

# Conjonctivites allergiques : quoi de neuf ?



→ **B. MORTEMOUSQUE**  
Service d'Ophtalmologie,  
CHU, Hôpital Pellegrin,  
BORDEAUX.

**E**ncore une fois de nombreuses publications sur le thème de l'allergie oculaire sont parues en 2011. Cette année, les thèmes porteurs ont été la physiopathologie, l'épidémiologie et l'immunothérapie. Faisons ensemble, si vous le voulez bien, le tour d'horizon de ces publications

## Quoi de neuf en épidémiologie ?

Les conjonctivites et rhinoconjonctivites allergiques ne doivent plus être prises à la légère. En effet, pour Pallasaho P. *et al.* [1], les porteurs asthmatiques de ces manifestations allergiques mineures voient leurs risques d'incidents liés à l'asthme doubler par rapport à des sujets indemnes de rhinoconjonctivites.

Qui aurait pu penser que des troubles neurologiques et/ou comportementaux pourraient être liés aux manifestations allergiques conjonctivales ? C'est pourtant ce qui apparaît dans deux études. La première montre une corrélation entre la maladie de Gilles de La Tourette et la maladie allergique [2]. La deuxième, portant sur l'association entre sensibilisation allergique et syndrome d'hyperactivité avec déficit d'attention [3], conclut là aussi de façon positive. Nos confrères psychiatres devront peut-être maintenant poser la question à leurs patients : "ça vous chatouille ou ça vous grattouille ?"

L'étude [4] suivante a toute sa place en période de crise : "Impact des symptômes oculaires allergiques sur la qualité de la vie, la productivité de travail et l'utilisation de ressource chez des patients souffrant de rhinites allergiques". Il s'en dégage que les symptômes oculaires s'ajoutant aux manifestations ORL altèrent fortement la qualité de vie des patients ainsi que leur productivité. Pourra-t-on prévoir dès l'âge de 4 ans une prédisposition pour l'atopie ? Il semblerait que oui selon Sucharew H. *et al.* [5], avec des résultats encourageants après un suivi de deux ans. Si cela se vérifie, l'identification des sujets à risque et leur prise en charge s'en verront simplifiées.

## Quoi de neuf en physiopathologie ?

Coucou les revoilà, les IgE lacrymales. Une étude japonaise [6] sur 35 patients les remet au goût du jour avec corrélation

entre dosage des IgE lacrymales et celui des IgE totales sériques en utilisant la méthode Allerwatch. Si ces résultats se confirment sur des échantillonnages de patients plus importants, cela permettra des diagnostics plus facilement accessibles. A suivre...

Du nouveau également du côté des récepteurs *Toll-Like* [7]. La stimulation des récepteurs *Toll-Like 4* pourrait modifier l'expression des conjonctivites allergiques. Cette hypothèse semble confortée par la publication de Li D.Q. *et al.* [8], dans laquelle certains pollens agiraient sur les *Toll-Like* récepteurs 4 provoquant une réponse inflammatoire de type TH2. Les récepteurs *Toll-Like 4* apparaissent-ils logiquement comme une nouvelle voie thérapeutique ? L'avenir nous répondra.

"Un nouvel acteur de plus pour les kératoconjonctivites vernales", tel aurait pu être le titre de l'article de Pong J.C. *et al.* [9]. L'hémopexine, protéine lacrymale inflammatoire, était jusqu'alors bien connue dans les mécanismes inflammatoires de la surface. Il en de même pour les KCV. Ainsi, une concentration élevée d'hémopexine VKC a été relevée dans des larmes, et ce de façon corrélée à la gravité de la maladie. De même, l'expression de cette molécule a été très fortement retrouvée dans les cellules épithéliales et les macrophages nécrotiques des patients porteurs de KCV. En revanche, aucune expression de la protéine n'a été retrouvée chez les sujets sains. Tout porte donc à penser que l'hémopexine jouerait un rôle dans la genèse et le développement des KCV. Une perméabilité anormale de l'épithélium conjonctival pourrait jouer un rôle

## CONJONCTIVITES ALLERGIQUES

dans l'apparition de la conjonctivite allergique saisonnière (CAS). En effet, l'augmentation de l'expression des récepteurs PAR-2 (*Protease Activated Receptor 2*) responsables de l'augmentation de cette perméabilité a été notée chez des patients porteurs de CAS [10].

