

RAPPORT 2015

SURFACE OCULAIRE

par

Pierre-Jean Pisella
Christophe Baudouin
Thanh Hoang-Xuan

avec la collaboration de

Jean-Paul Adenis, Catherine Albou-Ganem, Stefano Barabino, Emmanuel Barreau, Laurence Batellier, Francine Behar-Cohen, Vincent Borderie, Gaëlle Boulanger, Tristan Bourcier, Emmanuelle Brasnu-de-Cenival, Dominique Brémond-Gignac, Françoise Brignole-Baudouin, Alain Bron, Carole Burillon, Thierry Bury, Myriam Cassagne, Nathalie Cassoux, Michel Castelain, Sunil K. Chauhan, Christine Chaumeil, Yihe Chen, Frédéric Chiambaretta, Béatrice Cochener, Évelyne Collet, Catherine Creuzot-Garcher, Reza Dana, Guillaume Debellemanière, Alexandre Denoyer, Nathalie Deschamps, Laurence Desjardins, Ali Dirani, Serge Doan, Bénédicte Dupas, Mohamed El Hamdaoui, Jean-Luc Fauquert, Charles Stephen Foster, Pierre Fournié, Éric Gabison, Marie-Noëlle George, Jean-Jacques Gicquel, Pablo Goldschmidt, Julie Gueudry, Laurent Guyot, Louis Hoffart, Sofiene Kallel, Bernadette Kantelip, Antoine Labbé, Marc Labetoulle, Sihem Lazreg, Michael A. Lemp, Christine Levy-Gabriel, Hong Liang, Mohamed M'Garrech, François Majo, François Malecaze, Benjamin Mathieu, Stéphane Mélik Parsadaniantz, Jamie Lynne Metzinger, Sylvain Michée, Bruno Mortemousque, Marc Muraine, Aurore Muselier-Mathieu, Muriel Poli, Matthieu Randon, Annabelle Réaux-Le Goazigo, Serge Resnikoff, Pierre-Yves Robert, Antoine Rousseau, Maher Saleh, Arnaud Sauer, Benjamin D. Sullivan, Rachid Tahiri Joutei Hassani, Liem Trinh, Kazuo Tsubota, Élise Warcoïn

et de

Ahmed Aboubacar, Stephen D. Anesi, Lydie Bonin, Ermanno Candolfi, Frédéric De Blay, Anne Dory, Harminder Dua, Éric Frouin, Godefroy Kaswin, Jonathan Letsch, Valérie Letscher-Bru, Aude Pauly, Gilles Prevost, Christophe Roubex, Bailey Wentworth

Préface de

Gilles Renard



ELSEVIER
MASSON

Traitements anti-allergiques

B. MORTEMOUSQUE, D. BREMOND-GIGNAC, S. LAZREG, F. CHIAMBARETTA

L'essentiel

La prise en charge thérapeutique des allergies oculaires doit être adaptée à la sévérité de l'affection et conduite en collaboration avec un allergologue dans certains cas.

Dans les formes bénignes regroupant les conjonctivites allergiques saisonnière (CAS) et perannuelle (CAP), l'enjeu thérapeutique est l'amélioration des signes fonctionnels d'inconfort, sans aucun risque pour la fonction visuelle. Les collyres anti-histaminiques et/ou antidégranulants mastocytaires constituent, avec les mesures associées, le cœur du traitement. Le bilan allergologique sera nécessaire pour les formes invalidantes et/ou chroniques, permettant une éviction, voire une immunothérapie spécifique.

Dans les formes sévères regroupant les kératoconjonctivites vernale (KCV) et atopique (KCA), l'enjeu thérapeutique est de préserver la fonction visuelle. Le bilan allergologique est systématique pour identifier tout allergène responsable de poussées inflammatoires de la surface oculaire et proposer une éviction et une immunothérapie spécifiques. Le crescendo thérapeutique médical local est guidé par le niveau inflammatoire de la surface oculaire. Les anti-histaminiques et/ou antidégranulants mastocytaires constituent le traitement de fond (sur les périodes à risque : printemps, été) ; la corticothérapie courte répond aux poussées inflammatoires importantes et une posologie forte lutte contre les ulcérations inflammatoires. Les immunosuppresseurs locaux (ciclosporine A puis tacrolimus) sont nécessaires en cas de cortico-dépendance.

