

Conjonctivite printanière par allergie réaginique à *Stemphylium botryosum*

D.A. MONERET-VAUTRIN *, Cl. MOUTON, J.P. FLECHON, C. PETIT

RÉSUMÉ

Un cas de conjonctivite printanière, chez un garçon de 4 ans, est décrit. Le rôle des pneumallergènes classiques est éliminé ; la responsabilité de *Stemphylium botryosum* (classe des hyphomycètes) est retenue sur la conjonction d'une énorme réaction cutanée, d'une conjonctivite aiguë et d'une réaction généralisée comportant urticaire et asthme. L'hyposensibilisation entraîne la guérison fonctionnelle. Les spores de *Stemphylium* sont présentes dans l'atmosphère, avec une nette recrudescence en juillet-août, en région lorraine. Leur présence dans l'habitation est notée au niveau des papiers muraux, de la poussière de literie, etc. Une fraction allergénique paraît commune à *Stemphylium* et *Alternaria*. Cette observation apporte des arguments en faveur de l'hypothèse de la responsabilité d'une allergie IgE-dépendante aux moisissures dans la survenue des conjonctivites printanières.

SUMMARY

Vernal conjunctivitis in relation with reaginic hypersensitivity to *Stemphylium botryosum*. — A case of vernal conjunctivitis in a 4 years old, young male, is studied. Classical airborne allergens are not involved. The responsibility of *Stemphylium botryosum* (Fungi imperfecti) is warranted by an enormous intradermal reaction, an acute conjunctivitis and a systemic reaction including asthma and generalized urticaria, following the cutaneous testing. Complete recovery by hyposensitization is obtained. Spores of *Stemphylium* are mostly propelled into the atmosphere in summer (especially July and August, in the area of Lorraine); a domestic growth, setting in wallpapers, house dust, etc... exists. Cross reactivity between *Stemphylium* and *Alternaria* is often quoted. Because of the highly speculative role of fungal allergens in various symptoms, this observation seems to be important, and leads to the hypothesis of the responsibility of IgE-mediated hypersensitivity to molds in vernal conjunctivitis.

La conjonctivite printanière est une affection oculaire de l'enfant, de physiopathologie encore très mal connue. Evoluant entre mars et septembre, cette affection désespère par le peu de succès des traitements, jusqu'ici symptomatiques. On évoque le rôle conjugué d'une susceptibilité conjonctivale aux ultra-violets, sur laquelle se grefferait une hypersensibilité aux pneumallergènes. Les Français insistent sur la grande fréquence de l'allergie aux poussières de maison, acariens, plumes et pollens, les auteurs américains réservent un plus grand rôle à l'allergie aux pollens. La possibilité d'une allergie aux moisissures, bien que notée [22], est très mal documentée. L'observation que nous rapportons est particulièrement intéressante dans la mesure où l'allergène probablement responsable est une moisissure, dont le rôle pathogène est particulièrement évoqué en Lorraine, et où l'hyposensibilisation a entraîné la guérison.

HISTOIRE CLINIQUE

L'enfant Rémy A... présente le début de son affection oculaire en 1977, à l'âge de 8 ans. Le diagnostic porté est d'abord celui d'une conjonctivite qui, ayant commencé en juin, s'atténue, puis disparaît en octobre. Elle reprend en 1978 pendant la même période. L'ophtalmologiste consulté en septembre confirme alors le diagnostic de conjonctivite printanière. L'éversion des paupières supérieures montre des papilles volumineuses, siégeant sur la conjonctive tarsale, en particulier dans le tiers interne des paupières, et prédominant du côté droit. Une résection au ciseau est complétée par une cryocoagulation. La conjonctivite ne se reproduit pas jusqu'en juin 1979, où les symptômes entraîneront une nouvelle cryocoagulation, ainsi qu'en juin 1980, puis juillet 1981. Les deux premières ont été effectuées sous anesthésie générale, les deux suivantes sous anesthésie locale. Une enquête immuno-allergologique est alors demandée en septembre 1981. Chez cet enfant de 12 ans, sans antécédents atopiques familiaux ni personnels, on constate une rhinite infectée depuis juin 1981, et une photophobie avec clignement des paupières. L'enfant vit à la campagne ; l'hygiène de la literie paraît insuffisante ; il n'y a pas d'animaux dans l'appartement ; par contre, il existe un certain nombre de pots de plantes vertes.