Nouvelle cible thérapeutique potentielle pour les KCV, les récepteurs à l'histamine H(4) qui, tout comme les H(1) et H(2), voient leur expression accrue chez les sujets porteurs de KCV [11]. Toujours pour les KCV, si certains avaient encore des doutes sur la gravité de cette affection, l'article de Sangwan *et al.* [12] devrait les convaincre. Il démontre que cette affection est responsable de déficit en cellules souches limbiques, ce qui hypothèque fortement le pronostic visuel par des séquelles épithéliales majeures. Un élément de plus sur les KCV confirme une nouvelle fois son statut à part dans le groupe des conjonctivites allergiques.

L'augmentation des pathologies allergiques dans les pays industrialisés semble liée en partie à l'absence de stimulation de système immunitaire par des agents infectieux ou parasitaires. Ce dernier élément ne semble pas influencer la prévalence des KCV selon Smedt S.D. *et al.* [13]. La part génétique de l'allergie n'est plus à démontrer. Vous êtes encore dubitatif? Alors, méditez après cette nouvelle étude [14], qui suggère que le génotype mineur d'IL13 (SNP rs20541 [*Single Nucleotide Polymorphisme*]) est significativement et positivement associé au risque de rhinoconjunctivitis. De plus, il semblerait que le risque de rhinoconjunctivitis soit majoré chez les fumeurs porteurs de SNP rs1800925 (dans le gène de IL13). Une raison de plus pour arrêter de fumer!

Une troisième nouvelle voie thérapeutique est proposée par Stebbins K.J. *et al.* [15]. En inhibant le récepteur de haute affinité DP2 (*Chemoattractant Receptor-Homologous Molecule*

*Expressed on Th2 Cells*, CRTh2), responsable habituellement du chimiotactisme des éosinophiles, des basophiles et de la production de cytokines Th2, par un antagoniste tel que le AM 156, on observe chez l'animal une diminution de la rougeur, des sécrétions et du chémosis après test de provocation conjonctival. Ces effets étaient égaux, voire supérieurs à ceux obtenus par l'utilisation d'un anti-H1 à effets multiples ainsi que d'un corticoïde.

D'ailleurs, en parlant de corticoïde, voici un petit nouveau qui, selon Baiula M. *et al.* [16], semble prometteur pour ses effets anti-allergiques. Il possède un profil anti-allergique semblable à celui de la dexaméthasone, mais semble avoir moins d'effets indésirables en comparaison de ce glucocorticoïde classique. Certaines de ses cibles cellulaires peuvent contribuer à l'apoptose des éosinophiles et/ou à la prévention de leur recrutement et de leur activation et à l'inhibition de la production de cytokines et chémokines.

Comme l'on pouvait s'en douter, allergies et lentilles de contact ne font pas bon ménage. Cette étude est là pour nous le rappeler [17]. Le port des lentilles de contact est associé à une augmentation de l'altération des glandes de Meibomius. La réaction allergique semble être responsable de l'augmentation de l'altération des glandes meibomiennes chez les porteurs de lentilles. Certes ces glandes semblent donc altérées chez l'allergique mais qu'en est-il du film lacrymal? Il semble que, chez les sujets porteurs de CAS, une altération du film lacrymal existe, mais qu'elle ne soit présente que lors des phases aiguës [18], ce qui tendrait à prouver que la modification du film lacrymal est en rapport avec l'inflammation plus qu'elle n'est sa cause. A suivre de très près!

La dernière étude du chapitre [19] porte sur l'hyperréactivité non spécifique, c'est-à-dire sur la capacité de déclen-

cher une réaction allergique (libération d'histamine) en l'absence d'allergène. Les auteurs ont pour l'occasion une solution glucosée hyperosmolaire pour un test de provocation conjonctivale. Il apparaît que les sujets allergiques ont une réponse plus importante que les sujets sains.

### Quoi de neuf en thérapeutique?

L'homéopathie a-t-elle sa place dans le traitement des conjonctivites allergiques? Apparemment oui, selon Gründling C. *et al.* [20], pour lesquels le traitement homéopathique améliore considérablement les symptômes. Cependant, si l'étude tend à montrer un potentiel pour diminuer les coûts thérapeutiques, elle ne permet pas de tirer des conclusions quant à l'efficacité du traitement homéopathique proprement dit.

"Et les compléments alimentaires, Docteur, ça marche pour la conjonctivite allergique?" Là aussi, nous serions amenés à répondre oui si l'on se réfère à l'étude de Miyake Y *et al.* [21] "Consommation d'acides gras polyinsaturés et fréquence d'eczéma et rhinoconjunctivitis chez les enfants japonais". Pour les auteurs, la consommation d'oméga-3, d'oméga-6 et plus particulièrement d'acide linoléique et alpha-linolénique a un effet sur l'eczéma et la rhinoconjunctivite.

