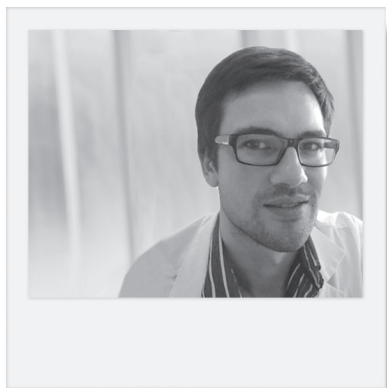


## L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

# Quoi de neuf en allergie oculaire ?



→ **P. CHARPENTIER,  
B. MORTEMOUSQUE**  
CHU de RENNES.

**C**omme chaque année nous voilà de retour pour une petite mise au point sur les nouvelles avancées de la recherche en matière d'allergie oculaire. En effet, il s'agit d'un domaine en perpétuel avancement car, du fait de sa prévalence élevée – de 15 à 35 % dans la population mondiale des moins de 16 ans – et de ses complications potentielles (cornéennes, l'amblyopie...), les conjonctivites allergiques représentent un véritable problème de santé publique. La littérature confirme ces propos. De nombreuses nouvelles études ont été publiées en 2014 sur le sujet. Nous allons, dans cet article, essayer d'en extraire les plus pertinentes et en présenter leurs principaux résultats.

## Quoi de neuf en physiopathologie ?

La cellule dendritique est une clé de voûte de la réponse immunoallergique.

Une récente étude [1] fait état d'une densité de cellules et d'une morphologie des cellules dendritiques plus importante chez les sujets atteints de kératoconjonctivite vernale par rapport aux sujets sains. De plus, à 3 mois d'un traitement local par fluorométholone 0,1 % et ciclosporine 0,5 % collyre, cette densité cellulaire conjonctivale mesurée en microscopie confocale décroît significativement. Mais il faut attendre de 3 à 6 mois pour que cette densité cellulaire cornéenne décroisse de manière significative.

L'équipe américano-chinoise de Ruzhi Deng a mis en évidence, sur des modèles murins, une étroite corrélation entre les cellules dendritiques et les antigènes bactériens tels que le LPS ou la flagelline dans l'induction de la conjonctivite allergique [2]. En effet, si la pathologie inflammatoire allergique est bien connue depuis longtemps comme étant induite par une réponse immunitaire de type TH2. Les mécanismes à l'origine de cette réponse restaient jusqu'alors inconnus. Des études ont récemment montré l'existence d'une cytokine TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*) qui est capable d'activer les cellules dendritiques et d'induire la production du ligand OX40 qui déclencherait alors une réaction de type TH2. Cette cytokine TSLP aurait donc un rôle prépondérant dans l'initiation de la réponse immunitaire, et possède un rôle déterminant dans les pathologies comme la dermatite atopique, l'asthme et la rhinite allergique. Cette étude américano-chinoise a également démontré que l'expression du TSLP était accrue de manière significative

lorsque les cellules dendritiques sont exposées au LPS et à la flagelline de manière expérimentale (près de 82 et 80 % d'expression respectivement). Les cellules dendritiques seraient également impliquées dans la synthèse du TSLP lors du contact avec des ligands bactériens.

L'étude de Guzman présente elle aussi des travaux intéressants dans le domaine des sciences expérimentales qui pourraient, dans un avenir plus ou moins proche, révolutionner la prise en charge des conjonctivites allergiques [3]. Cette étude, réalisée chez le modèle murin Balb/c, a analysé l'intensité d'inflammation conjonctivale après instillation d'ovalbumine et de chlorure de benzalkonium (BAK) couplé à l'instillation d'inhibiteur de NF- $\kappa$ B *versus* un groupe témoin. Le BAK est depuis bien connu pour ses effets néfastes sur la conjonctive par le biais de l'activation du NF- $\kappa$ B des cellules conjonctivales et des effets secondaires proinflammatoires qui en résultent. L'adjonction de collyre inhibiteur du NF- $\kappa$ B permet d'améliorer grandement la tolérance conjonctivale aux instillations du carbomère. Ces inhibiteurs du NF- $\kappa$ B sont-ils une nouvelle cible pharmacologique à privilégier pour contrôler la réponse inflammatoire et éviter la toxicité des collyres ? Affaire à suivre...