Les outils dont nous disposons dans la prise en charge des manifestations allergiques oculaires sont nombreux. Leur utilisation en demande une bonne connaissance et plus particulièrement sur leurs mécanismes. Ceci permet au mieux de les appliquer selon la physiopathologie de la manifestation allergique à prendre en charge.

Prévention de l'allergie

La prévention de l'allergie comporte trois niveaux :

- au niveau primaire, l'objectif est d'éviter que n'apparaisse l'allergie ;
- aux niveaux secondaire et tertiaire, l'objectif est d'éviter le ou les allergènes en cause et l'apparition des manifestations allergiques.

Ainsi, pendant la grossesse et durant les deux premières années de la vie, la prévention primaire peut s'adresser à une population à « haut risque allergique » (enfants nés de parents allergiques). Il convient cependant d'estimer la faisabilité et les résultats en termes de rapport coût/efficacité, en comparaison de celui du traitement symptomatique et de l'immunothérapie spécifique.

Au stade des manifestations cliniques, que sont les conjonctivites allergiques, la prévention de primaire n'a plus lieu d'être, seules les préventions secondaire et tertiaire ont leur place.

Éviction, élimination et évitement de l'allergène

Lorsque l'allergène responsable des manifestations cliniques a été identifié, son élimination est une évidence. Cependant elle n'est pas toujours possible ni facile. Lorsque l'éviction ou l'évitement ne sont pas ou plus possibles, les moyens symptomatiques sont utilisables. Les solutions de lavages oculaires sans conservateur prennent tout leur intérêt dans les manifestations oculaires allergiques. Leur instillation pluriquotidienne permet un lavage des culs-de-sac conjonctivaux, éliminant allergènes et médiateurs de l'allergie. Leur limite est la nécessité d'instillations répétées, ce qui n'est pas toujours facile à réaliser dans la vie au quotidien.

Mesures associées au traitement médical

Les moyens associés prennent toute leur importance en diminuant les allergènes et les médiateurs inflammatoires présents sur la surface oculaire. Ils permettent de minimiser au maximum le traitement médical à prescrire. Les lavages oculaires fréquents, éventuellement sous forme de lingettes nettoyantes [1], agissent sur le plan local en éliminant ou diluant allergènes et cytokines. D'autres

mesures peuvent être conseillées pour diminuer l'irritation de la surface oculaire, elles incluent les lunettes teintées, la lutte contre l'œil sec avec des agents mouillants, l'évitement des ambiances avec air conditionné, etc.

I Traitements médicaux

■ SUBSTITUTS LACRYMAUX

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

■ ANTI-HISTAMINIQUES

Les anti-histaminiques H1 (AH1), longtemps considérés comme des antagonistes de l'histamine, sont en fait des agonistes inverses [2–6]. Ils stabilisent la forme inactive du récepteur H1. Les anti-histaminiques n'ont pas d'activité antagoniste démontrée sur les autres récepteurs de l'histamine (H2-4). Leur affinité pour le récepteur H1, mesurée *in vitro*, varie grandement d'une molécule à l'autre (de 1 pour la fexofénadine à 200 pour la desloratadine par exemple), mais les relations avec la puissance clinique ne sont pas flagrantes. Leurs effets thérapeutiques apparaissent souvent dès 15 à 60 minutes selon la molécule. La durée d'action s'étend à 24 heures pour les AH1 de deuxième génération. L'effet clinique apparaît souvent avant et est, en général, maximum plusieurs heures après le pic de concentration plasmatique ; de même, l'effet persiste plusieurs jours après l'arrêt de l'AH1 et ainsi 2 à 5 jours sans traitement sont nécessaires si des tests cutanés doivent être réalisés. Aucune baisse d'efficacité par tachyphylaxie n'a été observée jusqu'à maintenant. Ils diminuent fortement le larmolement, la rhinorrhée et le prurit oculonasal. L'efficacité des AH1 locaux est comparable à celle des AH1 oraux après 15 jours de traitement, puis légèrement plus faible. Leurs effets ne sont que rarement complets, surtout lors du pic pollinique où il est parfois judicieux de recourir à des associations thérapeutiques. Les AH1 améliorent la qualité de vie des patients mais leur place dans la prise en charge globale reste à analyser : AH1 pris seuls ou en association. L'efficacité des formes topiques (oculaires) semble comparable à celle des anti-histaminiques par voie générale, avec une supériorité en utilisation seule dans les formes oculaires pures. L'association de formes locales et générales est possible avec, selon les études, une amélioration dans la qualité de vie. Certaines spécialités topiques présentent des effets associés.