Et les immunosuppresseurs, sont-ils vraiment efficaces? Trois études abordent le sujet:

>>> La première [22] s'intéresse à l'efficacité de la ciclosporine collyre 0,1 % (formulation commercialisée au Japon) dans le traitement des KCV et a porté sur un total de 2597 patients avec un suivi de 6 mois. Les résultats montrent une efficacité de cette thérapeutique sur les signes et symptômes.

>>> La deuxième [23] porte sur le traitement des kératoconjunctivites atopiques et, cette fois-ci, c'est le tacrolimus 0,1 % collyre qui est évalué. L'étude qui s'est intéressée au dosage de *Eosinophil Cationic Protein* (ECP) montre une efficacité clinique et une diminution des dosages d'ECP.

>>> Enfin, la troisième [24] porte sur l'efficacité du tacrolimus collyre à 0,005 % dans la prise en charge des KCV résistantes aux traitements conventionnels, avec là aussi des résultats positifs quant à l'efficacité de la molécule sur ces KCV rebelles.

Une quatrième cible thérapeutique a fait l'objet de publication [25], à savoir les récepteurs *Toll-Like 9* (dans le traitement des rhinoconjunctivites allergiques). Il apparaît dans cette étude que l'utilisation de fortes doses de CYT003-QbG10 (agoniste des TL9) diminue les signes et symptômes de la maladie ainsi que le recours aux traitements conventionnels. C'est l'immunothérapie spécifique qui a fait couler le plus d'encre dans la rubrique "traitement". Cette voie thérapeutique, très controversée il y a quelque temps, semble s'imposer dans la prise en charge des conjunctivites allergiques. Ainsi, DuBuske *et al.* [26] montrent la supériorité par rapport au placebo d'une immunothérapie ultracourte dans la prise en charge des rhinoconjunctivites allergiques.

Une méta-analyse par Calderon M.A. *et al.* [27] s'est intéressée à la place de l'immunothérapie sublinguale (SLIT) dans le traitement des conjunctivites allergiques. En général, la SLIT est efficace dans la réduction du grand nombre de symptômes oculaires. Cependant, l'inhomogénéité des méthodologies rend difficile une analyse plus fine. Cette efficacité est retrouvée chez Hong J. *et al.* [28], ainsi que pour Didier A. *et al.* [29]. Ces derniers montrent une efficacité du traitement sur trois saisons polliniques avec la réduction de symptômes

et de l'utilisation des médicaments de secours. Cette efficacité est confortée par l'étude de Durham S.R. *et al.* [30], qui démontre un effet durable dans le temps d'une immunothérapie pollinique pour des rhinoconjunctivites. Mais ne pourrait-on pas corrélérer cette efficacité à un test biologique? La réponse est non si l'on s'intéresse à l'activation des basophiles circulants lors d'une immunothérapie sublinguale aux graminées [31], dommage!

