

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Conjonctivites allergiques : quoi de neuf ?



→ A. POUJADE,
B. MORTEMOUSQUE
CHU, RENNES.

C'est avec plaisir que nous nous retrouvons pour faire le point sur les publications portant sur les conjonctivites allergiques en 2012. Cette année encore, de nombreux travaux ont porté sur la physiopathologie et les potentielles cibles thérapeutiques, l'épidémiologie et la thérapeutique, avec toujours un engouement croissant pour l'immunothérapie.

Quoi de neuf en épidémiologie ?

Il devient évident qu'il existe un lien entre le développement socio-économique et l'incidence de l'allergie, notamment oculaire. Alors que la prévalence des conjonctivites allergiques dans les pays développés se situe aux alentours de 20-25 %, elle ne représente

que 17,2 % des motifs de consultation chez les moins de 15 ans dans l'Ouest du Bengale, en Inde [1]. Il a également été montré que l'incidence des rhinoconjonctivites allergiques est plus faible chez les enfants exposés à l'embargo de Cuba dans les années 1990 [2]. Le rôle des infections et de la dénutrition est évoqué. Appuyant l'hypothèse que l'exposition accrue aux infections diminue le risque d'allergie, une étude japonaise montre une diminution significative de la prévalence de la conjonctivite allergique selon le rang de naissance dans la fratrie [3].

Plusieurs facteurs de risque ont pu être mis en évidence parmi les publications. Étonnant, il semblerait exister dans une étude de cohorte américaine une association significative (AOR à 1,49 IC 95 %) entre rhinoconjonctivite et prévalence du cancer, et notamment du sein [4]. Moins surprenant, il est montré qu'une exposition aux chats pendant la première année de vie est associée aux allergies, spécialement dans les pays moins riches, et une exposition aux chats et chiens est un facteur de risque d'allergie chez les adolescents [5]. Mais connaissez-vous les composés volatils microbiens ? Et pourtant, leur présence au domicile, tel que le 1-octène-3-ol, est associée à la conjonctivite allergique (OR à 3,5 IC 95 %) mais pas aux autres types d'allergie [6].

On connaissait le lien entre consommation excessive de viande et la goutte, mais pas pour la rhinoconjonctivite allergique ! C'est pourtant ce qui a été mis en évidence sur une étude sur 1 745 Japonaises enceintes, non retrouvée pour le poisson et les graisses [7]. Sur la même population, pas non plus de lien

retrouvé avec le tabac [8]. Concernant le tabagisme parental, le lien avec l'asthme chez les enfants est établi, mais il est moins certain pour la rhinoconjonctivite et l'eczéma [9].

Enfin, une association significative est une fois de plus retrouvée entre troubles psychiques et maladies allergiques (comprenant les rhinoconjonctivites), notamment avec le stress psycho-social [10] et les troubles de types déficit de l'attention, hyperactivité et tics [11].

Quoi de neuf en physiopathologie et potentielles cibles thérapeutiques ?

Les intégrines jouent un rôle important dans le recrutement des éosinophiles. Des molécules antagonistes des alpha-1 et bêta-4 intégrines ont été identifiées et pourraient faire l'objet de nouvelles thérapeutiques [12].

Les récepteurs aux chémokines (CCR) sont mis sur le devant de scène dans l'allergie oculaire. En effet, le CCR3 participe dans la phase précoce et tardive. Fukuda *K et al.* montrent après test de provocation conjonctival une diminution des symptômes, du recrutement des éosinophiles et de la production des cytokines inflammatoires chez les souris sensibilisées dépourvues du gène codant pour CCR3 [13]. Quant au CCR7, il est impliqué dans le recrutement des cellules dendritiques contribuant à l'immunopathogenèse de l'allergie. Schlereth *S et al.* ont montré que le blocage expérimental par des anticorps anti-CCR7 diminue l'apparition des conjonctivites allergiques [14].

CONJONCTIVITES ALLERGIQUES

L'histamine n'est pas le seul acteur impliqué dans le prurit, les leucotriènes jouent aussi un rôle, comme en témoigne une étude expérimentale japonaise. Une action contre cette molécule ajoutée à l'action anti-histaminique serait donc probablement efficace contre ce symptôme si désagréable! [15]. Par ailleurs, l'histamine par l'intermédiaire de ses 4 sous-récepteurs induit une production excessive de mucus par les cellules caliciformes conjonctivales, comme en témoigne une étude expérimentale japonaise [16].