■ ANTIDÉGRANULANTS MASTOCYTAIRES OU STABILISANTS DE MEMBRANE

Ces médicaments ne sont pas absorbés par le tractus digestif, ils sont donc proposés par voie locale. Leur efficacité (principalement préventive) est bonne dans la conjonctivite. Ils inhibent la dégranulation des mastocytes en bloquant le fonctionnement des canaux calciques présents au niveau de la membrane mastocytaire, empêchant la libération des médiateurs préformés [5, 7]. Leur action antidégranulante est variable selon la molécule. Ils sont cependant moins efficaces que les anti-histaminiques et les glucocorticoïdes. Les effets sont relativement brefs (2 à 4 heures en moyenne) et incomplets. On doit donc recourir à plusieurs administrations journalières et à des associations médicamenteuses. Une goutte dans

chaque œil doit être renouvelée 2 à 4 fois/jour. La tolérance globale de ces molécules est excellente (rares picotements, éternuements et rhinorrhée). Des modes d'action complémentaires ont été décrits pour certaines de ces molécules, comme une diminution du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (cromoglycates), éosinophiles (cromoglycates, lodoxamide, nédocromil) [8] et des monocytes (nédocromil, cromoglycates). On note également une diminution de la libération des protéines cytolytiques des éosinophiles (lodoxamide), une inhibition de l'enzyme C3 convertase de la cascade du complément (*N acetyl aspartyl glutamic acid* ou NAAGA) [9]. Les antidégranulants sont d'autant plus efficaces qu'ils sont administrés avant le contact avec l'allergène [10].

■ COLLYRES À DOUBLE ACTION ANTI-HISTAMINIQUES ET ANTIDÉGRANULANTS MASTOCYTAIRES

Plusieurs principes actifs revendiquent cette double activité : alcaftadine, azélastine, bepotastine, épinastine, kétotifène, olopatadine. Ces molécules cumulent la puissance thérapeutique des deux classes, avec la rapidité d'amélioration des symptômes par le blocage des récepteurs à l'histamine et l'action préventive des antidégranulants. L'olopatadine et le kétotifène ont démontré une bonne efficacité dans la kératoconjonctivite vernale (KCV).

■ CORTICOÏDES

Les corticoïdes n'agissent ni sur la stabilité des membranes cellulaires, ni sur la libération d'histamine, mais en inhibant la voie de la phospholipase A2 [11]. Ils diminuent la synthèse d'acide arachidonique et de ses dérivés (prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes). À concentration élevée, ils modifient directement la perméabilité vasculaire et l'œdème, et inhibent la néovascularisation cornéenne. Ces propriétés en feraient le traitement de choix de toutes les conjonctivites allergiques si, malheureusement, ils n'étaient pas dépourvus d'effets secondaires. Leurs effets indésirables sont l'hypertonie oculaire, la cataracte, le ralentissement de la cicatrisation épithéliale et l'augmentation des infections virales et bactériennes. Par ailleurs, l'existence de phénomènes de rebond à l'arrêt du traitement et de cortico-dépendance, quelle qu'en soit la voie d'administration, mais variables selon la molécule, conduit à leur utilisation en cures courtes à haute dose. Ils sont souvent indispensables dans les formes modérées à sévères des kératoconjonctivites vernale (KCV) et atopique (KCA), pour permettre le contrôle de l'inflammation de la surface oculaire. Leur utilisation doit être restreinte aux atteintes cornéennes et lorsque les signes fonctionnels sont invalidants. La posologie doit être adaptée sur une période courte par prescription médicale. Toute prescription prolongée ou l'automédication exposent aux redoutables effets secondaires d'hypertonie oculaire pouvant se transformer en glaucome secondaire et à la formation d'une cataracte cortisonique sous-capsulaire postérieure. En cas de cortico-dépendance, certains traitements immunosuppresseurs comme la ciclosporine A peuvent aider au sevrage.

■ ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

En inhibant la voie de la cyclo-oxygénase, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) réduisent ainsi la libération des prostaglandines et thromboxanes, par voie de conséquence, diminuent la vasodilatation (PGD2, PGE2, PGF2a), l'œdème (PGD2, thromboxane A2), l'hypersécrétion muqueuse (PGD2, PGJ2, thromboxane A2), l'infiltration cellulaire par les éosinophiles (PGD2, PGJ2), ainsi que

la sensibilité périphérique à l'histamine [12, 13]. Plusieurs études cliniques ont montré, chez des patients atteints de pathologies allergiques oculaires de sévérité variable, que les AINS topiques réduisaient la symptomatologie allergique, en particulier le prurit, mais aussi les larmoiements, l'hyperhémie conjonctivale, la photophobie et la rhinorrhée. Pour certains auteurs, leur efficacité serait comparable à celle de certains antihistaminiques/antidégranulants. En revanche, leur effet clinique sur les lésions cornéoconjonctivales est variable selon les études et toujours modéré. L'utilisation des AINS topiques n'est proposée qu'en seconde intention.

■ INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE

La ciclosporine A (CsA), par le blocage de la synthèse l'interleukine (IL) 2 et de la prolifération des lymphocytes Th2, permet le contrôle de l'inflammation de la KCV et de la KCA. De plus, la CsA inhibe la libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles en diminuant la production de l'IL-5, elle réduit ainsi le recrutement des éosinophiles et protège la surface oculaire (fig. 15-1).

Il n'existe pas à ce jour de préparations commerciales en collyre avec autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la KCV, et seules les préparations magistrales à 2 % et 1 % sont utilisables et efficaces [14]. La CsA est lipophile et nécessite donc un solvant à base d'alcool et de lipides, ce qui est source d'inconfort lors de son utilisation. Instillée 2 à 4 fois/jour, la CsA permet de réaliser une épargne corticoïde dans les formes cortico-dépendantes et cortico-résistantes. La CsA à 1 % semble être la concentration minimale qui permette de contrôler un ulcère vernal [15]. L'utilisation de la ciclosporine à 2 % en collyre dans la KCA permet la diminution de la symptomatologie, un contrôle de l'inflammation oculaire et une épargne cortisonique [16, 17]. Des concentrations plus faibles de ciclosporine à 0,05 % ne semblent pas apporter de bénéfice pour les patients. Dans les formes extrêmes résistantes de KCV et de KCA, la CsA per os à 5 mg/kg/jour peut être prescrite sous surveillance médicale.

Le tacrolimus (FK506) partage le même mécanisme d'action que la CsA mais avec une puissance supérieure. Il est disponible en pommade cutanée (0,03 % et 0,1 %) pour le traitement de la dermatite atopique sévère des paupières, et peut apporter un bénéfice dans la KCV. Des séries de cas cliniques et une étude

récente ont montré une efficacité de la pommade (à 0,1 %) et du collyre à 0,1 % dans la KCV [18–20]. Dans la KCA, la forme locale est très efficace dans le traitement de l'atteinte palpébrale mais aussi de celle de la surface oculaire ; quelques cas de traitement par le tacrolimus par voie générale ont été décrits dans les formes résistantes à toutes les autres thérapeutiques usuelles, la dose administrée doit être très faible à raison de 0,03 à 0,08 mg/kg/jour [21, 22].

La ciclosporine par voie orale 3–5 mg/kg/jour est aussi une alternative dans les formes très sévères de KCA corticorésistante [23].

■ AUTRES THÉRAPEUTIQUES

L'immunothérapie spécifique n'est indiquée que si une hypersensibilité à un allergène est établie, suggérée par l'histoire clinique, démontrée par les résultats des *pricks tests* et ceux des IgE spécifiques sériques. Mais le test de provocation conjonctivale positif reste la seule preuve indiscutable de l'allergie oculaire à l'allergène et de son implication dans les poussées inflammatoires. La désensibilisation peut se faire par voie sous-cutanée ou sublinguale, elle peut être plus efficace dans les formes IgE positives que le traitement anti-allergique topique [24].

