

<ovh="net">

CONJONCTIVITES ALLERGIQUES ET IgE LACRYMALES TOTALES

PLAN

1- INTRODUCTION.....p.4

2-RAPPELS.....p.4

2.1- Anatomie de l'oeil.....p.5

**2.2- Particularités physiologiques et immunologiques
.....p.6**

2.3- L'appareil lacrymal.....	p.7
2.4- Allergies oculaires.....	p.10
<u>3- ETUDE.....</u>	p.12
3.1- Matériel.....	p.12
3.1.1- Questionnaire	
3.1.2- Technique “ <i>Stallerdiag-IgE°</i> ”	
3.2- Méthode.....	p.15
3.3- Résultats.....	p.15
3.3.1- Vrais positifs	
3.3.2- Faux positifs	
3.3.3- Vrais négatifs	
3.3.4- Faux négatifs	
3.3.5- IgE lacrymales et facteurs locorégionaux d'inflammation	
<u>4- DISCUSSION.....</u>	p.26
4.1- Représentativité	p.26
4.2- Oeil sec et IgE lacrymales.....	p.26
4.3- Les différents dosages des IgE lacrymales....	p.28
4.4- Inflammation et IgE lacrymales.....	p.30
4.5-Tests Cutanés positifs et IgE lacrymales.....	p.31
<u>5- CONCLUSION.....</u>	p.35
<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	p.36

1-INTRODUCTION

Les pathologies allergiques du globe oculaire et de ses annexes sont intéressantes par leur diversité tant clinique que physiopathologique. On distingue classiquement les pathologies intra-oculaires et les pathologies des annexes que sont les paupières, la cornée et la conjonctive.

Ce sont surtout sur ces dernières, les plus fréquentes, que nous nous pencherons dans cette étude.

Les consultations d'allergologie ophtalmique deviennent de plus en plus fréquentes étant donné l'augmentation croissante de la pollution atmosphérique et l'allergénicité supplémentaire qui en résulte. Il nous a semblé intéressant d'effectuer une étude pour corréler la présence d'IgE lacrymales avec les conjonctivites allergiques au moyen d'un test simple de dépistage: la méthode " *Stallerdiag-IgE* " (6) .

Au préalable, un rappel succinct des particularités immunitaires de l'oeil rendra plus évidentes les conclusions de cette étude.

Il faut noter dès à présent que la séparation en blépharite, kératite et conjonctivite n'est qu'artificielle, toutes ces annexes étant atteintes de façon constante mais à des degrés divers en raison des localisations préférentielles de certains allergènes (la paupière est par exemple souvent le siège d'hypersensibilité retardée). Nous parlerons donc très souvent de conjonctivite dans cette étude mais il nous faudra garder à l'esprit la présence associée d'une blépharite et d'une kératite quasi constantes.

2-RAPPELS(8)

Une conjonctivite aiguë se présente comme un oeil rouge, indolore, prurigineux, sans baisse d'acuité visuelle mais avec parfois une hypersécrétion séreuse ou muco-purulente.

Ses diagnostics différentiels sont l'hémorragie sous-conjonctivale et la sécheresse oculaire.

Ces diagnostics ne peuvent être formellement portés que par un médecin ophtalmologiste après un examen à la lampe à fente (biomicroscope), sans qu'il ait omis préalablement de retourner les paupières, de préciser la localisation de la rougeur et instillé une goutte de fluorescéine pour apprécier l'état de l'épithélium cornéen.

Les étiologies des conjonctivites sont nombreuses et parfois difficiles à préciser. C'est pour cela que la réalisation d'examen complémentaires permet un diagnostic puis un traitement adapté: il peut s'agir de la mise en culture des larmes, d'un frottis conjonctival, d'un raclage de la conjonctive, d'un examen virologique ou simplement cytologique afin de tenter d'approcher l'étiologie de cette inflammation aiguë.

2.1- Anatomie de l'oeil (8;17)

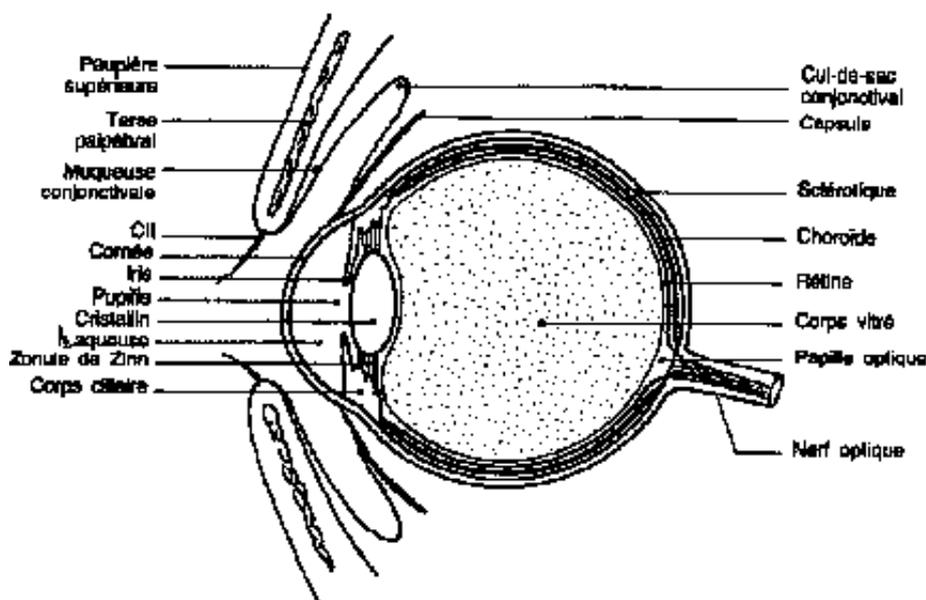


Schéma du globe oculaire d'après J.L DUFIER
dans « Allergie Oculaire chez l'enfant » p.391 dans J PAUPE et P SCHEINMANN -Allergologie Pédiatrique- Médecine-Sciences Flammarion 1994.

Les annexes de l'oeil constituent une cible privilégiée des réactions allergiques en raison de leur contact direct avec l'environnement et ses multiples allergènes aéroportés.

Toute particule est amenée à rencontrer en premier lieu la paupière constituée d'une fine épaisseur de peau recouvrant une mince couche musculaire puis une portion cartilagineuse dénommée tarse sur laquelle sont insérés les cils et qui contient également les glandes de Meibomius (responsables de la sécrétion de la partie lipidique du film lacrymal comme nous le verrons plus loin).

La face interne des paupières est recouverte d'une muqueuse conjonctivale dans laquelle on retrouve des glandes lacrymales accessoires responsables de la sécrétion lacrymale basale. Cette muqueuse conjonctivale se prolonge jusqu'à l'oeil en formant un cul de sac supérieur et inférieur, puis cette muqueuse s'amointrie pour laisser place à la capsule de Tenon puis aux enveloppes de l'oeil dont la première est la cornée.

Le globe oculaire est recouvert d'enveloppes que sont la sclérotique, percée en avant par le hublot cornéen, la choroïde (ou uvée) prolongée en avant par les corps ciliaires, l'iris et enfin la rétine.

Ces enveloppes se rejoignent en arrière pour disparaître au niveau du nerf optique. En dehors de ces enveloppes l'oeil bénéficie de trois milieux transparents en arrière de la cornée qui sont l'humeur aqueuse dans la chambre antérieure de l'oeil, le cristallin et le vitré.

2.2 Particularités physiologiques et immunologiques (3;8;17;18;19)

Les paupières sont pourvues d'une face muqueuse et d'une face cutanée. La peau qui recouvre les paupières est fortement dotée en cellules mastocytaires (Hypersensibilité Immédiate) et en cellules de Langherans (Hypersensibilité Retardée). Il est donc normal que des réactions allergiques intenses y soient particulièrement observées.

Les mastocytes des paupières et de la conjonctive représentent 94% de l'ensemble des mastocytes oculaires.