* Service de Médecine "D" (Pr J.P. Grilliat, Pr Ag. D.A. Moneret-Vautrin), Médecine interne, Immuno-Allergologie, CHU de Brabois, route de Neufchâteau, 54511 VANDŒUVRE-LÈS-NANCY.

Tirés à part : D.A. Moneret-Vautrin, adresse ci-dessus.

Reçu le 3 septembre 1985. Accepté le 10 décembre 1985.

Les tests cutanés sont totalement nuls pour les poussières de maison (1/50 000), *Dermatophagoïdes pteronissinus* (1/10 000), pollens de graminées, pollens de céréales, pollens d'herbacées des trois groupes (extraits Stallergènes), pollens de bouleau, d'aulne, de noisetier, de charme et de chêne (Alyostal 1/20), et tous les aliments courants. Une nette positivité des ID-R aux moisissures des groupes I et II conduit à détailler les moisissures correspondantes au 1/10 000. Pour le groupe I, *Cladosporium*, *Penicillium* et *Aspergillus* sont nettement réactifs, alors que le test à *Alternaria tenuis* est négatif. Le détail du groupe II montre la négativité des tests à *Mucor*, *Rhizopus* et *Botrytis*, et l'énorme réactivité de *Stemphylium botryosum* (extrait Stallergènes) : diamètre de l'œdème supérieur à 60 mm, diamètre de l'érythème supérieur à 120 mm. Dans les minutes suivant le test apparaissent une réaction focale et une réaction syndromique : conjonctivite aiguë avec hyperémie conjonctivale et larmoiements, puis rhinorrhée abondante, prurit généralisé, urticaire et crise d'asthme très muco-sécrétante. Ces symptômes sont jugulés en deux heures par corticothérapie intraveineuse, aérosol de Ventoline et kinésithérapie respiratoire.

Le test de Saidmann révèle une discrète photo-susceptibilité, puisqu'il apparaît, à la 48^e heure, un érythème sur la peau irradiée par lampe à ultra-violet, pendant deux minutes.

Le taux d'IgE est à 50 U/ml.

Le TDBH et le test de Prausnitz-Küstner pratiqué chez sa mère sont négatifs vis-à-vis de *Stemphylium botryosum*. L'éosinophilie sanguine est à 180/mm³; la basophilie à 13/mm³.

Les IgG, A, M sont à des taux normaux.

Le prélèvement de rhinorrhée nasale (réalisé avant les tests cutanés) montre de nombreux polynucléaires éosinophiles et des cristaux de Charcot-Leyden.

La radiographie de sinus est normale, ainsi que le profil de cavum.

Le diagnostic porté devant cette conjonctivite printanière, existant de juin à septembre depuis 1976, est donc celui d'une conjonctivite par allergie réaginique à *Stemphylium botryosum* et le traitement comporte deux étapes : révision de l'hygiène de la literie et suppression totale des plantes vertes ; puis, un mois plus tard, institution d'une hyposensibilisation à *Stemphylium* (extrait-retard Allpyral) en commençant à 1/10 de PNU, avec progression très lente des doses d'octobre à juin, diminution des doses de juin à octobre. L'hyposensibilisation débute en octobre 1981. La conjonctivite et la rhinite réapparaissent en 1982, de façon contemporaine, mais sont très atténuées : aucune cryocoagulation n'a été nécessaire. La dose de 10 PNU/ml est atteinte. L'hyposensibilisation comporte des séances de plus en plus espacées (un mois ou plus) et atteint 100 PNU en 1983 : les symptômes oculaires et ORL n'ont pas réapparu. L'enfant est revu en janvier 1984, à la dose de 1 000 PNU/ml, et la progression jusqu'à 10 000 PNU/ml est programmée. On peut actuellement conclure à la guérison de la conjonctivite printanière et de la rhinite allergique à *Stemphylium*.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Cette observation illustre certaines données classiques de cette affection nommée conjonctivite printanière. Elle touche avec prédilection les garçons (4 pour 1 fille) entre 5 et 15 ans. L'intensité de la gêne oculaire, avec sensation de brûlures, provoque une photophobie gênant considérablement l'activité. Elle survient, dans les pays tempérés, de mars à septembre. Le rôle de l'allergie est certain, celui d'une photo-susceptibilité aux