Un autre inhibiteur est à l'étude [4, 5] : les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (montelukast). Une méta-analyse de six études a permis de retrouver des résultats similaires : le montelukast (antagoniste des récepteur aux leucotriènes : LTRA) améliore

les symptômes oculaires des patients atteints de conjonctivite allergique de manière significative par rapport au placebo, avec une bonne tolérance locale. Cependant, quelques études ont démontré son efficacité inférieure aux antihistaminiques oraux. Les LTRA auront-ils un jour une place dans notre arsenal thérapeutique couplé à d'autres molécules ?

### Quoi de neuf d'un point de vue diagnostique ?

Les travaux d'A. Ahsan *et al.* [6] ont remarqué une élévation importante de l'alpha 1-antitrypsine (AAT) dans le sérum des patients atteints de KCV par rapport au groupe contrôle. ( $2,80 \pm 0,42$  mg/mL vs  $2,31 \pm 0,21$  mg/mL). Cette différence disparaît après un traitement adapté. L'AAT pourrait donc être utilisé comme un marqueur diagnostique de la maladie. En effet, dans les cas de KCV sévères, les taux sériques d'AAT restent élevés de manière significative avant et après traitement. Cette dernière analyse reste à démontrer sur des populations plus vastes, mais elle pourrait être une voie de recherche vers un marqueur pronostique précoce qui pourrait mieux guider le traitement des patients et éviter ainsi les complications des KCV sévères.

Enfin, l'équipe de Bordeaux d'A. Travo *et al.* a analysé différentes pathologies de surfaces oculaires par FTIR spectrophotométrie [7]. Selon les pathologies de surface, il existe des variations importantes du spectre photométrique provoquées par une différence des chaînes carbonées aliphatiques. Ainsi, les auteurs ont pu différencier par analyse du film lacrymal des patients atteints de kératocône débutant de stade évolués et de diverses pathologies de surface non spécifiques. Cette méthode d'analyse spectrale, couplée à une base de données des différents

profils, pourrait permettre un diagnostic et une prise en charge plus précoce et adaptée des patients.

### Quoi de neuf dans notre arsenal thérapeutique ?

Les antihistaminiques sont maintenant bien connus pour avoir une efficacité supérieure au placebo et figurent parmi les plus utilisés, et ces molécules interviennent précocement dans notre arbre thérapeutique des conjonctivites allergiques. En effet, les antihistaminiques H1 diminuent l'expression d'ICAM 1, ce qui provoque une action anti-inflammatoire précoce et tardive par le biais des stabilisateurs de membranes.

Cette année a encore vu de nombreuses études comparatives de l'olopatadine vs d'autres molécules. Ainsi, l'essai contrôlé randomisé en double aveugle d'A. Fukushima *et al.* a comparé deux groupes de 25 patients atteints de conjonctivite allergique induite par les pollens de cèdre japonais, et montre qu'il existe une différence statistique significative en faveur de l'olopatadine 0,1 % vs épinastine 0,05 % concernant l'intensité du score du prurit oculaire à 5 minutes et 15 minutes après l'instillation du collyre ( $p = 0,0432$ ) sans différence sur la tolérance oculaire des produits [8]. Dans les deux précédentes études, la concentration du collyre pourrait cependant représenter un biais d'analyse.

L'équipe d'E.B. McLaurin *et al.* a étudié l'intensité du prurit oculaire des patients traités par alcaftadine 0,25 % [9]. Deux grandes études de 284 sujets ont permis de prouver que l'alcaftadine provoque une diminution du score de prurit oculaire ( $0,68$  vs  $0,92$ ;  $p = 0,039$ ) supérieure à l'olopatadine 0,2 %, avec des tolérances comparables.