### Bibliographie

- PALLASOHO P, JUUSELA M, LINDQVIST A *et al.* Allergic rhinoconjunctivitis doubles the risk for incident asthma-results from a population study in Helsinki, Finland. *Respir Med*, 2011; 105: 1449-1456.
- CHANG YT, LI YF, MUO CH *et al.* Correlation of Tourette syndrome and allergic disease: nationwide population-based case-control study. *J Dev Behav Pediatr*, 2011; 32: 98-102.
- SUWAN P, AKARAMETHATHIP D, NOIPAYAK P. Association between allergic sensitization and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2011; 29: 57-65.
- VIRCHOW JC, KAY S, DEMOLY P *et al.* Impact of ocular symptoms on quality of life (QoL), work productivity and resource utilisation in allergic rhinitis patients. An observational, cross sectional study in four countries in Europe. *J Med Econ*, 2011; 14: 305-314.
- SUCHAREW H, KHOURY JC, RAO M *et al.* Predicting allergic disease at age four using an atopy predisposition score at age two: the application of item response theory. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012; 23: 195-201. Epub 2011 Dec 23.
- MIMURA T, USUI T, MORI M *et al.* Relation between total tear IgE and specific serum IgE in seasonal allergic conjunctivitis. *Cornea*, 2011; 30: 790-795.
- CHUNG SH, CHOI SH, CHO KJ *et al.* Toll-like receptor 4 signalling attenuates experimental allergic conjunctivitis. *Clin Exp Immunol*, 2011; 164: 275-281.
- LI DQ, ZHANG L, PFLUGFELDER SC *et al.* Short ragweed pollen triggers allergic inflammation through Toll-Like receptor 4-dependent thymic stromal lymphopoietin/OX40 ligand/OX40 signaling pathways. *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 128: 1318-1325.
- PONG JC, CHU CY, LI WY *et al.* Association of hemopexin in tear film and conjunctival macrophages with vernal keratoconjunctivitis. *Arch Ophthalmol*, 2011; 129: 453-461.
- YEOH S, CHURCH M, LACKIE P *et al.* Increased conjunctival expression of protease activated receptor 2 (PAR-2) in seasonal allergic conjunctivitis: a role for abnormal conjunctival epithelial permeability in disease pathogenesis? *Br J Ophthalmol*, 2011; 95: 1304-1308.
- LEONARDI A, DI STEFANO A, VICARI C *et al.* Histamine H4 receptors in normal conjunctiva and in vernal keratoconjunctivitis. *Allergy*, 2011; 66: 1360-1366.
- SANGWAN VS, JAIN V, VEMUGANTI GK *et al.* Vernal keratoconjunctivitis with limbal stem cell deficiency. *Cornea*, 2011; 30: 491-496.
- SMEDT SD, NKURIKIYE J, FONTEYNE Y *et al.* Vernal keratoconjunctivitis in school children in Rwanda and its association with socio-economic status: a population-based survey. *Am J Trop Med Hyg*, 2011; 85: 711-717.
- MIYAKE Y, TANAKA K, ARAKAWA M. Case-control study of IL13 polymorphisms, smoking, and rhinoconjunctivitis in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC Med Genet*, 2011; 12: 143.
- 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.
- BAIULA M, SPARTA A, BEDINI A *et al.* Eosinophil as a cellular target of the ocular anti-allergic action of mapracorat, a novel selective glucocorticoid receptor agonist. *Mol Vis*, 2011; 17: 3208-3223.
- ARITA R, ITOH K, MAEDA S *et al.* Association of contact lens-related allergic conjunctivitis with changes in the morphology of meibomian glands. *Jpn J Ophthalmol*, 2012; 56: 14-19.
- KOSINA-HAGYÓ K, VERES A, FODOR E *et al.* Tear film function in patients with seasonal allergic conjunctivitis outside the pollen season. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012; 157: 81-88.
- MOURAO EM, ROSARIO NA, SILVA L *et al.* Ocular symptoms in nonspecific conjunctival hyperreactivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011; 107: 29-34.
- GRUNDLING C, SCHMETTA W, FRASS M. Real-life effect of classical homeopathy in the treatment of allergies: A multicenter prospective observational study. *Wien Klin Wochenschr*, 2012; 124: 11-17.
- MIYAKE Y, TANAKA K, SASAKI S *et al.* Polyunsaturated fatty acid intake and prevalence of eczema and rhinoconjunctivitis in Japanese children: the Ryukyus Child Health Study. *BMC Public Health*, 2011; 21: 11: 358.
- TAKAMURA E, UCHIO E, EBIHARA N *et al.* A prospective, observational, all-prescribed-patients study of cyclosporine 0.1 % ophthalmic solution in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 2011; 115: 508-515.

## CONJONCTIVITES ALLERGIQUES

23. WAKAMATSU TH, TANAKA M, SATAKE Y *et al.* Eosinophil cationic protein as a marker for assessing the efficacy of tacrolimus ophthalmic solution in the treatment of atopic keratoconjunctivitis. *Mol Vis*, 2011; 17: 932-938.
24. KHEIRKHAH A, ZAVAREH MK, FARZBOD F *et al.* Topical 0.005 % tacrolimus eye drop for refractory vernal keratoconjunctivitis. *Eye*, 2011; 25: 872-880.
25. KLIMEK L, WILLERS J, HAMMANN-HAENNI A *et al.* Assessment of clinical efficacy of CYT003-QbG10 in patients with allergic rhinoconjunctivitis: a phase IIb study. *Clin Exp Allergy*, 2011; 41: 1 305-1 312.
26. DUBUSKE LM, FREW AJ, HORAK F *et al.* Ultrashort-specific immunotherapy successfully treats seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy Asthma Proc*, 2011; 32: 239-247.
27. CALDERON MA, PENAGOS M, SHEIKH A *et al.* Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011 Jul 6.
28. HONG J, BIELORY L. Oralair®: sublingual immunotherapy for the treatment of grass pollen allergic rhinoconjunctivitis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2011; 7: 437-444.
29. DIDIER A, WORM M, HORAK F *et al.* Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 128: 559-566.
30. DURHAM SR; GT-08 investigators. Sustained effects of grass pollen AIT. *Allergy*, 2011; 66 Suppl. 95: 50-52.
31. VAN OVERTVELT L, BARON-BODO V, HORIOT S *et al.* Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy. *Allergy*, 2011; 66: 1 530-1 537.

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