L'omalizumab, anti-IgE, semble améliorer les KCV sévères, avec un fort taux d'IgE sérique. Le blocage des IgE s'oppose à l'activation des mastocytes, des basophiles et des cellules présentant l'antigène, ce qui limite la libération des médiateurs inflammatoires et l'infiltration tissulaire par les éosinophiles [25].

Les antileukotriènes (montélukast) par voie orale peuvent lisser les poussées inflammatoires de KCV, lors qu'elles sont associées à un asthme [26].

La correction optique par lentilles scléales rigides perméables au gaz peut être intéressante pour la réhabilitation visuelle dans les formes avancées de KCA, contrôlées médicalement. Cet équipement optique permet de protéger la cornée contre les traumatismes mécaniques, de prévenir l'évaporation du film lacrymal et d'offrir une chambre humide idéale pour la cicatrisation cornéenne [27].

Le rebamipide, médicament gastoprotecteur, était utilisé initialement pour traiter l'inflammation de la muqueuse gastrique. Il a été approuvé récemment au Japon sous une forme collyre pour le

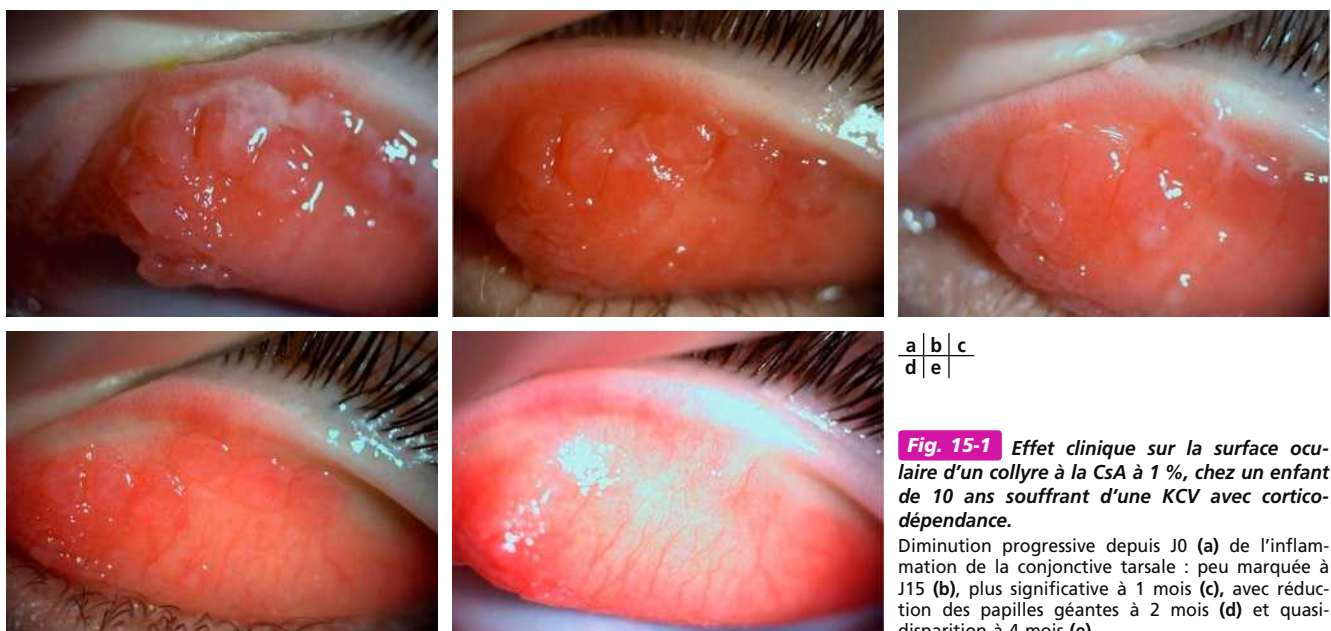


Fig. 15-1 Effet clinique sur la surface oculaire d'un collyre à la CsA à 1 %, chez un enfant de 10 ans souffrant d'une KCV avec cortico-dépendance.