La conjonctive, qui recouvre la face interne des paupières, est constituée d'un épithélium malpighien à cellules cuboïdes qui est lui-même pourvu de multiples cellules caliciformes à mucus. Le mucus est d'ailleurs impliqué dans le captage des débris cellulaires et des poussières pour les entrainer dans le cul-de-sac inférieur où l'ensemble sera éliminé. Il contribue également à la stabilité du film lacrymal en assurant l'adhésion du film lacrymal à l'oeil. Sa détérioration amènera donc des larmoiements avec des signes d'irritation au niveau de l'oeil équivalents à ceux d'une sécheresse oculaire classique.

L'épithélium contient également de façon physiologique des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles. Le chorion est sous-jacent à l'épithélium, riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques, mais il est surtout notable par l'abondance, à l'état normal, de cellules inflammatoires (lymphocytes, plasmocytes, mastocytes, neutrophiles) organisées en follicules qui prédominent dans les culs-de-sac. Les polynucléaires éosinophiles ne sont présents que dans les réactions inflammatoires.

La cornée est très peu pourvue d'éléments cellulaires inflammatoires sauf au niveau du limbe ce qui explique la fréquence des localisations allergiques à son niveau. Ce cercle périkératique est d'ailleurs souvent associé à une inflammation endo-oculaire. La cornée peut cependant subir des lésions liées à l'inflammation locale ou à la sécheresse oculaire et ce à des degrés divers (Kératite superficielle ou interstitielle).

L'uvée, qui regroupe l'iris, le corps ciliaire et la choroïde constitue à la fois la membrane pigmentée, vasculaire, musculaire et sécrétoire de l'oeil. Elle est riche en mastocytes surtout au niveau de la choroïde.

L'inflammation des autres parties de l'oeil ne présente pas actuellement d'intérêt en allergologie.

2.3 L'appareil lacrymal (8;14)

Il présente une partie sécrétoire et une partie excrétoire. **(8)**

* la partie sécrétoire se divise en deux fractions:

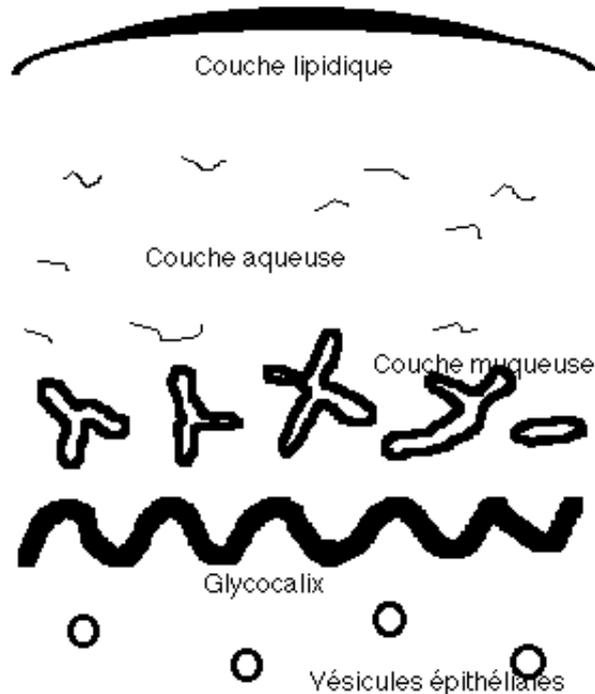
- Une sécrétion basale est assurée par un ensemble de structures annexes (cellules caliciformes conjonctivales, cryptes de Henlé, glandes de Manz, glandes de Krause et Wolfring, glandes de Meibomius, glandes de Zeis et Moll). Elle est indépendante de l'innervation autonome. Elle constitue un film lacrymal de trois composantes: lipidique, aqueuse et muqueuse.

- Une sécrétion réflexe est mise en jeu lors de tout phénomène d'agression du globe oculaire, elle est assurée par la glande lacrymale principale située à l'angle supéro-externe de l'orbite et les glandes accessoires annexes. Elle est essentiellement aqueuse et sous le contrôle direct du système nerveux autonome. Son rôle est de diluer et drainer vers le canal lacrymo-nasal les substances ou particules agressives.

* La partie excrétoire des larmes se fait par les voies lacrymales vers le canal lacrymo-nasal.

Les larmes se répandent sur la cornée sous la forme d'un film de 4 à 8 microns d'épaisseur composé d'une couche superficielle lipidique (cholestérolique, provenant des glandes de Meibomius), d'une couche intermédiaire aqueuse, d'une couche profonde phospholipidique et muqueuse.

Leur structure (14) peut-être schématisée comme montré ci-après.



La couche lipidique empêche l'évaporation des larmes. La couche aqueuse assure un milieu de dilution stable aux substances dissoutes. La couche muqueuse permet l'adhésion du film lacrymal aux structures profondes. Les vésicules épithéliales ont un rôle sécréteur (protéines diverses).

Les larmes n'ont pas qu'un rôle mécanique de drainage des particules et de protection de la cornée et de la conjonctive, leur équipement protéique leur confère également un rôle immunologique de premier plan (protéines antibactériennes aspécifiques, anticorps, cellules phagocytaires). D'autres rôles (14) sont également reconnus aux larmes: un rôle nettoyant et captant pour le mucus, un rôle métabolique pour la nutrition de la cornée (organe avasculaire), un rôle optique par polissage de la cornée et enfin un rôle lubrifiant pour le glissement de la paupière sur la cornée.

Les larmes sont composées dans leur sécrétion basale de 98% d'eau dans laquelle sont dissoutes:

- des électrolytes: sodium, chlore, potassium.
- des substances pouvant diffuser: urée, glucose.
- des protéines: environ six à dix grammes par litre **(16)** dont l'électrophorèse met en évidence trois composants principaux:
 - Albumine, environ 30%
 - Globulines, environ 40%
 - Lysozyme, environ 30%

A ceci s'ajoute d'après Liotet **(16)**, une quatrième fraction:

des acides aminés libres aux concentrations identiques à celles du plasma et surtout deux protéines fixant le fer du milieu et privant ainsi les germes d'un élément primordial de leur croissance: il s'agit de la lactotransferrine et de la transferrine.

Les différentes classes d'immunoglobulines sont toutes représentées dans les larmes (sauf les Ig D non encore mises en évidence sur des prélèvements lacrymaux) mais deux seulement sont constamment mises en évidence: il s'agit des Ig A sécrétoires et des Ig G.

Leur origine est discutée. Seules les IgA sécrétoires auraient formellement fait la preuve de leur sécrétion locale. Les autres seraient essentiellement liées à une diffusion depuis le plasma parallèlement au passage lacrymal de l'albumine sérique.

A l'état normal, il n'y a donc pas de sécrétion d'IgE lacrymale cependant Liotet **(16)** décrit une sécrétion locale d'Immunoglobulines E par les plasmocytes de la conjonctive en cas de réaction allergique qu'il propose de mettre en évidence par une comparaison des Ig E lacrymales dosées aux Ig E lacrymales filtrées (que l'on peut calculer en comparant les taux d'albumine sérique et d'albumine lacrymale). Nous verrons également plus loin que Ballow **(2)** décrit une importante sécrétion locale d'IgG dans des conjonctivites dites allergiques.

Au total, il semble donc licite de parler d'un « **bouclier lacrymal** » qui protège l'oeil des agressions extérieures. En effet, tout organisme amené au contact de l'oeil est capté par les larmes et piégé par le mucus pour être drainé vers le canal lacrymo-nasal par le clignement de l'oeil, des IgA2 fixent les antigènes de paroi empêchant par là-même la fixation cellulaire. Le lysozyme et les transferrines assurent la présence d'un milieu pauvre en fer et agressif pour le développement des bactéries.