Parmi les acteurs moléculaires de l'allergie, Lan W *et al.* rappellent l'importance du *nuclear factor kappaB* (NF-KB) dans la transcription de nombreux processus biologiques (inflammation, allergie, cicatrisation, angiogenèse...) et son inhibition est particulièrement étudiée, notamment avec le mapracorat, la bésifloxacine ou encore l'émodine [17]. Par ailleurs, il a été retrouvé une hyperexpression du récepteur de haute affinité aux IgE- β (Fc ϵ RI β) dans les papilles géantes des kératoconjonctivites vernoales (KCV). Ainsi, cibler l'interaction entre la tyrosine kinase Lyn et Fc ϵ RI β indispensable pour l'activation des mastocytes médiée par Fc ϵ RI β pourrait être efficace [18].

Le rôle des bactéries dans l'allergie avait déjà été signalé par augmentation de la production d'IgE provoquée par l'endotoxine B staphylococcique. Figurez-vous que celle-ci est non seulement retrouvée de manière plus fréquente au niveau de la conjonctive et sur la peau périoculaire dans la kératoconjonctivite atopique (KCA) que dans la conjonctivite allergique saisonnière, mais également plus dans la KCV et la KCA avec ulcère que sans [19].

La prostaglandine D2 libérée par les mastocytes est bien connue pour jouer un rôle dans la phase précoce et tardive de l'allergie. Une étude expérimentale américaine a mis en évidence une efficacité similaire aux corticoïdes et aux antihistaminiques d'un antagoniste (AM156) agissant sur les récepteurs de hautes affinités au DP2 [20].

Enfin, sur le plan génétique, pour étayer l'hypothèse d'une part innée à l'allergie, l'implication du gène ADAM33 déjà connue dans l'asthme a été mise en évidence dans la rhinoconjonctivite allergique. En effet, une étude japonaise confirme une association avec certains *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) et certains haplotypes de ce gène [21].

Quoi de neuf sur le plan diagnostique ?

Les kits de détection des IgE dans les larmes : utiles ou gadgets ? L'apport est relativisé par rapport aux critères cliniques dont nous disposons, mais reste utile comme test auxiliaire [22]. Cependant, le dosage des IgE totaux lacrymaux par méthode *allergowatch* peut être intéressant car il est corrélé à la sévérité de la conjonctivite allergique saisonnière [23]. Mais concernant les kératoconjonctivites allergiques, principalement non IgE-médiées, le dosage des IgE, qu'il soit lacrymal ou sérique, ne peut être utilisé, contrairement à l'ECP (*eosinophil cationic protein*) qui en est un bon marqueur [24]. Par ailleurs, d'autres marqueurs moléculaires de l'allergie oculaire récemment mis en évidence sont cités dans la littérature, tels que la *protein receptor activated-2*, la *heat shock protein-70*, ou l'hémopexine [25].

La microscopie confocale peut avoir son intérêt dans l'allergie, en précisant notamment la sévérité de l'atteinte. Il a ainsi été mis en évidence chez les patients atteints de KCV une atteinte de toutes les couches de la cornée, à savoir une altération de l'épithélium et des cellules stromales, des nerfs au niveau sous-basal et stromal, une activation des cellules épithéliales et des kératocytes, la présence de cellules inflammatoires dans le stroma antérieur [26]. Une autre équipe s'est intéressée aux glandes de Meibomius dans la KCA à l'aide de cet instrument. Elle montre une atteinte plus sévère dans cette pathologie que

dans la dysfonction des glandes de Meibomius isolée [27].

Enfin, une étude allemande montre une fiabilité et une reproductibilité du *rhinoconjunctivitis allergy-control-Score* (RC-ACS) dans l'évaluation de la gravité de la rhino-conjonctivite. Pourquoi s'en priver dans les essais et études observationnelles ? [28].

Quoi de neuf en thérapeutique ?

Vous vous en doutiez, l'immunothérapie fait désormais partie intégrante de l'arsenal disponible dans le traitement des conjonctivites allergiques. Concernant la rhinoconjonctivite au pollen de graminées, une revue de littérature américaine analysant les essais contre placebo nous rappelle l'efficacité, la sûreté et la praticité de l'immunothérapie sublinguale (SLIT) [29]. A propos de l'innocuité de l'immunothérapie sous-cutanée, une étude allemande a comparé contre placebo les effets en fonction de la dose (de 20 à 120 mg) chez 50 patients. Il a été relevé huit réactions anaphylactiques de grades 1 et 2, et aucune réaction grave (grades 3 et 4) [30]. En ce qui concerne les effets indésirables de la SLIT, Wessel *et al.* nous rapportent les résultats de 628 patients traités sur trois saisons consécutives. Les effets indésirables minimes et tolérables sont fréquents initialement, mais diminuent au cours du traitement et d'année en année. Les effets non tolérables sont rares et diminuent également avec le temps [31]. L'administration de la SLIT de manière perannuelle ou pré-/cosaisonnière ne semble pas modifier son efficacité, excepté pour les symptômes nasaux, à en croire cette étude polonaise [32]. Enfin, en alternative aux voies sublinguale et sous-cutanée, la voie cutanée à l'aide de patchs hebdomadaires sur 6 semaines semble également sûre et efficace, comme nous le signale cet essai suisse [33].

L'efficacité des corticoïdes dans la conjonctivite allergique n'est plus à

CONJONCTIVITES ALLERGIQUES

démontrer, cependant leurs complications au long cours en limitent l'usage. Un petit nouveau encore non disponible en France fait son apparition dans plusieurs publications. Il s'agit du lotéprednol étabonate [34], fabriqué à partir de la prednisone. Il a une haute affinité pour le récepteur et une forme non liée métabolisée en forme inactive. Le moindre risque d'apparition de cataractes cortico-induites serait dû à l'absence de cétone se transformant en base de Schiff et se liant aux protéines du cristallin. L'élévation plus rare de la pression intraoculaire rapportée par le laboratoire est confortée par cette étude turque randomisée, qui montre dans le traitement de la KCV moins d'élévation du tonus oculaire par rapport à la prednisolone, et par ailleurs une efficacité supérieure au fluorométholone [35]. Cette efficacité est également rapportée dans cet essai chinois [36] qui met en évidence une non-infériorité du lotéprednol étabonate 0,2 % à l'olopatadine 0,1 % dans le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière. C'est sur l'efficacité des sprays nasaux de corticoïdes que se sont portées les deux publications suivantes. Ainsi, il est noté dans cette étude comparative belge [37] une diminution de la substance P et de l'histamine dans les larmes, ainsi qu'une efficacité sur les symptômes après test de provocation au pollen. Une diminution du réflexe naso-oculaire est évoquée dans la revue de littérature de Lightman *et al.* [38]. Il n'y aurait pas d'incidence sur le tonus oculaire et l'apparition de cataracte, mais il existe cependant peu de données sur ce sujet. Pour finir avec les corticoïdes, Zaouali S *et al.* nous rappellent l'efficacité de l'injection supratarsale d'acétonide de triamcinolone dans la KCA et KCV avec amélioration significative et disparition des complications cornéennes des 35 patients [39]. Ils relèvent un épisode d'hypertonie intraoculaire et l'apparition des premières rechutes sévères à 9 et 11 mois.

Concernant l'autre pierre angulaire du traitement des conjonctivites allergiques, les anti-histaminiques, la bépotaïne bésilate

non disponible en France a fait l'objet de deux publications américaines. Un essai de phase III contre placebo [40] montre son efficacité après 3 minutes d'instillation et durant plus de 8 heures avec des effets indésirables mineurs. Dans une autre étude randomisée [41] sur 30 patients, la bépotaïne bésilate est préférée à l'olopatadine à 66,7 %. Par ailleurs, une étude expérimentale japonaise [42] confirme la propriété anti-inflammatoire de l'olopatadine en plus de l'action anti-histaminique et anti-dégranulante en montrant une diminution de la substance P. Pour l'anecdote, malgré le peu d'effets indésirables connus avec les anti-histaminiques, il est rapporté dans un *case report* turc [43] un cas d'érythème pigmenté fixe à l'olopatadine chez une enfant de 14 ans. Enfin, pour clore ce chapitre sur les anti-histaminiques, Allaire C *et al.* nous rapportent l'intérêt de la lévocabastine non conservée par rapport à la forme conservée dans une étude randomisée [44]. La forme non conservée est légèrement mieux tolérée, plus efficace si le collyre est instillé juste avant le test de provocation conjonctival mais d'efficacité similaire en cas d'instillation plusieurs heures avant.

Tacrolimus pommade 0,1 % et ciclosporine 2 %, même combat ? C'est ce que l'on pourrait croire d'après cette étude thaïlandaise [45] sur la KCV de l'enfant après 4 semaines de traitement. Faut-il prolonger les traitements immunosuppresseurs dans la KCV ? La question mérite d'être posée lorsqu'on lit la publication coréenne de Ryu EH *et al.* [46] qui montre une efficacité similaire à 6 mois après 2 ou 6 mois de traitements par pommade tacrolimus 0,03 %. Les effets systémiques des inhibiteurs de la calcineurine en usage local sont peu probables. En effet, d'après Ebihara N *et al.* [47], le dosage sanguin de tacrolimus a été négatif chez 75 % des patients traités pendant 12 mois par tacrolimus 0,1 % uniquement en collyre. Le dosage est plus souvent positif en cas d'application associée de pommade, mais avec une concentration sanguine maximale inférieure à 2 ng/mL. Nous ne disposons pas que des inhibiteurs de la calcineurine pour

traiter les KCV réfractaires. En effet, l'interféron alpha-2b topique semble être une alternative sûre et efficace en cure courte. Turan-Vural E *et al.* [48] nous rapportent son efficacité immédiate et maintenue à l'arrêt du traitement sur 12 patients turcs.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont-ils leur place dans le traitement de l'allergie ? A vous de juger en lisant cette étude chinoise comparative [49] qui rapporte une efficacité similaire du pranoprofène et du fluorométholone dans les conjonctivites chroniques, avec cependant une efficacité plus rapide du corticoïde la première semaine. Enfin, pour les amateurs de cuisine, la curcumine contenue dans le curcuma, déjà connue pour son efficacité dans l'asthme et la dermatite atopique, aurait également une action bénéfique dans la conjonctivite allergique, à en croire cette étude expérimentale sur des souris de Chung SH *et al.* [50].

Bibliographie

1. BISWAS J, SAHA I, DAS D *et al.* Ocular morbidity among children at a tertiary eye care hospital in Kolkata, West Bengal. *Indian J Public Health*, 2012; 56: 293-296.
2. VAN DER WERFF SD, POLMAN K, PONCE MC *et al.* Childhood atopic diseases and early life circumstances: an ecological study in Cuba. *PLoS One*, 2012; 7: e39892.
3. KUSUNOKI T, MUKAIDA K, MORIMOTO T *et al.* Birth order effect on childhood food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012; 23: 250-254.
4. CHAE YK, NEAGU S, KIM J *et al.* Association between common allergic symptoms and cancer in the NHANES III female cohort. *PLoS One*, 2012; 7: e42896.
5. BRUNEKREEF B, VON MUTIUS E, WONG G *et al.*; ISAAC Phase Three Study Group. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema. *Epidemiology*, 2012; 23: 742-750.
6. ARAKI A, KANAZAWA A, KAWAI T *et al.* The relationship between exposure to microbial volatile organic compound and allergy prevalence in single-family homes. *Sci Total Environ*. 2012; 423: 18-26.
7. MIYAKE Y, TANAKA K, OKUBO H *et al.* Dietary meat and fat intake and prevalence of rhinoconjunctivitis in pregnant Japanese women: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Nutr J*, 2012; 11: 19.
8. TANAKA K, MIYAKE Y, ARAKAWA M. Smoking and prevalence of allergic disorders in Japanese pregnant women: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Environ Health*, 2012; 11: 15.
9. MITCHELL EA, BEASLEY R, KEIL U *et al.*; ISAAC Phase Three Study Group. The association

