaient recueillis, tandis que la conjonctivite était mesurée selon le score d'Abelson Chambers et Smith.

Résultats : Quatre vingt deux patients réalisant 89 TPO ont été inclus dans l'étude. La conjonctivite d'allure allergique avec un score significatif ≥ 5 est survenue chez 23,17% de nos patients. L'arachide, l'œuf, la noix de cajou, la noisette, la noix et la pistache étaient responsables de 89,47% de ces conjonctivites. Les seuls éléments prédictifs retrouvés étaient la sensibilité cutanée avec un ratio du diamètre de la papule en regard de l'allergène sur celui du témoin histamine plus élevé (2.49 vs 1.71; p-value= 0.01) et un taux d'IgE spécifiques plus bas (7,10 kUa/l vs 17,55 kUa/l ; p-value= 0,015) pour le groupe avec conjonctivite par rapport au groupe sans conjonctivite. L'existence d'une sensibilité associée aux pneumallergènes n'était pas liée à la survenue d'une conjonctivite.

Conclusion : La conjonctivite liée aux allergènes alimentaires est peu fréquente. La preuve n'est apportée que par le caractère récurrent de ces conjonctivites lors de la consommation d'un même aliment. Cette conjonctivite s'explique par une sensibilité cutanéomuqueuse générale et la présence d'homologies histologiques (lymphoïde du MALT essentiellement) unissant la conjonctive et le tractus digestif.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean François ROULAND

Assesseurs : Monsieur le Professeur Benoit WALLAERT

Madame le Docteur Christine SAUVAGE

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE