

Quoi de neuf en conjonctivites allergiques ?



→ **S. LE REUN,**
B. MORTEMOUSQUE
CHU, RENNES.

En cette année 2013, la conjonctivite allergique a encore donné lieu à de nombreuses publications. Nous évoquerons les nouveautés dans ce domaine avec des études de grande cohorte concernant l'épidémiologie.

Une meilleure connaissance de la physiopathologie se révèle actuellement et, bien qu'il s'agisse d'une pathologie le plus souvent bénigne, le retentissement sur la qualité de vie n'est pas négligeable.

L'immunothérapie, déjà à l'honneur en 2012, poursuit son ascension et prouve son efficacité quelle que soit la forme de la conjonctivite, aiguë (perannuelle, saisonnière) ou chronique (vernale, atopique).

Quoi de neuf en épidémiologie ?

>>> La prévalence mondiale de la **conjonctivite allergique** se chiffre aux alentours de 15 à 20 % de la population dans les pays développés. Une étude brésilienne portant sur plus de 3 000 adolescents [1] a permis de détailler la fréquence des symptômes, au premier plan desquels les larmoiements et le prurit oculaire (74 % et 50 %). Arrivent ensuite la photophobie (46 %) et les sensations de corps étranger (37 %).

Les pathologies associées ont également été recensées dans une étude coréenne sur 615 enfants d'âge préscolaire [2]. La rhinite allergique, l'asthme et la dermatite atopique sont ainsi fréquemment rencontrés, et permettent donc d'orienter le diagnostic lors des épisodes de conjonctivite. La pathologie allergique est très diverse d'un individu à l'autre. Dans la première étude [1], 30 % des sujets rapportaient des répercussions néfastes sur leur qualité de vie.

Des auteurs allemands [3] ont cherché à mettre en évidence un éventuel lien existant entre l'obésité et les manifestations allergiques, partant du principe que, dans nos sociétés actuelles, ces deux entités augmentent. Ils en ont conclu que, si l'obésité est en effet un facteur aggravant de la bronchite asthmatiforme et de la dermatite atopique, il n'en est rien pour la conjonctivite allergique et la rhinite.

Quant à notre environnement parfois pollué, il tend à aggraver les manifestations allergiques, notamment chez les

sujets exposés aux gaz d'échappement [4], d'autant plus s'il existe une sécheresse oculaire exacerbant les symptômes allergiques [5].

>>> En ce qui concerne la **kérato-conjonctivite vernale (KCV)**, Zicari *et al.* ont mis en évidence un lien fréquent entre antécédents familiaux et atteintes immunologiques dans une étude où la moitié des patients présentaient des antécédents familiaux de diabète de type I, rhumatisme articulaire, lupus, thyroïdite de Hashimoto, psoriasis [6]. Par ailleurs, les formes les plus sévères étaient associées à un dosage positif des anticorps antinucléaires. La KCV ne concerne pas que les enfants, puisque les jeunes adultes peuvent également être symptomatiques, avec un retentissement bruyant sur leur vie quotidienne (30 % des cas) et la productivité au travail (réduite de 25 %) au moment des poussées [7].

Quant à l'association entre kératocône (KC) et KCV, elle ne fait pas bon ménage. C'est ainsi que 171 jeunes patients atteints de KC ont été examinés [8]. Parmi eux, 35 souffraient d'une KCV. Les patients de ce groupe étaient significativement plus jeunes ($p < 0,001$), avec une épaisseur cornéenne centrale plus fine ($p = 0,08$). Par ailleurs, le taux de KC classés grade 4 était de 58,5 % ($p < 0,001$) dans ce groupe.

>>> Enfin, les KCV ont également une version tropicale, avec cette entité peu connue décrite par une équipe du Togo [9] : la **limbo-conjonctivite endémique des tropiques**, qui survient chez l'enfant d'environ 6 ans et prédomine chez les

CONJONCTIVITES ALLERGIQUES

garçons. Parmi les signes cliniques, peuvent se voir une coloration brunâtre de la conjonctive, des grains de Trantas, un pannus cornéen circulaire, des papilles géantes. Plusieurs allergènes ont été individualisés, dont les plus fréquents sont les acariens, les blattes, les crevettes, l'arachide.

Quoi de neuf en physiologie ?

>>> L'origine de l'inconfort lié aux manifestations de l'allergie oculaire a été mise en évidence sur des modèles animaux, et pourrait bientôt être la cible de nouvelles thérapeutiques. Ces désagréments seraient provoqués par l'activation des canaux TRPV1 et TRPA1 [10]. Les canaux TRP (*transient receptor potential*) sont des canaux ioniques impliqués dans la transmission d'informations du monde extérieur vers le domaine cellulaire. TRPA1 est fortement exprimé dans les neurones sensoriels. Une molécule, la capsazépine, bloquerait les canaux TRPA1 et TRPV1 et diminuerait l'intensité des larmoiements et des clignements, un espoir quand on sait le retentissement quotidien que provoquent ces symptômes.

>>> Ces différents tableaux cliniques sont régis par des mécanismes cellulaires complexes, qui prennent place sur la conjonctive dans la majorité des cas.

Les travaux autour des facteurs de transcription NF- κ B et STAT6 ont été poursuivis cette année, afin de déterminer leur implication dans la production de cytokine par les fibroblastes et les cellules épithéliales de la conjonctive. Une étude japonaise de Sakai *et al.*, *in vivo* sur des conjonctives de rat et *in vitro* sur des cellules humaines (fibroblastes et cellules épithéliales), a confirmé le rôle majeur du NF- κ B dans la libération des cytokines après stimulation [11]. En revanche, STAT6 n'a pas démontré les mêmes effets. Dès lors, l'inhibition de la voie NF- κ B marque un nouvel objectif d'action thérapeutique.

>>> L'allergie conjonctivale, une menace pour les greffes de cornée.

En effet, des travaux récents sur des modèles animaux [12] ont déterminé la contribution de l'IL-4 dans l'incidence accrue du rejet de greffe de cornée chez les hôtes atteints de conjonctivite allergique. En cause : l'atteinte des cellules T régulatrices (Treg), support cellulaire de la greffe, par la production d'IL-4 qui abroge le *privilège immunitaire* de la cornée. IL-4 inhibe la dégradation des lymphocytes T, et entraîne une réponse allo-immune contre les Treg.

>>> Du nouveau du côté des interleukines. Tout d'abord, l'IL-17 semble faire parler d'elle dans la physiopathologie de la KCV. On connaissait déjà son implication dans de nombreuses maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus).

Les travaux de Zicari *et al.* [13] ont choisi d'enquêter sur le rôle de l'inflammation systémique dans la KCV. Le taux d'IL-17 a donc été dosé dans le sérum. Il s'est avéré que le taux sérique d'IL-17 était plus élevé chez les enfants atteints de KCV que chez les témoins sains. IL-17, produite principalement par les cellules TH-17, est une cytokine pro-inflammatoire. Elle amplifie l'inflammation par l'induction de facteurs de nécrose tumorale (TNF- α), IL-1, IL-6.

Quant à l'IL-33 produite par les cellules dendritiques, étudiée par Gomes *et al.* sur des cellules de souris en conditions de conjonctivite allergique expérimentale [5], elle induit l'expression de cytokines et chimiokines pro-allergiques. Les cellules dendritiques produisent l'IL-33 par l'intermédiaire des voies de signalisation TLR/NF- κ B, ce qui suggère un mécanisme moléculaire par lequel la réponse inflammatoire allergique locale peut être amplifiée par l'IL-33.

Plusieurs voies thérapeutiques nouvelles s'offrent donc, fondées sur une meilleure compréhension des rouages cellulaires.

Quoi de neuf sur le plan diagnostique ?

1. KCV et trachome

La distinction entre KCV et trachome serait-elle parfois compliquée sur le plan clinique ?

Une équipe brésilienne suggère de réaliser un test par immunofluorescence directe [14]. Ce d'autant plus que 49 % des patients atteints de KCV ont été dépistés positifs à *Chlamydia trachomatis*. Ce test apporte une plus grande spécificité et sensibilité que la PCR.

N'hésitons plus, alors, à utiliser ce test de routine pour détecter *Chlamydia trachomatis* chez les patients avec une maladie allergique sévère et réfractaire.

Pour les plus sceptiques d'entre nous, un nouvel essai autour du test de dépistage Allerwatch, déjà évoqué l'an dernier, a été réalisé [15]. Cette méthode semble fournir des mesures rapides d'IgE totales dans le liquide lacrymal, le taux de positivité d'IgE dans les larmes étant significativement plus élevé chez les sujets allergiques que dans le groupe témoin (88,9 % vs 0,0 %, $p < 0,00001$), ainsi qu'une corrélation significative dans le groupe allergique entre le score total d'IgE dans les larmes et le niveau d'IgE sérique total. Cette méthodologie permettra donc d'aboutir à un diagnostic rapide de conjonctivite allergique saisonnière, lorsque la clinique ne permet pas de trancher.

2. La microscopie confocale *in vivo*, nouvel outil dans la KCV ?

En effet, lorsque l'on sait que les cellules dendritiques (CD) jouent un rôle central dans la KCV. Une étude chinoise a cherché à évaluer la densité, la morphologie et la distribution des cellules dendritiques chez des patients atteints de KCV avant et après traitement, par rapport à des yeux sains [16]. Une diminution significative des CD a pu être mesurée en

microscopie confocale ($p < 0,05$) après 3 mois de traitement. Cette technique offre donc une aide précieuse au suivi thérapeutique.

Quoi de neuf en thérapeutique ?

Déjà très présente en 2012, l'immunothérapie a encore inspiré de nombreux auteurs en 2013.

1. Immunothérapie sous-cutanée (SCIT)

Une étude multicentrique a suivi 248 patients souffrant de rhinoconjonctivite aux pollens de graminées ou aux acariens [17]. Un questionnaire de qualité de vie (HRQoL: *health-related quality of life*) était rempli au début et au cours de l'étude. Chez les patients ayant bénéficié de la SCIT, la moyenne des jours avec symptômes a réduit de 189 à 145 jours, et le gain annuel de qualité de vie a doublé.

Par la suite, quel schéma d'administration de la SCIT utiliser dans la conjonctivite allergique saisonnière (herbe et pollens)? Une étude polonaise a comparé sur 3 ans deux modèles de SCIT, présaisonniers et perannuels [18]. Avec un nombre d'injections plus important et un niveau de sécurité identique, le schéma perannuel s'est avéré plus efficace.

À propos de la KCV, des effets encourageants de la SCIT sont ressortis de l'étude de López-Piedrahita *et al.* [19]. Ainsi, ils ont pu constater 89 % de réduction des symptômes oculaires et 68 % de réduction des signes physiques, sur 28 patients ayant reçu en moyenne chacun 17 doses.

2. Immunothérapie sublinguale (SLIT)

Les résultats de la SLIT sont mitigés dans la conjonctivite allergique aux acariens. Selon Aydogan *et al.*, la SLIT

testée chez 18 enfants vs placebo, pendant 1 an, n'a pas montré d'efficacité supérieure, hormis sur les réactions cutanées et nasales [20]. Tout comme dans cet essai américain utilisant la SLIT dans des rhinoconjonctivites aux pollens de graminées [21]. Là encore, cette thérapeutique n'apporte pas de supériorité par rapport au placebo. Les auteurs s'expliquent en suggérant que les symptômes rapportés ne sont pas principalement le reflet des effets de l'exposition aux pollens de graminées, problème des allergies multifactorielles.

Dans tous les cas, le patient doit prendre une part active au choix de son traitement. C'est ainsi qu'une étude a laissé libre cours au patient de décider de la voie d'administration de son immunothérapie [22]. Il en ressort de façon assez binaire que les femmes préfèrent la voie sublinguale et les hommes la voie sous-cutanée, en rappelant bien entendu qu'aucun effet secondaire néfaste n'a été enregistré, quelle que soit la voie d'administration.

3. Traitements topiques

Venons-en aux traitements topiques, avec un intérêt plus particulier pour les traitements épargneurs de corticoïdes.

Le tacrolimus 0,003 % serait aussi efficace que la dexaméthasone collyre 0,1 % dans la conjonctivite allergique aiguë [23].

Un autre immunomodulateur, la cyclosporine 0,05 %, apporte une efficacité dans la KCV d'après Oray *et al.*, en diminuant la densité d'interleukines pro-inflammatoires dans les larmes (IL-4, IL-5, IL-17A, TNF-alpha, IFN-gamma) [24].

Plus étonnant, l'utilisation d'héparine collyre sur des modèles de conjonctivite en conditions expérimentales: l'étude de Kocaturk *et al.* [25] a comparé l'instillation de dexaméthasone pommade à 0,1 % vs l'instillation d'héparine 5 000 U/mL, 1 fois/j pendant 4 jours. Ainsi, l'héparine

apporterait une efficacité significative ($p < 0,0001$) en diminuant l'infiltration sous-conjonctivale par les mastocytes, au même titre que les corticoïdes.

Dans tous les cas, faites porter des lunettes de soleil à vos patients allergiques. On apprend en effet dans une étude turque que la protection contre les UV diminue l'intensité des symptômes ($p = 0,002$) et le recours aux antihistaminiques locaux ($p = 0,009$) [26].

4. Traitement chirurgical

Enfin, sur le plan chirurgical, il existe une place pour la greffe de membrane amniotique (MA) dans les KCV géantopapillaires réfractaires, comme le décrit cet essai chinois où la greffe de MA a permis l'amélioration de l'acuité visuelle et, surtout, chez une grande majorité de patients, une absence de récurrence des ulcérations et plaques vernaes au cours des 14 mois de suivi postopératoire [27].

Conclusion

Le domaine de la conjonctivite allergique reste incomplètement exploré sur le plan physiopathologique, mais les nombreuses avancées vont permettre l'élaboration d'autres thérapeutiques.

Peu d'ophtalmologistes travaillent conjointement avec les allergologues: moins de 10 % des patients sont dirigés vers un allergologue d'après l'étude de Chiambaretta *et al.* sur la prise en charge des conjonctivites allergiques [28]. Un bilan allergologique devrait donc être effectué, en complément de l'examen ophtalmologique, devant toute conjonctivite perannuelle sévère ou résistante au traitement.

Bibliographie

1. GERALDINI M, CHONG NETO HJ, RIEDI CA *et al.* Epidemiology of ocular allergy and co-morbidities in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*, 2013;89:354-360.