- between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax*, 2012; 67: 941-949.
10. LEE MR, SON BS, PARK YR *et al.* The relationship between psychosocial stress and allergic disease among children and adolescents in Gwangyang Bay, Korea. *J Prev Med Public Health*, 2012; 45: 374-380.
 11. CHEN MH, SU TP, CHEN YS *et al.* Attention deficit hyperactivity disorder, tic disorder, and allergy: Is there a link? A nationwide population-based study. *J Child Psychol Psychiatry*, 2012. [Epub ahead of print].
 12. BAULIA M, BEDINI A, CARBONARI G *et al.* Therapeutic targeting of eosinophil adhesion and accumulation in allergic conjunctivitis. *Front Pharmacol*, 2012; 3: 203.
 13. FUKUDA K, KUO CH, MOROHOSHI K *et al.* The murine CCR3 receptor regulates both eosinophilia and hyperresponsiveness in IgE-mediated allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol*, 2012; 96: 1132-1136.
 14. SCHLERETH S, LEE HS, KHADELWAL P *et al.* Blocking CCR7 at the ocular surface impairs the pathogenic contribution of dendritic cells in allergic conjunctivitis. *Am J Pathol*, 2012; 180: 2351-2360.
 15. ANDOH T, SAKAI K, URASHIMA M *et al.* Involvement of leukotriene B4 in itching in a mouse model of ocular allergy. *Exp Eye Res*, 2012; 98: 97-103.
 16. HAYASHI D, LI D, HAYASHI C *et al.* Role of histamine and its receptor subtypes in stimulation of conjunctival goblet cell secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012; 53: 2993-3003.
 17. LAN W, PETZNICK A, HERYATI S *et al.* Nuclear Factor- κ B: central regulator in ocular surface inflammation and diseases. *Ocul Surf*, 2012; 10: 137-148.
 18. OKAYAMA Y, KASHIWAKURA JI, MATSUDA A *et al.* The interaction between Lyn and Fc ϵ RI β is indispensable for Fc ϵ RI-mediated human mast cell activation. *Allergy*, 2012; 67: 1241-1249.
 19. FUJISHIMA H, OKADA N, DOGRU M *et al.* The role of Staphylococcal enterotoxin in atopic keratoconjunctivitis and corneal ulceration. *Allergy*, 2012; 67: 799-803.
 20. STEBBINS KJ, BROADHEAD AR, MUSIYENKO A *et al.* DP2 (CRTh2) antagonism reduces ocular inflammation induced by allergen challenge and respiratory syncytial virus. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012; 157: 259-268.
 21. MIYAKE Y, TANAKA K, ARAKAWA M. ADAM33 genetic polymorphisms, smoking, and rhinoconjunctivitis in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Hum Immunol*, 2012; 73: 411-415.
 22. SHOJIO J, UCHIO E, EBIHARA N *et al.* Evaluation of the efficacy of subjective symptoms, objective findings, and of a total tear IgE detection kit in diagnosis of allergic conjunctival diseases. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 2012; 116: 485-93.
 23. MIMURA T, USUI T, YAMAGAMI S *et al.* Relation between total tear IgE and severity of acute seasonal allergic conjunctivitis. *Curr Eye Res*, 2012; 37: 864-870.
 24. WAKAMATSU TH, SATAKE Y, IGARASHI A *et al.* IgE and eosinophil cationic protein (ECP) as markers of severity in the diagnosis of atopic keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol*, 2012; 96: 581-586.
 25. ENRIQUEZ-DE-SALAMANCA A, BONINI S, CALONGE M. Molecular and cellular biomarkers in dry eye disease and ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012; 12: 523-533.
 26. LEONARDI A, LAZZARINI D, BORTOLOTTI M *et al.* Corneal confocal microscopy in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*, 2012; 119: 509-515.
 27. IBRAHIM OM, MATSUMOTO Y, DOGRU M *et al.* In vivo confocal microscopy evaluation of meibomian gland dysfunction in atopic-keratoconjunctivitis patients. *Ophthalmology*, 2012; 119: 1961-1968.
 28. HAFNER D, REICH K, ZSCHOCKE I *et al.* Prospective validation of the "rhinoconjunctivitis allergy-control-SCORE $^{\circ}$ " (RC-ACS $^{\circ}$). *Clin Transl Allergy*, 2012; 2: 17.
 29. NELSON H, LEHMANN L, BLAIS MS. Treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis with a once-daily SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *Curr Med Res Opin*, 2012; 28: 1043-1051.
 30. KLIMEK L, SCHENDZIELORZ P, PINOL R *et al.* Specific subcutaneous immunotherapy with recombinant grass pollen allergens: first randomized dose-ranging safety study. *Clin Exp Allergy*, 2012; 42: 936-945.