ultra-violet avancé par certains auteurs, beaucoup plus douteux. Duke-Elder fait remarquer que l'altitude, riche en UV, améliore la conjonctivite printanière ; que les lésions maximales siègent sous la paupière supérieure, peu exposée ; enfin, que l'occlusion n'a pas d'effet thérapeutique. Ces faits militent contre le rôle des UV [8]. Par contre, l'affection survient fréquemment chez les enfants atopiques ou de familles atopiques [2, 6] ; et, selon Bloch-Michel, une allergie naso-sinusienne infra-clinique serait fréquemment associée. Dans notre observation, la rhinite survenait contemporanément, et la richesse des sécrétions nasales en éosinophiles et cristaux de Charcot-Leyden — produits de sécrétion des éosinophiles — aiguillait avant même le bilan, vers l'allergie.

Les allergènes le plus souvent incriminés sont les poussières de maison et acariens, les pollens de graminées et les plumes ; les allergènes classiques à la base de phénomène d'hypersensibilité retardée sont les antigènes microbiens (streptocoques) cités tant par Neuman que par Bloch-Michel, mais aussi des levures : *Candida albicans* [6-18].

La pénétration des allergènes de différents poids moléculaires, à travers la conjonctive est peu connue [2]. Une étude de Dwyers sur la conjonctive de cobaye a indiqué l'existence de mastocytes intra-épithéliaux. Ceux-ci, en libérant de l'histamine, pourraient augmenter la perméabilité épithéliale et favoriser l'entrée des allergènes jusqu'aux nombreux mastocytes sous-épithéliaux [13].

La conjonctive contient tous les éléments nécessaires à une réponse immunologique. Outre les mastocytes, on observe des plasmocytes. Une riche circulation sanguine et lymphatique facilite les trafics cellulaires et la possibilité d'accumulation locale de lymphocytes, comme il a été démontré dans la conjonctivite folliculaire, ainsi que de basophiles et d'éosinophiles [4]. Une sécrétion locale d'immunoglobulines s'effectue. En ce qui concerne les IgE, elles paraissent provenir plutôt d'une synthèse au niveau des glandes lacrymales [22]. Il a été proposé d'associer l'équipement immunitaire de la conjonctive et des glandes lacrymales, sous le nom de CALT : conjonctival associated lymphoid tissue [22].

La conjonctivite printanière revêt un aspect très particulier, dit « en pavé », dès l'inspection clinique. L'histologie montre l'importance de l'hypertrophie papillaire, de la vascularisation centrante chaque papille [8], de l'infiltration du chorion par de nombreux mastocytes, éosinophiles, macrophages, lymphocytes, et plasmocytes à IgG, IgM et IgA [6]. De l'histamine, à un taux dix fois supérieur à la normale, est dosée dans le film lacrymal [1]. Les sécrétions crémeuses contiennent beaucoup d'éosinophiles et se caractérisent par un pH très alcalin : 8 à 8,4 [8].