CONJONCTIVITES ALLERGIQUES

2. KIM HY, KWON EB, BAEK JH *et al.* Prevalence and comorbidity of allergic diseases in preschool children. *Korean J Pediatr*, 2013;56:338-342.
3. BAUMANN S, LORENTZ A. Obesity - a promoter of allergy? *Int Arch Allergy Immunol*, 2013;162:205-213.
4. FUJISHIMA H, SATAKE Y, OKADA N *et al.* Effects of diesel exhaust particles on primary cultured healthy human conjunctival epithelium. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013;110:39-43.
5. GOMES PJ, OUSLER GW, WELCH DL *et al.* Exacerbation of signs and symptoms of allergic conjunctivitis by a controlled adverse environment challenge in subjects with a history of dry eye and ocular allergy. *Clin Ophthalmol*, 2013;7:157-165.
6. ZICARI AM, NEBBIOSO M, LOLLOBRIGIDA V *et al.* Vernal keratoconjunctivitis: atopy and autoimmunity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013;17:1419-1423.
7. LEONARDI A, LAZZARINI D, MOTTERLE L *et al.* Vernal keratoconjunctivitis-like disease in adults. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:796-803.
8. CINGU AK, CINAR Y, TURKCU FM *et al.* Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus. *Int J Ophthalmol*, 2013;6:370-374.
9. BANLA M, MANEH N, VONOR B *et al.* Limbo-conjonctivite endémique des tropiques (LCET) et prise en charge allergologique: étude préliminaire chez l'enfant togolais. *J Fr Ophthalmol*, 2013;36:677-682.
10. ACOSTA MC, LUNA C, QUIRCE S *et al.* Changes in sensory activity of ocular surface sensory nerves during allergic keratoconjunctivitis. *Pain*, 2013;154:2353-2362.
11. SAKAI O, TAMADA Y, SHEARER TR *et al.* Involvement of NFκB in the production of chemokines by rat and human conjunctival cells cultured under allergenic conditions. *Curr Eye Res*, 2013;38:825-834.
12. REYES NJ, CHEN PW, NIEDERKORN JY. Allergic conjunctivitis renders CD4(+) T cells resistant to regulatory cells and exacerbates corneal allograft rejection. *Am J Transplant*, 2013;13:1181-1192.
13. ZICARI AM, NEBBIOSO M, ZICARI A *et al.* Serum levels of IL-17 in patients with vernal keratoconjunctivitis: a preliminary report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013;17:1242-1244.
14. NISHIWAKI-DANTAS MC, DE ABREU MT, DE MELO CM *et al.* Direct fluorescent antibody assay and polymerase chain reaction for the detection of Chlamydia trachomatis in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011;66:2013-2018.
15. MIMURA T, USUI T, YAMAGAMI S *et al.* Relationship between total tear IgE and specific serum IgE in autumnal allergic conjunctivitis. *Cornea*, 2013;32:14-19.
16. LIU M, GAO H, WANG T *et al.* An essential role for dendritic cells in vernal keratoconjunctivitis: analysis by laser scanning confocal microscopy. *Clin Exp Allergy*, 2014;44:362-370.
17. PETERSEN KD, KRONBORG C, LARSEN JN *et al.* Patient related outcomes in a real life prospective follow up study: Allergen immunotherapy increase quality of life and reduce sick days. *World Allergy Organ J*, 2013;6:15.
18. TWOREK D, BOCHENSKA-MARCINIAK M, KUPRYS-LIPINSKA I *et al.* Perennial is more effective than pre-seasonal subcutaneous immunotherapy in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Am J Rhinol Allergy*, 2013;27:304-308.
19. LÓPEZ-PIEDRAHITA E, SÁNCHEZ-CARABALLO JM, RAMÍREZ-GIRADO RH *et al.* Effectiveness of allergen immunotherapy in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Rev Alerg Mex*, 2013;60:11-16.
20. AYDOGAN M, EIFAN AO, KELES S *et al.* Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis monosensitized to house-dust-mites: a double-blind-placebo-controlled randomised trial. *Respir Med*, 2013;107:1322-1329.
21. MURPHY K, GAWCHIK S, BERNSTEIN D *et al.* A phase 3 trial assessing the efficacy and safety of grass allergy immunotherapy tablet in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis with or without conjunctivitis, with or without asthma. *J Negat Results Biomed*, 2013;12:10.
22. MANZOTTI G, PAPPACODA A, DIMATTEO M *et al.* Ultra short pre-seasonal subcutaneous immunotherapy and pre-seasonal sublingual immunotherapy for pollen allergy: an evaluation of patient's preference in real life. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2013;45:138-143.
23. BAREQUET IS, PLATNER E, SADE K *et al.* Topical tacrolimus for the management of acute allergic conjunctivitis in a mouse model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:1717-1721.
24. ORAY M, TOKER E. Tear cytokine levels in vernal keratoconjunctivitis: the effect of topical 0.05% cyclosporine a therapy. *Cornea*, 2013;32:1149-1154.
25. KOCATÜRK T, KOCATÜRK O, KAPLAN A *et al.* Heparin treatment for allergic conjunctivitis in the experimental BALB/c model. *Ophthalmic Res*, 2013;50:65-71.
26. OZTURK AB, CELEBIOGLU E, KARAKAYA G *et al.* Protective efficacy of sunglasses on the conjunctival symptoms of seasonal rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013;3:1001-1006.
27. GUO P, KHEIRKHAH A, ZHOU WW *et al.* Surgical resection and amniotic membrane transplantation for treatment of refractory giant papillae in vernal keratoconjunctivitis. *Cornea*, 2013;32:816-820.
28. CHIAMBARETTA F, GERBAUD L, FAUQUET JL. La prise en charge de la conjonctivite allergique. Enquête observationnelle auprès des ophtalmologistes. *J Fr Ophthalmol*, 2014;37:9-17.

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

Naaxia devient Naabak

Les Laboratoires Théa ont le plaisir d'annoncer le changement de dénomination de la spécialité Naaxia 19,6 mg/0,4 mL collyre en récipient unidose désormais nommée Naabak 19,6 mg/0,4 mL collyre en récipient unidose.

Ce changement concerne les deux présentations suivantes :

– 0,4 mL en récipient unidose (PE), boîte de 10 : 344 267-8. Non Remb.

– 0,4 mL en récipient unidose (PE), boîte de 36 : 356 515-1. Prix : 5,08 € Remb. Séc. Soc. 30 % — Collect.

Les codes CIP restent inchangés.

Pour rappel, Naabak 19,6 mg/0,4 mL collyre en récipient unidose est indiqué dans les conjonctivites et blépharoconjonctivites d'origine allergique.

J.N.

D'après un communiqué des laboratoires Laboratoires Théa