Enfin, B. Mortemousque *et al.* [10] ont comparé le kétotifène fumarate collyre

non conservé et l'olopatadine hydroxychloride 0,1 % sur l'action d'un critère composite (larmolement, prurit, hyperhémie conjonctivale) dans le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière. Cette étude pilote comparative randomisée en simple insu n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes, que cela concerne l'amélioration de notre critère composite à 28 jours de traitement ou la tolérance locale des collyres.

Le bepotastine bésilate 1,5 % en solution, actuellement en étude de phase 3 (essai thérapeutique en placebo contrôlé en double aveugle) présenté par M.T. Bergmann *et al.*, semble avoir des effets également intéressants. Cette molécule à mécanismes variés (anti-H1 de deuxième génération et stabilisateur de membrane de mastocytes) a fait la preuve de son efficacité sur la diminution du prurit oculaire ( $p < 0,0001$ ), du larmolement, de l'hyperhémie conjonctivale et du gonflement palpébral chez 78 patients vs placebo [11].

Les collyres immunosuppresseurs tels que la ciclosporine et le tacrolimus, fréquemment utilisés dans les formes modérées à sévères de conjonctivites allergiques, font également parler d'eux. Leur intérêt réside dans la prévention des complications cornéennes et l'épargne cortisonique que ces produits peuvent apporter, ce qui limite les effets secondaires des collyres stéroïdiens chez l'enfant (principalement l'hypertonie oculaire, le glaucome cortico-induit et la cataracte).

Une petite étude chinoise (M.M.S. Wu *et al.*) a démontré l'efficacité et la non nocivité de la ciclosporine 0,5 % collyre (Restasis) dans la réduction des symptômes des enfants atteints de conjonctivite allergique à Hong Kong. De plus, au cours de l'étude, 11 des 14 patients inclus qui étaient traités initialement par collyres corticoïdes

# ALLERGIE

ont pu être sevrés au bout de 3 mois de traitement, soit (8,6 % des sujets [12].

Ces données sont confortées par une méta-analyse de seize études qui ont inclus plus de 150 patients (306 yeux). Les brûlures oculaires à l'instillation sont le seul effet secondaire notable par rapport au placebo [13].

Deux études japonaises [14, 15] ont montré l'importance du tacrolimus 0,1 % dans le traitement des kérato-conjunctivites allergiques dont la vernale sévère. A. Fukushima *et al.* ont montré, sur une importante série de patients (1 436) traités pour des conjunctivites allergiques réfractaires au traitement médical, l'effet bénéfique d'une posologie biquotidienne du tacrolimus 0,5 % sur les symptômes et la réduction des papilles géantes ( $p < 0,001$ ). Près de 50 % des patients d'une étude ont également réussi un sevrage complet en corticoïdes. Dans ces deux études, les brûlures oculaires à l'instillation étaient le seul effet secondaire majeur retrouvé; et malgré la lourde série de patients, très peu de cas de kératites bactérienne/herpétiques ou ulcères ont été retrouvés.

Enfin, le collyre de rebamipide a été testé par M. Ueta *et al.* chez 4 patients atteints de kératoconjunctivite vernale/allergique sévère résistante au traitement antiallergique classique avec des résultats cliniques (diminution des papilles géantes et de la sécheresse oculaire) intéressants [16]. Cependant, des études de plus grandes tailles doivent être réalisées avant de conclure.

Pour finir, une nouvelle molécule commence à faire parler d'elle: le mapracorat. Cet agoniste sélectif des récepteurs aux glucocorticoïdes posséderait une activité anti-inflammatoire importante (similaire à la dexaméthasone et à la prednisone), avec des effets secondaires moindres. *In vitro*,

le mapracorat possède une puissante activité anti-inflammatoire avec une diminution importante de la synthèse de cytokines telle que l'IL13, l'IL4 et le TNF $\alpha$  par les cellules épithéliales et les fibroblastes des cellules conjonctivales [17]. M. Baiula *et al.* ont montré une réduction importante des signes cliniques allergiques. Par ailleurs, l'apoptose des éosinophiles provoqué par ce principe actif est supérieure à celle induite par la dexaméthasone et, de plus, le mapracorat provoquerait moins d'hypertonie oculaire chez les cochons d'Inde atteints de conjunctivite allergique après sensibilisation à l'ovalbumine [18].

Ces résultats intéressants pourraient, dans un futur plus ou moins proche, constituer de solides bases de recherche et de développement pour les laboratoires afin d'obtenir un nouvel anti-inflammatoire stéroïdien local puissant, dénué d'effets secondaires classiques. Ces derniers nous rendent toujours plus prudents à leur usage, surtout dans le domaine de l'ophtalmologie pédiatrique.

## Bibliographie

- 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.
- DENG R, SU Z, LU F *et al.* A potential link between bacterial pathogens and allergic conjunctivitis by dendritic cells. *Exp Eye Res*, 2014;120:118-126.
- GUZMÁN M, SABBIONE F, GABELLONI M *et al.* Restoring conjunctival tolerance by topical nuclear factor- $\kappa$ B inhibitors reduces preservative-facilitated allergic conjunctivitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:6116-6126.
- GANE J, BUCKLEY R. Leukotriene receptor antagonists in allergic eye disease: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013;1:65-74.
- GANE J, BUCKLEY R. Leukotriene receptor antagonists in allergic eye disease: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013;1:65-74.
- AHSANA A, SALMAN AK, ALAM S *et al.* Alpha-1 Antitrypsin, a Diagnostic and Prognostic Marker of Vernal Keratoconjunctivitis. *J Clin Diagn Res*, 2014;8:CC08-CC10.
- TRAVO A, PAYA C, DELÉRIS G *et al.* Potential of FTIR spectroscopy for analysis of tears for diagnosis purposes. *Anal Bioanal Chem*, 2014;406:2367-2376.
- FUKUSHIMA A, EBIHARA N. Efficacy of Olopatadine versus Epinastine for Treating Allergic Conjunctivitis Caused by Japanese Cedar Pollen: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Adv Ther*, 2014;31:1045-1058.
- MCLAURIN EB, MARSCO NP, ACKERMAN SL *et al.* Ocular Itch Relief with Alcaftadine 0.25% Versus Olopatadine 0.2% in Allergic Conjunctivitis: Pooled Analysis of Two Multicenter Randomized Clinical Trials. *Adv Ther*, 2014;31:1059-1071.
- MORTEMOSQUE B, BOURCIER T, KHAIRALLAH M *et al.* Comparaison du collyre de kétotifène fumarate sans conservateur et du collyre d'olopatadine hydrochloride conservé dans le traitement de la conjunctivite allergique saisonnière modérée à sévère. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2014;37:1-8.
- BERGMANN MT, WILLIAMS JI, GOMES PJ *et al.* Treatment of allergic conjunctivitis with bepotastine besilate ophthalmic solution 1.5%. *Clin Ophthalmol*, 2014;8:1495-1505.
- WU MMS, YAU GSK, LEE JWY *et al.* Retrospective Review on the Use of Topical Cyclosporin A 0.05% for Paediatric Allergic Conjunctivitis in Hong Kong Chinese. *Scientific World Journal*, 2014;2014:396987.
- WAN KH, CHEN LJ, RONG SS *et al.* Topical cyclosporine in the treatment of allergic conjunctivitis: a meta-analysis. *Ophthalmology*, 2013;120:2197-2203.
- HARADA N, INADA N, ISHIMORI A *et al.* Follow-up study on patients with vernal keratoconjunctivitis undergoing topical 0.1% tacrolimus treatment. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 2014;118:378-384.
- FUKUSHIMA A, OHASHI Y, EBIHARA N *et al.* Therapeutic effects of 0.1% tacrolimus eye drops for refractory allergic ocular diseases with proliferative lesion or corneal involvement. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:1023-1027.
- 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.
- BAIULA M, BEDINI A. Mapracorat, a selective glucocorticoid receptor agonist, causes apoptosis of eosinophils infiltrating the conjunctiva in late-phase experimental ocular allergy. *Drug Des Devel Ther*, 2014;8:745-757.
- CAVET ME, VOLHEIN S, HARRINGTON KL *et al.* Anti-allergic effects of mapracorat, a novel selective and epithelial cells. *Mol Vis*, 2013;19:1515-1525.

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