La pathogénie de cette affection s'avère complexe par les seules données cliniques, les résultats de l'enquête allergique et l'histologie. Toutefois, l'hypothèse d'une allergie de type I, médiée par des IgE, facteur principal des troubles, est actuellement recevable. La libération de tous les médiateurs chimiques de l'hypersensibilité immédiate s'effectue dans la conjonctive : l'histamine favorise la perméabilité aux allergènes, ce qui entretient l'affection. Elle est responsable des sensations intolérables de brûlure que l'on peut reproduire sur œil sain par instillation d'une quantité d'histamine équivalente à celle qui est dosée dans le film lacrymal des conjonctivites printanières. Il a été suggéré que les prostaglandines E favorisent la néo-angio-génèse, tant au niveau de la conjonctive que du limbus péri-cornéen [5]. Dans leur ensemble, prostaglandines et leucotriènes et PAF exercent leurs actions pharmacologiques : vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire, altération des neutrophiles et éosinophiles [3, 18, 22]. Ces cellules à leur tour libèrent d'autres médiateurs, inhibant les médiateurs mastocytaires (comme l'aryl-sulfatase) mais pouvant ajouter leurs effets propres, comme la protéine basique des éosinophiles, épithélio-toxique. La réaction allergique peut ainsi se pérenniser et devenir une réaction inflammatoire à infiltrat polymorphe. Dans un certain nombre de cas, une hyposensibilisation bien conduite entraîne la guérison clinique, argument supplémentaire pour souligner l'importance de l'allergie de type immédiat. Toutefois, Bloch-Michel a pu observer, dans ces cas, la persistance de l'atteinte histologique, avec en particulier richesse de plasmocytes sécrétant des IgG, des IgM et des IgA. Ces faits soutiennent l'hypothèse d'un mécanisme associé de type III. D'autres auteurs ont pu insister sur une hypersensibilité de type retardé, microbienne le plus souvent [23].

La responsabilité d'une allergie aux moisissures, dans le déclenchement d'une conjonctivite printanière, est citée très brièvement dans l'important ouvrage de Smolin [22], et n'est pas retenue dans l'étude de 45 cas ayant bénéficié d'une enquête allergique complète, par Bloch-Michel [6]. On doit reconnaître que, de façon générale, les connaissances sur l'allergie aux moisissures sont très fragmentaires. Il existe peu de calendriers des spores, comparables aux calendriers polliniques détaillant pays et région [3, 7, 18]. On peut observer que, dans la conjonctivite printanière où les symptômes durent de mars à septembre, l'allergie aux acariens correspond aux mois de mars et de septembre, l'allergie aux pollens de graminées explique les manifestations en mai et juin. Il reste donc une période estivale (juillet-août) inexploitée, qui incite à rechercher soit une allergie aux pollens de céréales ou d'herbacées, soit une allergie aux moisissures. En pays tempéré, de nombreuses

moisissures ont effectivement une recrudescence estivale [3, 7].

Dans notre observation de conjonctivite printanière, la responsabilité de *Stemphylium botryosum* est formellement établie sur quatre critères. Le premier critère, négatif, est l'absence de sensibilité aux poussières de maison, à l'acarien : *Dermatophagoides Pteronyssinus*, aux plumes, aux pollens de graminées, d'arbres de l'Est et d'herbacées. Les trois critères suivants sont positifs :

— Le rythme des manifestations est tout à fait celui des pseudo-pollinoses à *Stemphylium*, pathologie qui paraît particulière à la Lorraine et sur laquelle nous avons déjà insisté [10].

— L'intensité de la réaction cutanée, fait notable mais non suffisant, s'intègre dans une réaction syndromique comportant une atteinte conjonctivale aiguë. Il s'agit du principal critère exigé pour établir une relation de cause à effet entre un allergène et une allergie oculaire.

— Enfin, après six ans de reproduction des symptômes, chaque année, à même époque, avec cryocoagulation nécessaire les quatre dernières années, on constate une franche atténuation dispensant de cryocoagulation au bout d'un an d'hyposensibilisation, et une guérison totale au bout de deux ans d'hyposensibilisation.