 31. WESSEL F, CHARTIER A, MEUNIER JP *et al.* Safety and tolerability of an SQ-standardized GRASS Allergy immunotherapy tablet (GRAZAX) in a real-life setting for three consecutive seasons – the GRAAL trial. *Clin Drug Investig*, 2012; 32: 451-463.
 32. STELMACH I, KALUZINSKA-PARZYSZEK I, JERZYNSKA J *et al.* Comparative effect of pre-seasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. *Allergy*, 2012; 67: 312-320.
 33. SENTI G, VON MOOS S, TAY F *et al.* Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study. *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 129: 128-135.
 34. COMSTOCK TL, DECORY HH. Advances in corticosteroid therapy for ocular inflammation: loteprednol etabonate. *Int J Inflam*, 2012; 2012: 789623.
 35. ONER V, TURKCU FM, TAS M *et al.* Topical loteprednol etabonate 0.5 % for treatment of vernal keratoconjunctivitis: efficacy and safety. *Jpn J Ophthalmol*, 2012; 56: 312-318.
 36. GONG L, SUN X, QU J *et al.* Loteprednol etabonate suspension 0.2 % administered QID compared with olopatadine solution 0.1 % administered BID in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis: a multicenter, randomized, investigator-masked, parallel group study in Chinese patients. *Clin Ther*, 2012; 34: 1259-1272.e1.
 37. CALLEBAUT I, VANDEWALLE E, HOX V *et al.* Nasal corticosteroid treatment reduces substance P levels in tear fluid in allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012; 109: 141-146.
 38. LIGHTMAN S, SCADDING GK. Should intranasal corticosteroids be used for the treatment of ocular symptoms of allergic rhinoconjunctivitis? A review of their efficacy and safety profile. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012; 158: 317-325.
 39. ZAOUALI S, KAHLOUN R, ATTIA S *et al.* Supratarsal injection of triamcinolone acetonide and childhood allergic keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol*, 2012; 32: 99-106.
 40. MEIER EJ, TORKILDSEN GL, GOW JA *et al.* Bepotastine Besilate Ophthalmic Solutions Study Group. Integrated phase III trials of bepotastine besilate ophthalmic solution 1.5 % for ocular itching associated with allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Proc*, 2012; 33: 265-274.
 41. MCCABE CF, MCCABE SE. Comparative efficacy of bepotastine besilate 1.5 % ophthalmic solution versus olopatadine hydrochloride 0.2 % ophthalmic solution evaluated by patient preference. *Clin Ophthalmol*, 2012; 6: 1731-1838.
 42. TAMURA T. Olopatadine ophthalmic solution suppresses substance P release in the conjunctivitis models. *Asia Pac Allergy*, 2012; 2: 115-121.
 43. BILGILI SG, KARADAG AS, KARADAG R *et al.* Fixed drug eruption induced by topical olopatadine ophthalmic solution. *Hum Exp Toxicol*, 2012; 31: 1292-1294.
 44. ALLAIRE C, SIOU-MERMET R, BASSOLS A. Safety and efficacy of a new preservative-free levocabastine ophthalmic solution (Levofree $^{\circ}$) using the conjunctival provocation test. *J Fr Ophthalmol*, 2012; 35: 491-498.
 45. LABCHAROENWONGS P, JIRAPONGSANANURUK O, VISITSUNTHORN N *et al.* A double-masked comparison of 0.1 % tacrolimus ointment and 2 % cyclosporine eye drops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2012; 30: 177-184.
 46. RYU EH, KIM JM, LADDHA PM *et al.* Therapeutic effect of 0.03 % tacrolimus ointment for ocular graft versus host disease and vernal keratoconjunctivitis. *Korean J Ophthalmol*, 2012; 26: 241-247.
 47. EBIHARA N, OHASHI Y, FUJISHIMA H *et al.* Blood level of tacrolimus in patients with severe allergic conjunctivitis treated by 0.1 % tacrolimus ophthalmic suspension. *Allergol Int*, 2012; 61: 275-282.
 48. TURAN-VURAL E, ACAR BT, ACAR S. The efficacy of topical interferon alpha 2b treatment in refractory vernal keratoconjunctivitis. *Ocul Immunol Inflam*, 2012; 20: 125-129.
 49. LI Z, MU G, CHEN W *et al.* Comparative Evaluation of Topical Pranoprofen and Fluorometholone in Cases With Chronic Allergic Conjunctivitis. *Cornea*, 2012 Sep 27.
 50. CHUNG SH, CHOI SH, CHOI JA *et al.* Curcumin suppresses ovalbumin-induced allergic conjunctivitis. *Mol Vis*, 2012; 18: 1966-1972. [Epub 2012 Jul 18].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.