Diminution progressive depuis J0 (a) de l'inflammation de la conjonctive tarsale : peu marquée à J15 (b), plus significative à 1 mois (c), avec réduction des papilles géantes à 2 mois (d) et quasi-disparition à 4 mois (e).

traitement de l'œil sec, cette molécule agissant sur la régulation de la sécrétion de mucines par les cellules à mucus conjonctivales. Son utilisation en association avec des anti-allergiques et/ou corticoïdes et/ou immunosuppresseurs dans les formes de KCA et KCV réfractaires aux traitements classiques a permis une régression de la taille des papilles géantes en plus de traiter l'œil sec associé à ces pathologies [28].

Traitements chirurgicaux

Les options chirurgicales ne concernent que les formes sévères de la KCA et de la KCV.

L'injection supratarsale de corticoïdes a été proposée comme alternative thérapeutique aux formes réfractaires aux thérapies usuelles de KCV et KVA. Cette technique a permis une nette amélioration de l'inflammation de la surface oculaire avec diminution du volume des papilles géantes, mais le risque d'une hypertension oculaire persistante est réel. La pleine efficacité s'obtient à 2 semaines de l'injection, avec la dexaméthasone ou une forme retard comme l'acétate de triamcinolone. La triamcinolone exposerait plus au risque d'hypertension oculaire, mais pour certains aurait un effet bénéfique prolongé [29, 30].

L'ablation des plaques vernaes est pratiquée sous anesthésie locale ou générale pour permettre une cicatrisation cornéenne (voir fig. 5-19 et vidéo 15-1) ; une greffe de membrane amniotique peut être associée et accélérera la cicatrisation de l'ulcère vernal (aucune suture ne doit être faite sur le tissu cornéen, mais à distance sur la conjonctive) [31].

La cryothérapie et l'excision des papilles géantes ne sont plus recommandées de nos jours.

La greffe de cellules souches limbiqes peut être indiquée en cas d'insuffisance limbique dans de très rares cas de KCV [32].