Stemphylium botryosum est un champignon imparfait : classe des hypophomycètes. Il appartient à la famille *Dematiaceae*. Constant toute l'année, sa croissance est favorisée par une température de 10 à 20° C, une humidité de 75 à 90 p. cent. Il parasite volontiers les végétaux, en particulier les céréales. A l'intérieur des maisons il est présent dans les huisseries, les plinthes, le terreau des pots de plantes vertes, et — de façon rare — dans la literie (loin derrière *Penicillium* et *Aspergillus* [15, 16, 17]. Dans cette observation, la nette positivité des tests cutanés à *Penicillium* et *Aspergillus*, moisissures presque constamment présentes dans la poussière de literie, est un argument pour soutenir l'hypothèse que cette poussière contenait également du *Stemphylium*. En effet, le matelas n'était jamais aspiré.

Il a une périodicité saisonnière nette : en septembre, selon Charpin (région marseillaise) ; à Paris, à Lyon, en Lorraine aussi probablement, *Stemphylium* prédomine de juin à septembre, avec un maximum en août. *Stemphylium* est peu abondant et représente moins de 1 p. cent des spores récoltées selon Charpin. A Lille, des relevés sur trois ans l'établissent au huitième rang, loin derrière *Penicillium* et *Aspergillus* [20]. Comme beaucoup de moisissures, *Stemphylium* représente un mélange complexe de fractions allergéniques [23]. L'une lui serait commune avec *Alternaria tenuis*. Plus de 90 p. cent des sujets porteurs de tests cutanés positifs à *Stemphylium* ont également un test positif à *Alternaria*. Le rôle pathogène de

Stemphylium botryosum a été rarement établi : citons un cas de broncho-alvéolite par allergie à *Stemphylium*, et notre publication signale la fréquence de rhinites pseudo-polliniques en août, parfois d'asthmes, paraissant caractériser la région lorraine [10]. Plusieurs réactions anaphylactiques, par test intradermique à *Stemphylium*, avaient été observées et rapportées avant ce cas-ci. Ces constatations prouvent que *Stemphylium* présente un pouvoir allergénique puissant.

L'hyposensibilisation à *Stemphylium botryosum* donne de bons résultats dans les rhinites allergiques à cette moisissure. Elle a entraîné la guérison fonctionnelle de cette conjonctivite printanière, évitant les cryocoagulations qui étaient psychologiquement mal supportées. Dans l'ensemble des cas, les hyposensibilisations sont moins efficaces et n'évitent pas le recours aux corti-

coïdes, parfois aux cryocoagulations. L'hyposensibilisation doit être conseillée dans les cas où les tests cutanés ont individualisé un allergène provoquant une réaction syndromique.

En conclusion, rappelons que de nombreux arguments soutiennent l'hypothèse d'une allergie de type immédiat, IgE-dépendante, comme facteur le plus important dans la pathogénie de la conjonctivite printanière. La médiocrité des résultats d'ensemble obtenus par les hyposensibilisations aux allergènes classiquement incriminés, la preuve du rôle de *Stemphylium botryosum* dans un cas guéri par hyposensibilisation, la réflexion critique sur la périodicité de l'affection, nous encouragent à proposer l'hypothèse d'un rôle prépondérant d'une allergie aux moisissures dans cette affection des pays tempérés, se manifestant de mars à septembre.