Si ce bouclier est perturbé (iatrogénie, maladies auto-immunes, inflammation chronique, etc...) l'oeil est alors en première ligne et doit faire appel à la couche lymphocytaire sous épithéliale, très développée dans les culs-de-sac conjonctivaux, pour faire face à l'agression. En l'absence de larmes, tout produit de l'environnement peut devenir responsable d'une irritation chronique avec inflammation des structures oculaires sans pour autant développer forcément de réaction allergique IgE médiée mais il peut également être indirectement responsable du développement d'une réaction allergique.

Il existe divers examens pratiqués par l'ophtalmologiste pour explorer la sécrétion lacrymale; les trois principaux sont: le test de Schirmer qui permet d'évaluer un déficit quantitatif des larmes, le B.U.T. (Break up time) qui exprime la stabilité du film lacrymal et enfin, le test au rose Bengale qui témoigne d'une sécheresse oculaire avancée.

Leur réalisation est simple mais ils restent des examens spécialisés du ressort de l'ophtalmologiste.

Le Schirmer consiste à placer dans le cul de sac conjonctival inférieur une languette de papier Whatman 41 de 5mm de large et graduée de 5mm en 5mm. Le sujet est placé dans un milieu peu éclairé et l'imprégnation du papier est appréciée au bout de 3 minutes. Il y a hyposécrétion en dessous de 10mm et sécrétion normale au-delà de

20mm. Les chiffres intermédiaires doivent bénéficier de l'instillation d'une goutte de collyre anesthésique dont la fonction est de supprimer la sécrétion réflexe (test de Jones). Un délai de 5 minutes est habituel entre les deux mesures.

Le B.U.T. consiste en l'instillation d'une goutte de collyre à la fluorescéine puis à l'observation à la lampe à fente avec un filtre bleu du film lacrymal. L'apparition de taches noires traduit la dessiccation et la rupture du film lacrymal. Le B.U.T. normal est supérieur à 25 secondes, l'anormal inférieur à 10 secondes.

Le test au rose Bengale consiste à instiller une goutte de rose Bengale dans le cul de sac conjonctival puis à laver. Le rose Bengale imprègne les cellules kératinisées qui apparaissent alors à la lampe à fente comme une multitude de petits points roses au niveau de la conjonctive ou de la cornée. Ces points témoignent donc d'une sécheresse oculaire déjà avancée.

De façon moins courante on peut aussi effectuer une électrophorèse des larmes ou encore un examen cytologique (empreinte conjonctivale) ou anatomopathologique.

2.4 Allergies oculaires

Les réactions allergiques se produisent là où sont situées les cellules immunocompétentes susceptibles d'induire une réaction Ig E médiée. Très fréquemment, on retrouve à des degrés divers une association d'hypersensibilité immédiate, retardée et d'hyperréactivité non spécifique. Nous n'en développerons pas ici les aspects cliniques mais nous tenterons d'en éclairer la physiopathologie.

Les paupières (**18**) peuvent donc réaliser un oedème anaphylactoïde de Quincke par le biais des mastocytes (Hypersensibilité immédiate) ou un eczéma des paupières qui est davantage lié à une réaction d'hypersensibilité retardée (Cellules de Langerhans). Le mécanisme en est bien souvent mixte (hypersensibilités de type 1 et 4 de la classification de Gell et Coombs, par le biais des IgE fixées sur les cellules de Langerhans).

La conjonctive est essentiellement concernée dans un premier temps par des phénomènes d'hypersensibilité immédiate liés à sa richesse mastocytaire, la chronicité est assurée par l'afflux éosinophilique de la phase tardive et la destruction du film lacrymal.

Les kératites sont principalement localisées au limbe qui concentre la majeure partie des mastocytes responsables d'une hypersensibilité immédiate. Il est parfois évoqué des sensibilisations retardées à la tuberculine ou à des germes banals (staphylocoque, streptocoque) pour lesquels doit être mis en évidence et traité le foyer inaugural avant d'entreprendre éventuellement une désensibilisation spécifique (ce qui reste très discuté).

Les uvéites sont particulières car l'uvéa possède une vascularisation qui la rend sensible à tout antigène systémique capable d'induire une réactivation violente. L'étiologie allergique en est rare.

3-ETUDE

Il a semblé intéressant pour mettre en évidence la place et les limites d'un dosage des IgE lacrymales totales par méthode « *Stallerdiag-IgE^o* » de comparer les résultats de ces dosages avec différents facteurs pouvant apparemment influencer sur la positivité ou la négativité de ce test.

3.1-MATERIEL

3.1.1- grille du questionnaire

Le Nom: pour lequel n'ont été saisies que les trois premières lettres afin de conserver l'anonymat des sujets.

Autre organe cible de l'allergie: les réponses retenues l'ont été sans confirmation médicale simplement aux dires des sujets et ont concerné la peau, le nez, le poumon pour lesquels sont décrites des réactions chroniques ou aiguës récidivantes pouvant évoquer une réaction allergique.

Autre pathologie oculaire: toute pathologie mentionnée dans le dossier en dehors des troubles de convergence et de réfraction (même si ces derniers ont été mis en cause dans la genèse de blépharites chroniques).

Maladie de système: toute pathologie ayant un retentissement général sur l'organisme des sujets et pouvant de façon chronique être liée à une dysimmunité (polyarthrite, lupus, migraine etc...) ou l'entraîner (dermite séborrhéique donnant une altération de la couche lipidique des larmes).

Sécheresse des larmes: elle est d'abord affirmée, comme nous l'avons vu, par l'ophtalmologiste au moyen d'un test de **Schirmer** (appréciation quantitative), d'un **B.U.T.** (appréciation qualitative) et si nécessaire d'un **test au Rose Bengale** (à la recherche d'une kératinisation) puis, appréciée cliniquement par l'allergologue en observant l'état des muqueuses conjonctivales et la présence ou non de larmes dans la cupule naturelle réalisée en tirant légèrement vers le bas et en avant la paupière inférieure. L'examineur regarde également la tenue sur l'oeil du film lacrymal puisque cette manoeuvre teste également la qualité de l'adhésion des larmes liée à la qualité du mucus. Le défaut qualitatif est apprécié en fonction des facteurs iatrogènes mis en évidence lors de l'interrogatoire **(8;14)**.

Tests cutanés: effectués en prick test pour les pneumallergènes avec une lecture à vingt minutes. La batterie de la gamme chimique Européenne standard est posée puis lue à 48 heures.

Un I.M.C. Mérieux est réalisé et éventuellement confirmé par des I.D.R. (notamment pour la candidine, la tuberculine ou les streptocoques).

IgE sériques totales: il n'est notifié en chiffre que les taux supérieurs à la normale (150 U.I. pour un adulte).

IgE spécifiques: elles ne sont dosées qu'en cas de corrélation entre la clinique et les tests cutanés.

IgE lacrymales totales: dosées par la méthode semi-quantitative «*Stallerdiag-IgE°*» que nous détaillerons plus loin. Elles ont été déclarées positives dès que le résultat obtenu en retour mentionnait pour un des deux yeux un résultat « positif » ou « limite ».

Radiographies des sinus: faites systématiquement, elles ont pour but de mettre en évidence un foyer infectieux locorégional qui pourrait expliquer l'irritation chronique de l'oeil.

Sérologie des chlamydiae: selon le mode de début, une conjonctivite microbienne sub-aigüe peut être à l'origine d'une conjonctivite chronique allergique, d'où l'intérêt d'un dosage sérologique qui peut refléter une infection sous-jacente généralisée avec une focale réactivation oculaire **(8)**.

Actuellement, les laboratoires fournissent le détail des Immunoglobulines retrouvées (IgG ou IgA) ce qui permet d'évaluer plus facilement l'ancienneté de la contamination.

Bilan odontologique: comprenant un panoramique dentaire et/ou une consultation chez un chirurgien-dentiste. La réalisation des deux items concerne la majeure partie des sujets. Comme l'atteinte des sinus tout inflammation de la cavité buccale peut entraîner une inflammation oculaire chronique.

Nom		
Age		
Sexe		
Autre organe cible de l'allergie		
Autre pathologie oculaire		
Maladie de système		
Sécheresse des larmes	non	
	oui	aqueuse
		lipidique
		muqueuse
Tests cutanés	pneumallergènes	
	chimiques	
IgE sériques totales		
IgE spécifiques		
IgE lacrymales	oeil droit	
	oeil gauche	
Radiographies des sinus		
Sérologie des chlamydiae		
Bilan odontologique		

3.1.2- La technique "Stallerdiag-IgE^o"

Les larmes sont collectées en consultation sur une bande de papier buvard comprenant quatre carrés devant être imprégnés de larmes. Elles sont introduites dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de chaque oeil où on laisse imprégner les quatre carrés de larmes. Les bandelettes sèchent à température ambiante et peuvent alors être conservées jusqu'à quinze jours avant dosage. Elles sont adressées par le patient (l'enveloppe pré-imprimée lui étant remise lors du test) à un laboratoire spécialisé où est mis en place une simple réaction immunoenzymologique avec addition d'anticorps monoclonaux anti-IgE à un des carrés du buvard, lavage puis lecture par rapport à une solution standard.

La normale retenue pour le taux d'IgE lacrymales est de 0,37 kIU/l en dessous duquel le test est négatif. Entre 0,37

et 1,7 kIU/l le test est déclaré limite et au-delà, positif.

La sensibilité, pourcentage de résultat positif chez le sujet allergique, est de 80%. Il ya donc 20% de faux-négatifs.

La spécificité, pourcentage de résultats négatifs obtenus chez les sujets contrôle, est de 89%. Il y a donc 11% de faux-positifs.

3.2-METHODE

La grille a été appliquée à 100 dossiers pris de façon consécutive comportant une réponse à tous les items. Ces dossiers sont ceux de la consultation spécialisée d'allergologie au sein du centre ophtalmologique de Bordeaux « Jean Abadie ».

Il n'a pas été effectué de tri parmi les dossiers; ceux-ci ont été pris par ordre chronologique décroissant et étaient conservés pour l'étude si tous les items étaient validés. Tout dossier incomplet était automatiquement remplacé par un suivant.

3.3-RESULTATS

Il s'agissait donc d'une part :

-de comparer les résultats du dosage des IgE lacrymales au moyen de la technique « *Stallerdiag-IgE°* »

-d'autre part de mettre en corrélation ces résultats avec les autres facteurs susceptibles d'induire une inflammation de la conjonctive.

Mais tout d'abord, nous allons détailler les résultats en deux tableaux. L'un représente les sujets aux IgE lacrymales

négatives et l'autre les sujets aux IgE lacrymales positives (cf tableaux ci-après).

	Tests cutanés négatifs (29 patients)	Tests cutanés positifs aux chimiques (13 patients)	Tests cutanés positifs aux pneumallergènes (9 patients)	Tests cutanés positifs aux chimiques et pneumallergènes (4 patients)
Autre allergie	4	1	3	1
Pathologie oculaire associée	19	8	3	4
Maladie générale	16	4	2	3
Sécheresse oculaire	14	8	2	1
Pathologie ORL associée	5	5	0	3

IgE lacrymales négatives (55 patients)

	Tests cutanés négatifs (10 patients)	Tests cutanés positifs aux chimiques (17 patients)	Tests cutanés positifs aux pneumallergènes (16 patients)	Tests cutanés positifs aux chimiques et pneumallergènes (2 patients)
Autre allergie	2	4	10	2
Pathologie oculaire associée	6	9	5	0
Maladie générale	5	4	2	1
Sécheresse oculaire	4	4	2	0
Pathologie ORL associée	2	8	1	0

IgE lacrymales positives (45 patients)

Dans un premier temps, il nous faut pour apprécier la fiabilité de l'échantillon, corrélér les IgE lacrymales avec les tests cutanés.



Quarante-cinq pour cent des sujets de cette étude présentent des IgE lacrymales positives. Parmi ceux-ci, près de quatre-vingt pour cent présentent des tests cutanés positifs et semblent donc être de vrais allergiques.

3.3.1 les sujets vrais-positifs

Ils correspondent aux sujets présentant des IgE lacrymales positives associées à une clinique et à des tests cutanés évocateurs d'allergie. Leurs spécificités méritent d'être détaillées:

-seuls dix-huit d'entre eux présentent une autre pathologie allergique associée (les sujets présentant une allergie de type retardée en font presque tous parti); il s'agit donc d'une localisation allergique isolée.

-seulement six sur trente-cinq sujets présentent une sécheresse oculaire, surtout chez ceux positifs à la gamme chimique. La sécheresse oculaire est donc peu représentée chez le sujet positif.

- seules sept pathologies générales sont notées (5 chlamydiae dont une seule isolée, une arthrose, une algodystrophie, un Stevens-johnson, une paralysie faciale, une hyperprolactinémie avec sécheresse oculaire, une hépatite C, une polyarthrite rhumatoïde).

- seuls neuf pathologies ORL ou odontologique, soit 20% des patients.

Au total, il s'agit de sujets présentant un terrain allergique sans pathologie associée particulière.

3.3.2 les sujets faux-positifs

Les vingt-trois pour cent restants, soit dix sujets ayant des IgE lacrymales positives et des tests cutanés associés à un interrogatoire négatifs, sont donc nos faux-positifs du test « *Stallerdiag-IgE^o* » ce qui corrobore la spécificité avancée par Didier-laurent dans son étude (6) qui est de 89%.

Ils se présentent ainsi:

- le premier a une sinusite, une sécheresse oculaire et une sérologie chlamydiennne positive (soit deux facteurs locorégionaux et un facteur général d'inflammation).

- le deuxième ne présente aucune particularité.

- le troisième a un psoriasis (soit un facteur général d'inflammation).

- le quatrième a une épisclérite et une primo-infection tuberculinique (soit un facteur locorégional et un facteur général d'inflammation).

- le cinquième a une cataracte et une sérologie positive à chlamydiae (soit un facteur général et un facteur locorégional d'inflammation).

- le sixième a un glaucome congénital, une rhinite dite allergique, une sérologie positive à chlamydiae (soit deux facteurs locorégionaux et un facteur général d'inflammation).

- le septième a une rhinite dite allergique et une uvéite (soit un facteur locorégional et un facteur général d'inflammation).

- le huitième a une sinusite ainsi qu'une multi-pathologie oculaire post-traumatique (glaucome, cataracte, corps étranger intra-oculaire droit) (soit au moins deux facteurs locorégionaux d'inflammation).

- le neuvième a une sécheresse oculaire associée à une sérologie positive aux chlamydiae (soit un facteur locorégional et un facteur général d'inflammation).

- le dixième a une maladie migraineuse, une sécheresse oculaire et a eu des plaies de ses glandes lacrymales lors d'un accident de la voie publique (soit deux facteurs locorégionaux et un facteur général d'inflammation).

Au total, 90 % des sujets "faux-positifs" présentent au moins une pathologie locorégionale ou générale pouvant entraîner des désordres immunitaires. Le seul sujet sans explication est une jeune fille de huit ans pour laquelle les IgE lacrymales de l'oeil droit étaient revenues « limite » (soit entre 0,37 et 1,66 kIU/l).

Les causes locorégionales représentent (sécheresse, sinusite, pathologie oculaire) huit cas sur dix. Sept seulement si l'on préfère considérer la sécheresse oculaire comme une cause plus que comme une conséquence.

Les pathologies générales pouvant être cause de dysimmunité sont présentes chez sept de ces sujets, sans compter l'uvéite qui peut être elle même liée à une pathologie générale.

Ces patients faux-positifs présentent donc quasiment tous un profil particulier avec de multiples pathologies générales et/ou locorégionales.

3.3.3- Les sujets vrais-négatifs

Il s'agit des sujets ayant présenté des IgE lacrymales négatives associées à une clinique et des tests cutanés non-évocateurs d'allergie oculaire. Ceci concerne vingt-neufs patients dont nous détaillons ci-après les caractéristiques:

-seuls quatre d'entre eux présentent une allergie associée avec une localisation clinique autre qu'oculaire.

par contre:

-dix-neuf présentent une pathologie oculaire, soit 65%.

-seize ont une pathologie générale associée, soit 55%.

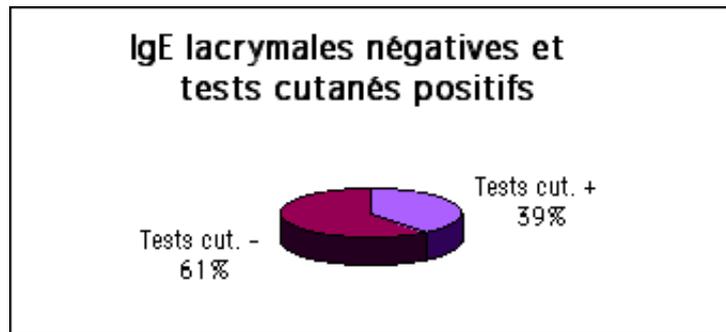
-quatorze, une sécheresse oculaire; dont seulement deux fois de façon isolée (un homme de 31 ans et une femme de 74 ans). La sécheresse oculaire associée à une pathologie générale et/ou locorégionale représente près d'un cas sur deux des sujets vrais négatifs.

-neuf patients ont une pathologie ORL associée.

Au total, le sujet vrai-négatif se présente comme un sujet poly-pathologique au niveau ophtalmologique avec une sur-représentation de la sécheresse oculaire (50% pour un chiffre de 35% dans la population étudiée) et des pathologies inflammatoires générales (55% pour un chiffre de 37% dans la population étudiée) alors que les pathologies inflammatoires locorégionales ne sont pas ici modifiées.

3.3.4- Les sujets “faux-négatifs”

Les “faux-négatifs” représentent vingt-six sujets. Ils ont des IgE lacrymales négatives mais un interrogatoire et des tests cutanés positifs. Apparemment ils représentent 39% des sujets à IgE lacrymales négatives, il nous faut pourtant préciser ces chiffres.



-onze d’entre eux ont une sécheresse oculaire qui empêche toute fiabilité de la lecture d’un test « *Stallerdiag-IgE* ».

-trois ont des tests cutanés positifs sans pertinence vis à vis de l’histoire clinique et sont donc vraisemblablement réellement négatifs. Ils ont une sécheresse oculaire associée.

-dix-huit d’entre eux ont un ou plusieurs facteurs locorégionaux d’inflammation dont deux sont associés à une sécheresse oculaire. Il n’y a pas de facteurs généraux d’inflammation retrouvés chez ces sujets.

Au total les “faux-négatifs” présentent sept cas de lecture litigieuse du test par oeil sec, trois cas de tests cutanés positifs sans corrélation avec la clinique et seize cas de pathologies inflammatoires locorégionales isolées (deux étant associées à une sécheresse oculaire) perturbant la lecture des IgE lacrymales.

Ils se caractérisent donc par des tests et un interrogatoire en faveur d’une allergie associés à une sécheresse oculaire et/ou une inflammation locorégionale.

Il nous faut constater que la sensibilité de ce test ne semble pas excellente dans notre échantillon puisqu’elle est à peine en dessus de 74%; mais, si nous considérons que la restauration du film lacrymal pourrait nous permettre de retrouver positifs les sécheresses oculaires nous obtiendrions une sensibilité d’environ 81% ce qui est comparable au chiffre avancé par Didier-laurent (6) qui est de 80% de sensibilité.

3.3.5-IgE lacrymales et facteurs locorégionaux d’inflammation:

Les facteurs locorégionaux comprennent la sécheresse oculaire (qui est à la fois cause et conséquence de l’inflammation et des allergies oculaires), une pathologie oculaire associée, une sinusite et/ou une pathologie odontologique. Parmi les sujets ayant des IgE lacrymales augmentées, il est retrouvé quasiment autant de personnes avec une pathologie locorégionale que sans.

Ceci est à comparer aux proportions observées dans la population totale des sujets de cette étude. En effet la fréquence des pathologies locorégionales est de 64 % des patients qui en présentent une, ou plusieurs. Ceci signifie que les pathologies locorégionales sont moins bien représentées chez les sujets développant une pathologie allergique et donc qu’il faut surtout rechercher celles-ci chez les sujets aux IgE lacrymales négatives.

L’observation du tableau des sujets aux IgE lacrymales négatives (vrais et faux négatifs) comparée à celle des sujets

à IgE lacrymales positives met en évidence une sur-représentation:

- des pathologies oculaires associées chez les premiers (62% pour 44% chez les positifs).
- des sécheresses oculaires (45% pour 22% chez les positifs).
- des pathologies locorégionales (31% pour 24% chez les positifs).

La présence des pathologies locorégionales (pathologie oculaire, ORL, dentaire ou une sécheresse oculaire) chez le sujet à IgE lacrymales négatives et à tests cutanés positifs (“faux-négatifs”) met en évidence un rapport de cent pour cent de pathologie locorégionale.

Il est évident que les facteurs d'inflammation locorégionale sont la cause principale d'avoir un test IgE lacrymale « Stallerdiag-IgE° » négatif malgré une allergie apparemment probable.

L'énumération des pathologies locorégionales rencontrées chez les sujets faux-négatifs (26 patients) met en évidence dix cas de sécheresse oculaire dont seulement deux sont associés à une inflammation locorégionale: une pathologie buccodentaire et un chalazion; les huit autres sont des sécheresses oculaires soit primitives (peu probable) soit liées à une réaction inflammatoire chronique et auraient donc pu être positives s'il y avait eu des larmes.

En conclusion

Il semble que cette étude corrobore les résultats avancés par Didier-laurent et Bloch-michel (6) d'environ 90% de spécificité pour le dosage des IgE lacrymales technique « Stallerdiag-IgE° » mais la sensibilité observée est moins bonne: 74% brut, 81% après correction (ajout des sujets ayant une sécheresse oculaire isolée) ce qui est comparable aux 80% évoqués.

Notre étude souhaitait surtout mettre en exergue les faux-positifs, les faux-négatifs et leurs causes.

Les premiers, Immunoglobulines E lacrymales totales positives et tests cutanés négatifs, semblent donc très fortement corrélés à une pathologie locorégionale très fréquemment associée à une pathologie générale qui peut entraîner une dysimmunité et donc de faux positifs.

En effet, l'inflammation locorégionale responsable d'une rupture de la barrière hémolacrymale amène un afflux de protéines sériques pouvant être à l'origine de ces erreurs par excès d'immunoglobulines circulantes lié à la pathologie générale.

Les seconds semblent liés à l'inflammation locorégionale associée à la sécheresse oculaire qui gêne la captation des larmes ou perturbe l'équilibre immunitaire local. Il s'agit surtout des pathologies oculaires chroniques qui sont responsables de sécheresses prononcées et où l'allergie n'est peut-être qu'un phénomène secondaire par une perméation épithéliale accentuée ainsi qu'une hyperréactivité aspécifique.

Ceci nous a d'ailleurs permis de mettre en évidence le rôle primordial du bouclier lacrymal et son implication dans toutes ces pathologies du segment antérieur de l'oeil.

Dans tous les cas, il est à noter l'importance des sujets ayant une inflammation locorégionale (100% des cas).

Le dosage des IgE lacrymales par la technique « Stallerdiag - IgE° » semble donc intéressant pour le dépistage de masse des conjonctivites allergiques à la condition qu'en soient exclus les patients qui présentent des facteurs locorégionaux d'inflammation et/ou d'oeil sec.

Il convient donc que toute recherche de conjonctivite allergique par la technique « Stallerdiag-IgE° » se fasse après

l'élimination par un ophtalmologiste d'une cause d'hyperréactivité ou d'inflammation locale ou générale. La positivité du test « *Stallerdiag-IgE°* » effectué par l'ophtalmologiste ayant au préalable éliminé les sujets chez qui ce test pose des problèmes d'interprétation doit amener à la prescription d'un bilan allergologique complet par un médecin allergologue (interrogatoire, tests cutanés, IgE totales et spécifiques sériques si besoin) afin de lui proposer une prise en charge spécifique et adaptée de ces sujets allergiques.

4-DISCUSSION

4.1-REPRÉSENTATIVITÉ DE L'ÉTUDE

Il convient bien sûr de rappeler que cette étude ne se veut pas représentative de toute la population venant consulter un médecin généraliste pour une conjonctivite. En effet, cette étude portait sur des sujets vus dans le cadre d'une consultation d'allergologie au sein d'un centre d'ophtalmologie.

Cette étude s'adresse donc plus spécifiquement aux médecins ophtalmologistes libéraux ou hospitaliers et ne peut pas être considérée comme significative pour une population de sujets ayant une conjonctivite et vue par un médecin généraliste ou même vue directement par un médecin allergologue.

4.2-OEIL SEC ET DOSAGE DES IgE LACRYMALES

L'oeil sec pose de nombreux problèmes en allergologie oculaire:

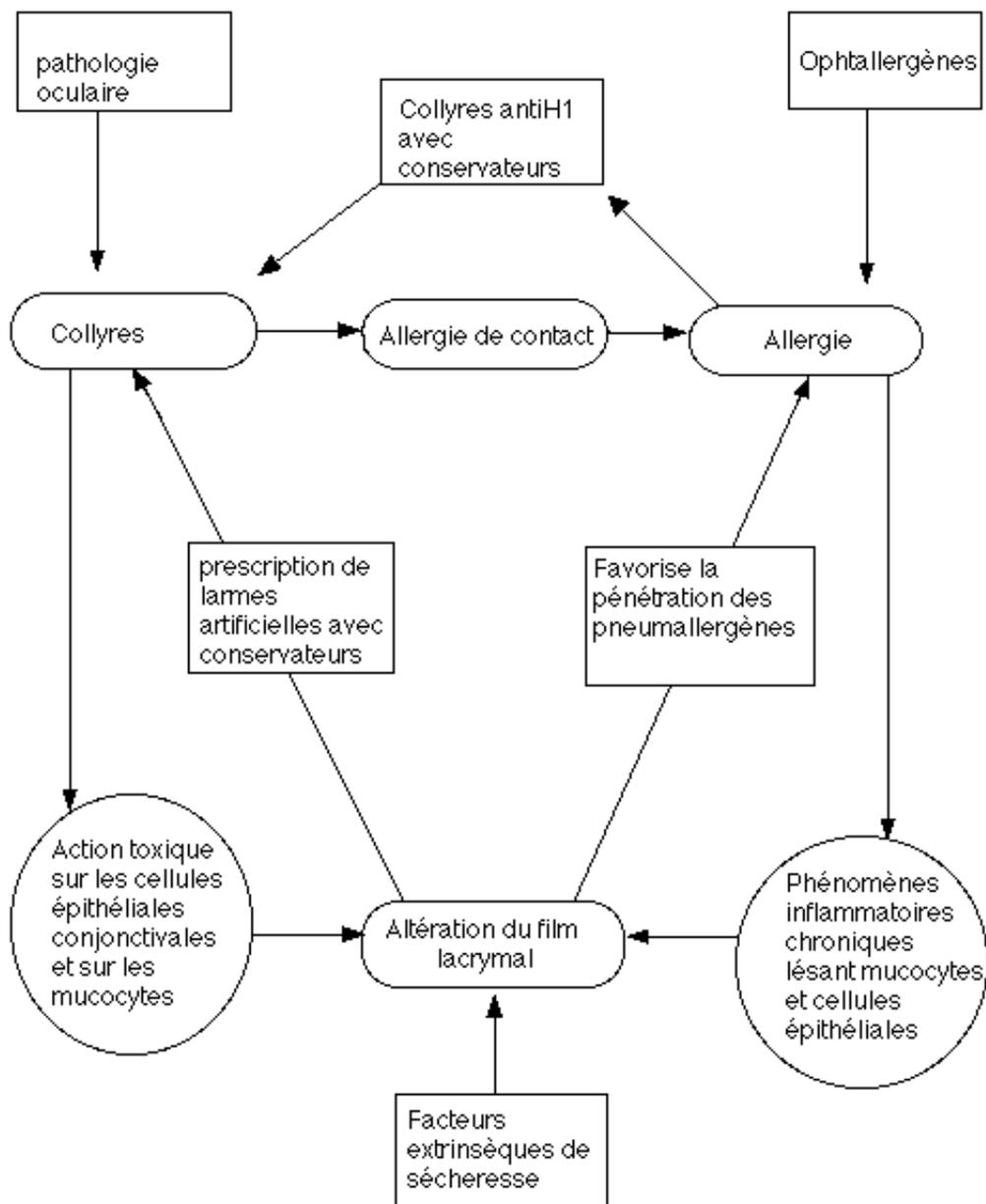
-Ses symptômes sont bien souvent confondus avec ceux d'une conjonctivite en raison de ses signes aspécifiques (sensation de brûlure, de gravier ou de douleur).

-Son origine est souvent passée inaperçue cliniquement puisque son apparition est bien souvent progressive (dermite séborrhéique, iatrogénie¹, altération résiduelle de l'épithélium au décours d'une conjonctivite virale chronique ou bactérienne (surtout chlamydiae), allergie chronique, pathologie auto-immune) plus rarement aiguë (conjonctivite virale aiguë, lacrymogènes, traumatisme).

Il faut ici souligner le rôle néfaste de la prescription au long cours d'anti-histaminiques H1 qui sont responsables de sécheresses oculaires.

-Il peut être responsable de l'apparition secondaire de phénomènes allergiques (meilleure pénétration des allergènes par défaut de la barrière lacrymale, hyperréactivité aspécifique de l'épithélium qui est directement exposé aux agressions extérieures).

Les liens entre allergie et oeil sec peuvent être schématisés comme suit:



En ce qui concerne cette étude se pose de façon plus spécifique le problème du prélèvement des larmes.

L'oeil sec ne produit que peu de larmes et celles qui sont produites sont de mauvaise qualité (les proportions des différentes fractions ne sont plus respectées).

Le prélèvement des larmes est donc problématique, les quatre carrés demandés d'imprégnation du buvard n'étant pas toujours atteints Ce qui limite la fiabilité du dosage.

Qui plus est, le dosage s'effectue sur un milieu lacrymal modifié par l'application d'un corps étranger au contact de la conjonctive favorisant une sécrétion réflexe donc aqueuse. Ce problème posé par Didier-laurent (6) ne semble

pas en être un puisque il y a malgré tout une bonne corrélation avec les phénomènes allergiques ophtalmologiques si l'on considère les chiffres d'IgE retenus pour le dosage.

Un autre problème de l'oeil sec, nous l'avons évoqué dans notre étude lors des faux-négatifs, est qu'il est souvent la conséquence d'une inflammation chronique ou d'une irritation chronique. Il masque donc de réels problèmes allergiques tant bien même qu'il est l'élément principal de sensibilisation à des conservateurs chez des patients nécessitant des traitements prolongés par collyres.

Au total, l'oeil sec est donc cause d'une mauvaise fiabilité du test «Stallerdiag IgE°», mais surtout cause de sensibilisations secondaires.

4.3- LES DIFFERENTS DOSAGES DES IgE LACRYMALES

Diverses techniques ont été utilisées pour capter les larmes et réaliser l'analyse des différentes fractions. La plus ancienne consiste à utiliser un capillaire que l'on met en contact avec la conjonctive au niveau du cul de sac postérieur (ex: «*Delphia*° »). L'autre consiste en l'utilisation d'un buvard disposé de même (ex: «*Stallerdiag-IgE*° » ou «*Cedia*° »).

Dans ces deux cas, on est amené à penser que tout facteur irritatif de l'oeil amènera une sécrétion réflexe et donc une dilution des immunoglobulines présentes.

Pourtant les études réalisées par Bloch-Michel(3) ne montrent pas de perte de sensibilité. De même, il démontre que la corrélation entre les deux techniques de prélèvement est de 82%. Ceci est notable car la technique «*Stallerdiag-IgE*° » du fait de son innocuité peut être alors utilisée précocément chez l'enfant en bas âge et permettre ainsi la prévention de complications telles que le kératocône chez l'enfant présentant une conjonctivite chronique atopique.

En effet, l'utilisation d'un capillaire était une technique douloureuse qui nécessitait une quantité plus importante de larmes et un laboratoire spécialisé pour son dosage.

L'interprétation du résultat devait être nuancé par la réalisation du coefficient de Goldmann-Witmer (taux d'anticorps spécifiques divisés par le taux d'anticorps totaux calculés et mis en rapport dans l'humeur aqueuse et dans le sérum). Ce coefficient est d'autant plus élevé que la production d'anticorps sera grande et que l'humeur aqueuse sera moins inflammatoire. Le seuil de positivité est de 4; entre 2 et 4 le rapport est douteux.

Pour Favennec (9) le dosage des IgE lacrymales par « buvard » a sa place comme test d'orientation générale ou dans les conjonctivites chroniques.

Enfin, il est licite de se demander pourquoi nous ne cherchons à apprécier que les IgE lacrymales totales et non pas les IgE lacrymales spécifiques (R.A.S.T.) dont nous savons également effectuer le dosage. La réponse est simple, il n'avait pas été retrouvé jusqu'alors de corrélation entre les taux d'IgE lacrymales spécifiques et une pathologie allergique oculaire (21). Ceci est très vraisemblablement lié aux faibles quantités d'IgE spécifiques produites par l'oeil et donc de l'importante fraction liée aux IgE spécifiques sériques diffusant dans les larmes.

A l'heure actuelle, certaines méthodes de dosage de ces IgE spécifiques lacrymales semblent donner des résultats plus fiables. De plus, la recherche scientifique s'intéresse de plus en plus au dosage de molécules d'adhésion (I.C.A.M.) ou de produits de sécrétion cellulaires (tel l'E.C.P. de l'éosinophile) qui témoigneraient de l'état inflammatoire allergique sous-jacent.

Ballow (2) contourne ce problème en nous proposant un dosage des IgG spécifiques de pollens (IgG1 et IgG4) dans les larmes pour lesquelles il a mis en évidence une étroite interdépendance de leur élévation avec les phénomènes d'allergie oculaire.

Si cette association d'une augmentation des IgG lacrymales avec une allergie oculaire semble possible nous n'en

connaissions pas encore le mécanisme et nous nous devons donc de rester prudent quand à l'interprétation de ces résultats. Ils nous semblent néanmoins être davantage les témoins d'une inflammation devenue aspécifique que d'une réaction allergique puisque, d'ailleurs, Ballow ne note aucune augmentation des IgE lacrymales totales dans sa série.

4.4- INFLAMMATION ET IgE LACRYMALES

Les états inflammatoires sont susceptibles de modifier les résultats obtenus par les bandelettes oculaires «*Stallerdiag-IgE°*».

Concernant les patients faux-positifs, il s'agit de l'association dans la grande majorité des cas de pathologies inflammatoires locorégionales et générales.

Chez ces sujets les protéines inflammatoires sériques de l'organisme sont fortement augmentées de façon globale et ceci se retrouve par diffusion dans toutes les sécrétions de l'organisme (larmes, salive etc...). On peut aisément imaginer que la diffusion des immunoglobulines se fait de même, amenant ainsi des sujets négatifs à des taux limites donc considérés comme positifs dans notre étude. Ceci est bien sûr lié aux faibles concentrations spontanées d'immunoglobulines E lacrymales qui peuvent donc être ainsi aisément perturbées par tout phénomène inflammatoire général important.

Concernant les patients faux-négatifs, il n'est pas mis en évidence de facteur d'inflammation générale mais par contre une inflammation locorégionale est retrouvée dans tous les cas.

Prés d'une fois sur deux celle-ci est associée à une sécheresse oculaire qui peut parfois être primitive mais qui, de toutes façons, est majorée par l'inflammation locorégionale.

Ceci explique l'absence d'IgE lacrymales puisque dans ces cas là il n'y a que peu de larmes. L'autre moitié de patients faux-négatifs est encore plus intéressante puisqu'elle fait alors appel aux sujets que Ballow qualifie d'«allergic-like conjunctivitis» pour lesquels aucune IgE n'est mise en évidence dans les larmes mais où l'inflammation est de nature plus banale et basée sur les immunoglobulines G.

Il s'agirait dans ce cas de sujets non allergiques présentant une conjonctivite ayant l'aspect clinique d'une conjonctivite allergique notamment par la présence de tests cutanés positifs mais l'inflammation présente est banale et ne fait pas appel aux IgE.

Il semble qu'il faille considérer que ce sont des sujets réellement négatifs au test «*Stallerdiag-IgE°*» malgré un terrain pouvant paraître «allergique» ce qui nous permet de mieux comprendre le manque de sensibilité observé. Celle-ci doit donc être, à la lumière de ces faits, considérée autour de 89% ce qui est supérieur à la sensibilité annoncée qui était de 80%.

L'inflammation locorégionale peut, certes, masquer une réaction allergique mais elle **signe surtout sa propre pathologie et donc l'absence d'étiologie allergique** ou du moins son aspect secondaire dans la genèse de la conjonctivite.

Ceci doit être nuancé dans les conjonctivites chroniques où la sécheresse des larmes et le déséquilibre immunitaire lié à l'état inflammatoire chronique sont source de sensibilisation aux conservateurs des collyres, aux allergènes inertes extérieurs ou encore aux germes commensaux ou pathogènes rencontrés (ex: staphylocoques, streptocoques, chlamydiae, etc...).

4.5- Tests Cutanés positifs et IgE lacrymales

La globalisation des résultats des tests cutanés sous la forme positive ou négative que ces tests soient positifs à la gamme chimique ou aux pneumallergènes ou même à l'I.M.C. peut sembler choquante si l'on considère la multiplicité des réactions d'hypersensibilité qui font ici appel aux types 1 et 4 de Gell et Coombs (immédiate et retardée).

Cependant, il est maintenant de mieux en mieux établi que ces séparations ne sont qu'artificielles surtout chez le sujet présentant des sensibilisations multiples ou un taux d'IgE totales sériques élevé. Les blépharites allergiques (hypersensibilité retardée typique) par leur association quasi-constante à des kérato-conjonctivites (IgE médiées) sont le témoin le plus fréquent de cette mixité de la réaction immune d'hypersensibilité chez l'atopique (Hypersensibilité retardée IgE médiées).

Le mécanisme immunologique le plus souvent admis passe par la cellule de Langerhans qui serait une cellule "à cheval" entre la réaction d'hypersensibilité retardée et l'immédiate au moyen de ses récepteurs de type FcεR1 qui permettent son activation par des IgE.

Une sensibilité immédiate peut donc induire une hypersensibilité retardée (ie: la dermatite atopique).

La relation inverse n'est pas actuellement établie. Il est probable qu'une inflammation locorégionale, fût-elle liée à une hypersensibilité de type 4, favorise l'apparition de phénomènes d'hypersensibilité de type 1 (IgE médiée) par détérioration du film lacrymal et apparition d'une hyperréactivité aspécifique épithéliale.

Dans notre étude, les dix-huits sujets qui ne présentaient qu'une allergie de type retardée et avaient des IgE lacrymales totales positives présentaient pour dix-sept d'entre-eux une pathologie inflammatoire locorégionale associée qui en explique la positivité.

En conclusion de cette discussion, il est mis en évidence qu'un certain nombre de sujets présentant une inflammation locorégionale associée à un terrain allergique n'ont vraisemblablement pas de blépharo-kérato-conjonctivite allergique vraie mais une inflammation aspécifique. Celle-ci a été mise en évidence par Ballow dans son étude des immunoglobulines lacrymales dans les conjonctivites dites allergiques (2).

La sensibilité du test « Stallerdiag-IgE° » semble donc réhabilitée à condition qu'en soient exclus les « allergic-like conjunctivitis » qui présentent une inflammation loco-régionale.

5-CONCLUSION

Il nous a semblé intéressant de nous attarder sur la technique de dosage des IgE lacrymales dite «*Stallerdiag-IgE°* » lors de conjonctivites allergiques supposées telles par un médecin ophtalmologiste.

L'étude a porté sur 100 sujets de la consultation d'allergologie du centre d'ophtalmologie « Jean Abadie » de l'hôpital universitaire de Bordeaux.

Une spécificité comparable à celle de Didier-laurent a été retrouvée dans notre étude, soit près de 90%. Les sujets faux-positifs nous semblent être liés à une pathologie inflammatoire générale plus ou moins associée à une pathologie inflammatoire locorégionale.

La sensibilité nous est apparue basse à 74% dans un premier temps mais à la lumière de l'étude effectuée par Ballow nous avons pu affirmer une sensibilité à 91% donc plutôt supérieure à celle annoncée et ce à condition d'exclure les sujets présentant une apparente blépharo-kérato-conjonctivite allergique (tests cutanés et interrogatoire positifs) associée à une importante inflammation locorégionale.

Cette technique présente donc un intérêt certain pour le médecin ophtalmologiste qui, après avoir éliminé les causes d'inflammation locorégionale et générale, pourra ainsi de façon fiable affirmer une étiologie allergique qu'il confiera alors éventuellement au médecin allergologue pour une prise en charge spécifique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- M.R. ALLANSMITH, « Immunology of the external ocular tissues », J. Am. Optom. Assoc., 1990, 61, 6, Suppl., p. 16-22.
- 2- M. BALLOW, L. MENDELSON, P. DONSHINK, A. ROOKLIN, P. RAPACZ, «Pollen specific IgG antibodies in the tears of patients with allergic-like conjunctivitis », J. Allergy Clin. Immunol., 73, 1984, p. 376-380.
- 3- E. BLOCH-MICHEL, « Les maladies de l'oeil » dans «Immunopathologie clinique», Ed. Masson, Paris, 1990, p.323-331.
- 4- V.L. CALDER, « Allergic and inflammatory eye disease », Clin. Exp. Allergy, 23, 1993, p.964-968.
- 5- J. CHARPIN, D. VERVLOET, « Allergologie », 3ème édition, Médecine-Sciences Flammarion, Paris 1992, p.714-31.
- 6- A. DIDIERLAURENT, E. BLOCH-MICHEL, M.N. COURET, H. SUSINI DE LUCA, « Tear IgE detected by a new method: Stallerdiag-IgE », Ocul. Immunol. Inflamm., 1994, 2, 2, p. 93-99.
- 7- H.S. DUA, J.A.P. GOMES, V.K. JINDAL, S.N. APPA, « Mucosa specific lymphocytes in the human conjunctiva, corneoscleral limbus and lacrimal gland », Curr. Eye Res., 1994, 13, 1, p.87-93.
- 8- J.P. FAURE, E. BLOCH-MICHEL, P. LE HOANG, E. VADOT , « Immunopathologie de l'oeil », Société Française d'Ophthalmologie, Ed. Masson, Paris 1988.
- 9- F. FAVENNEC, « Recherche des IgE dans les larmes, première évaluation », Rev. fr. Allergol., 34, 1994, p. 55-56.
- 10- R.J. FULLARD, « Identification of proteins in small tear volumes with and without size exclusion HPLC fractionation », IRL Press limited, Oxford , 1987, 7, p. 163-179.
- 11- R.J. FULLARD, D.L. TUCKER, « Changes in human tear protein levels with progressively increasing stimulus », Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 32, 1991, p.2290-2301.
- 12- M. HOEBEKE, C.G.M. MAGNUSSON, J.P. DERNOUCHAMPS, « Clinical interest in the detection of IgE in the tears », "Modern trends in immunology and immunopathology of the eye ", 4th Int. Symp., Padova, Italy, May 1986, Masson, Milano, 1989, p.371-373.
- 13- D.J. JOBIN, « Exploration immunologique au cours de la pathologie oculaire », Editions Techniques, Encycl. Méd. Chir., Paris, France, Ophthalmologie, 21210B, 1991, 8 p.
- 14- S. LIOTET, O.P. VAN BIJSTERVELD, O. BLETRY, G. CHOMETTE, R. MOULAS, M. ARRATA, « L'oeil sec », Société Française d'Ophthalmologie, Ed. Masson, Paris 1987.
 « Le système sécréteur lacrymal », p.47-55.
 « Rôle des larmes », p. 173-174.
 « Composition des larmes », p.189-200.
 « Sécheresse oculaire et allergie », p. 365-367.
- 15- S. LIOTET, Y. MORIN, « Guide pratique des examens de laboratoire en ophtalmologie », Ed. Masson, Paris, 1988, p.32-42.
- 16- S. LIOTET, « Diagnostic biologique des conjonctivites », Editions Techniques, Encycl. Méd. Chir., Paris, France, Ophthalmologie, 21130 B-10, 1994, 17p.
- 17- J. PAUPE, P. SCHEINMANN, J. DE BLIC, « Allergologie Pédiatrique », 2ème édition, Médecine-Sciences Flammarion, Paris 1994, p. 391-400.
- 18- L.F. PERRIN, « Allergologie pratique », 2ème édition, Abrégés de Masson, Ed. Masson, Paris 1994, p.109-18.
 « Mécanismes généraux en immunopathologie oculaire », p. 75-109.
 « Immunologie des larmes », p. 142-45.
 « Oeil et allergie », p. 146-172.
- 19- A. SABBAH, « Allergologie et immunologie clinique », E.M.I., Paris, 1994, p.461-470.
- 20- M.S. SACHDEV, S.P. GARG, L.K. VERMA, S.K. GUPTA, M.R. MEHTA, « Ocular inflammation and prostaglandins », Oc. Immunol. tod., Elsevier Science publishers,1990, p.349-352.
- 21- J. SAINTE LAUDY, P. COUTURIER, D. BASSET-STHEME, « Intérêt des dosages lacrymaux (IgE totales, IgE spécifiques et albumine) pour l'exploration des conjonctivites allergiques », Allergologie et Immunologie, 1994, 26, 3, p. 95-97.
- 22- A.G. SECCHI, A. LEONARDI, E. DIANOTTI, G. CARNIEL, I.A. FREGONA, « Tear specific IgE in the diagnosis of allergic hay fever type conjunctivitis », Ocular immunology today, 5th Int. Symp. Immunology and immunopathology of the eye, Tokyo, March 1990, Int Congr. Series 918, Excerpta Medica, Amsterdam, 1990, p. 28-32.
- 23- T. SENGOER, S. GUERGUL, S. OEGRETMENOGLUE, A. KILIC, H. ERKER, « Tear immunology in

contact lens wear », *Contactologia*, 1990, 12, 1, p. 43-45.

24- S.J. TUFT, J.K.G. DART, « The measurement of IgE in tear fluid a comparison of collection by sponge or capillary », *Acta Ophthalmol.*, 1989, 67, 3, p. 301-305.

25- S.J. TUFT, D.M. KEMENY, J.K.G. DART, R.J. BUCKLEY, « Clinical features of atopic keratoconjunctivitis », *Ophthalmology*, 1991, 98, 2, p. 150-158.

26- T. YUASA, Y. NAKAGAWA, R. TADA, Y. MIMURA, « Tear IgE in allergic conjunctival disorders », *Modern trends in immunology and immunopathology of the eye* », 4th Int. Symp., Padova, Italy, May 1986, Masson, Milano, 1989, p. 346-32.

¹ Benzodiazépines, Oestro-progestatifs, Antihistaminiques H1, Bétabloquants, Lentilles souples, etc...

#