Les symblépharons dans la KCA peuvent bénéficier d'une chirurgie réparatrice, avec reconstruction du cul-de-sac conjonctival pour certains à l'aide de membrane amniotique. Les kératoplasties transfixiantes, parfois nécessaires dans les KCA, lors d'opacifications cornéennes majeures, demeurent de mauvais pronostic en raison de la sécheresse oculaire, de la blépharite associée et surtout du risque élevé de rejet de greffe.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Devogelaere T, Beresniak A, Raymaeckers A, et al. Étude clinique des lingettes Supra-nettes dans le traitement des conjonctivites saisonnières et perannuelles de l'enfant. *J Fr Ophtalmol* 2006 ; 29 : 593-8.
- [2] Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S. Sedation with 'non-sedating' antihistamines : four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ* 2000 ; 320 : 1184-7.
- [3] Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2203-17.
- [4] Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines : inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002 ; 32 : 489-98.
- [5] Bielory L, Lien KW, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs* 2005 ; 65 : 215-28.
- [6] Abelson MB, McLaughlin JT, Gomes PJ. Antihistamines in ocular allergy : are they all created equal ? *Curr Allergy Asthma Rep* 2011 ; 11 : 205-11.
- [7] Cook EB, Stahl JL, Barney NP, Graziano FM. Mechanisms of antihistamines and mast cell stabilizers in ocular allergic inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002 ; 1 : 167-80.
- [8] Foreman JC. Substance P and calcitonin gene-related peptide : effects on mast cells and inhuman skin. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987 ; 82 : 366-71.
- [9] Blondin C, Cholley B, Haeflner-Cavillon N, Goldschmidt P. Effets modulateurs de collyres anti-allergiques sur l'activation du complément induite in vitro par des polluants particuliers. *J Fr Ophtalmol* 2003 ; 26 : 328-36.
- [10] Ciprandi G, Buscaglia S, Cerqueti PM, Canonica GW. Drug treatment of allergic conjunctivitis. A review of the evidence. *Drugs* 1992 ; 43 : 154-76.
- [11] Doan S, Mortemousque B, Pisella PJ. L'allergie oculaire de la clinique au traitement. *Med'Com Éditions* ; 2010, p. 233-7.
- [12] Ballas Z, Blumenthal M, Tinkelman DG, et al. Clinical evaluation of ketorolac tromethamine 0.5 % ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 1993 ; 38(Suppl) : 141-8.
- [13] Tauber J, Raizman MB, Ostrov CS, et al. A multicenter comparison of the ocular efficacy and safety of diclofenac 0.1 % solution with that of ketorolac 0.5 % solution in patients with acute seasonal allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 1998 ; 14 : 137-45.
- [14] Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, et al. Efficacy and safety of cyclosporine eye-drops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 ; 89 : 298-303.
- [15] Cetinkaya A, Akova YA, Dursun D, Pelit A. Topical cyclosporine in the management of shield ulcers. *Cornea* 2004 ; 23 : 194-200.
- [16] Hingorani M, Calder VL, Buckley RJ, Lightman S. The immunomodulatory effect of topical cyclosporin A in atopic keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999 ; 40 : 392-9.
- [17] Hingorani M, Moodaley L, Calder VL, et al. A randomised, placebo-controlled trial of topical cyclosporin A in steroid-dependent atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 1715-20.
- [18] Tam P, Young A, Cheng L, et al. Topical tacrolimus 0.03 % monotherapy for vernal keratoconjunctivitis-case series. *Br J Ophthalmol* 2010 ; 94 : 1405-6.
- [19] Kheirkhah A, Zavareh M, Farzod F, et al. Topical 0.005 % tacrolimus eye drop for refractory vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2011 ; 25 : 872-80.
- [20] Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1 % in severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010 ; 26 : 165-74.
- [21] Al-Amri AM. Long-term follow-up of tacrolimus ointment for treatment of atopic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 157 : 280-6.
- [22] Stumpf T, Luqmani N, Sumich P, Cook S, Toled D. Systemic tacrolimus in the treatment of severe atopic keratoconjunctivitis. *Cornea* 2006 Dec ; 25 : 1147-9.
- [23] Hoang-Xuan T, Prisant O, Hannouche D, Robin H. Systemic cyclosporine A in severe atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1997 ; 104 : 1300-5.
- [24] Mahdy RA, Nada WM, Marei AA. Subcutaneous allergen-specific immunotherapy versus topical treatment in vernal keratoconjunctivitis. *Cornea* 2012 ; 31 : 525-8.
- [25] Sánchez J, Cardona R, Omalizumab. An option in vernal keratoconjunctivitis *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012 ; 40 : 319-20.
- [26] Lambiase A, Bonini S, Rasi G, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in vernal keratoconjunctivitis associated with asthma. *Arch Ophthalmol* 2003 ; 121 : 615-20.
- [27] Margolis R, Thakrar V, Perez VL. Role of rigid gas-permeable scleral contact lenses in the management of advanced atopic keratoconjunctivitis. *Cornea* 2007 ; 26 : 1032-4.
- [28] Ueta M, Sotozono C, Koga A, et al. Usefulness of a new therapy using rebamipide eyedrops in patients with VKC/AKC refractory to conventional anti-allergic treatments. *Allergol Int* 2014 ; 63 : 75-81.
- [29] Singh S, Pal V, Dhull CS. Supratarsal injection of corticosteroids in the treatment of refractory vernal keratoconjunctivitis. *Indian J Ophthalmol* 2001 ; 49 : 241-5.
- [30] Zaouali S, Kahlon R, Attia S, et al. Supratarsal injection of triamcinolone acetate and childhood allergic keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol* 2012 ; 32 : 99-106.
- [31] Rouher N, Pilon F, Dalens H, et al. Greffe de membrane amniotique et traitement des ulcères de cornée lors des kératoconjunctivites chroniques allergiques. *J Fr Ophtalmol* 2004 ; 27 : 1091-7.
- [32] Angwan VS, Jain V, Vemuganti GK, Murthy SI. Vernal keratoconjunctivitis with limbal stem cell deficiency. *Cornea* 2011 ; 30 : 491-6.