RÉFÉRENCES

1. Abelson M.B., Allansmith M.R. — Histamine and the eye. In : Silverstein A.M., O'Connor G.R., *Immunology and immunopathology of the eye*, pp. 315-318. USA, Masson, 1979.
2. Allansmith M.R., Hahn G.S., Simon M.A. — Tissue, tear, and serum IgE concentrations in vernal conjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 1976, 81, 506.
3. Bagni N., Davies R.R., Mallea M., Nolard N., Spijsma F.T., Stix E. — Sporenkonzentrationen in Städten der europäischen gemeinschaft (EG) - II. Cladosporium- und Alternaria-Sporen. *Acta Allergol.*, 1977, 32, 118-138.
4. Belfort R., Mendes N.F. — T and B-lymphocytes in the human conjunctiva and lacrimal gland. In : Silverstein A.M., O'Connor G.R., *Immunology and immunopathology of the eye*, pp. 315-318. USA, Masson, 1979.
5. Ben Ezra D. — Possible mediation of vasculogenesis by products of immune reaction. In : Silverstein A.M., O'Connor G.R., *Immunology and immunopathology of the eye*, pp. 315-318. USA, Masson, 1979.
6. Bloch-Michel E. — Conjonctivites printanières. Aspect clinique et thérapeutique actuel. *Bull. Soc. Ophthalmol. fr.*, 1976, 1, 31-36.
7. Charpin J., Charpin H., Aubert J., Renard M. — Identification des spores de moisissures atmosphériques. Essai d'évaluation de leur rôle allergénique. *Marseille méd.*, 1963, 10, 825-840.
8. Duke-Elder S. — Vernal kerato-conjunctivitis. In : Mosby C.V., *Diseases of the outer eye*, pp. 475-491. St Louis, 1965.
9. Dwyer R., Darougar S. — *Trans. Ophthalmol. Soc. UK*, 1971, 91, 451.
10. Fau J., Brodschii-Vosgien M., Moneret-Vautrin D.A., Grilliat J.P. — Aspects cliniques et épidémiologiques de l'allergie au *Stemphylium*. A propos de quatorze cas. *Ann. Méd. Nancy*, 1977, 17, 475-480.
11. Gravesen S. — Identification and prevalence of culturable mesophilic microfungi in house dust from 100 Danish homes. Comparison between airborne and dust bound fungi. *Allergy*, 1978, 33, 268-272.
12. Gravesen S. — Fungi as a cause of allergic disease. *Allergy*, 1979, 34, 135-154.
13. Jones B.R., Dwyer R. — Allergic diseases of the eye : classification, clinicopathological features, and the role of mast and basophil cell. In : Pepys J., Edwards A.M., *The mast cell*, pp. 479-485. England, Pitman Medical, 1979.
14. Liotet S., Warnet V.N., Sainte Laudy J., Arrata M., Hartmann C. — Production locale dans les larmes d'immunoglobulines E au cours de manifestations conjonctivales allergiques. *J. fr., Ophthalmol.*, 1982, 5, 401-406.
15. Lumpkins E.D., Corbit S.L., Tiedeman G.M. — Airborne fungi survey. 1. Culture-place survey of the home environment. *Ann. Allergy*, 1973, 31, 361-370.
16. Mallea M. — Étude des moisissures contenues dans les pous-sières de matelas. Comparaison avec les moisissures des habi-tations. *Rev. fr. Allergol.*, 1974, 14, 31-36.
17. Mallet J.R., Nacef T., Auger-Barreau R., Bernadou M., Chomy P., Childer H., Ballan M., Freour P. — Inventaire aéro-mycologique de l'environnement de 55 malades asthmatiques. Étude des corrélations avec le bilan allergologique. *Sem. Hôp.*, 1970, 29, 2007-2014.
18. Marom Z., Casale T.B. — Mast cells and their mediators. *Ann. Allergy*, 1983, 50, 367-370.
19. Neuman E., Blumenkrantz N., Michaelson L.C. — A review of 400 cases of vernal conjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 1959, 47, 166.
20. Petit M. — *L'allergie respiratoire aux moisissures, chez l'enfant*. Thèse Méd., Lille, 1981.
21. Salvaggio J., Aukrust L. — Mold-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, 68, 327-346.
22. Smolin G., O'Connor G.R. — *Ocular immunology*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1981.
23. Solomon W., Mathews K. — Aerobiology and inhalant allergens. In : Middleton E., Reed C., Ellis E., *Allergy, principles and practice*. St Louis, The C.V. Mosby Co., 1978.

■ ■ ■