

I L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en allergie oculaire ?



M. CHONSUI, B. MORTEMOUSQUE
Centre d'Ophtalmologie Foch, BORDEAUX.

Tout ophtalmologue est confronté à l'allergie oculaire dans sa pratique quotidienne. Cela reste un problème de santé publique d'autant plus important que la prévalence des personnes atopiques a augmenté ces dernières années, et que la qualité de vie peut en être grandement impactée. La recherche reste active dans ce domaine puisque pas moins de 159 publications ont été recensées en 2018. Nous verrons les principales avancées en épidémiologie, physiopathologie et thérapeutique.

■ Quoi de neuf en épidémiologie ?

1. Pollution

Le rôle de la pollution sur l'augmentation du nombre d'allergies est souvent cité. En revanche, le rôle des UV sur certains allergènes est moins souvent considéré. C'est dans cette perspective

qu'Andrea Heidinger *et al.* [1] ont montré que des pollens irradiés relarguaient plus d'histamine et entraînaient une diminution de la viabilité des cellules conjonctivales, le tout avec un effet dose-dépendant.

2. Dermatite atopique

Pour connaître l'impact de la dermatite atopique au niveau oculaire, l'équipe du Dr Kishan Govind [2] a comparé rétrospectivement 8 992 personnes atteintes de dermatite atopique avec un groupe témoin. Il en ressort que les patients atteints de dermatite atopique souffrent plus fréquemment de syndrome sec oculaire, blépharite, kératoconjonctivite, conjonctivite, herpès oculaire, uvéite, glaucome, kératocône et décollement de rétine. Selon les auteurs, ces comorbidités oculaires pourraient s'expliquer par la susceptibilité génétique, les traumatismes répétés secondaires aux frottements oculaires et les traitements de la dermatite atopique.

3. Purificateur d'air

Une "maison hypoallergénique", ça vous tente ? C'est la promesse du purificateur d'air par oxydation photo-électrochimique censé éradiquer les matières organiques jusqu'à 0,1 nm. Nikhil G. Rao *et al.* [3] ont étudié son intérêt, et l'expérience semble concluante puisqu'une baisse significative des symptômes oculonasaux a été notée avec une période d'utilisation d'un mois.

4. Densité pollinique

Athanasios Damialis *et al.* [4] ont étudié la relation entre la densité pollinique

ambiante et l'intensité des symptômes allergiques, ainsi que celle de la réponse immune. Les participants de l'étude ont séjourné dans un milieu urbain, puis alpin, et la charge pollinique a été relevée à la fois à l'extérieur et à l'intérieur des habitations.

La concentration en pollen était plus élevée en milieu urbain qu'alpin, en extérieur qu'en intérieur. L'intensité des symptômes allergiques était corrélée à une forte charge allergénique, de même que les concentrations en IgE et IgM nasaux. Par ailleurs, il semblerait que le taux d'humidité abaisserait le seuil de pollen à partir duquel les symptômes se déclarent.

5. Kératoconjonctivite vernale et qualité de vie

Gómez-Henao [5] a étudié en Colombie les caractéristiques démographiques et l'impact sur la qualité de vie des patients atteints de kératoconjonctivite vernale. Trois fois plus de garçons que de filles étaient atteints. 65 % avaient un antécédent familial d'atopie, et 84 % présentaient une comorbidité allergique personnelle (rhinite 34 %, asthme 28 %, dermatite atopique 6 %), rappelant la part génétique importante de la maladie. Les principaux signes étaient le prurit, la photophobie et les sécrétions lacrymonasales.

Enfin, la qualité de vie objectivée par le questionnaire KIDSCREEN 27 était altérée, atteignant le même niveau que les patients présentant une rhinite. Cependant, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre l'altération de la qualité de vie, le

degré de sensibilisation, la sévérité de la maladie et les comorbidités allergiques.

6. Immunothérapie sublinguale

Afin d'évaluer l'efficacité de l'immunothérapie sublinguale dans la population pédiatrique, l'équipe de Jie Yang [6] a effectué une méta-analyse portant sur 13 études contrôlées randomisées. L'immunothérapie semble être efficace pour traiter les symptômes oculaires de conjonctivites allergiques chez l'enfant. Cependant, les résultats varient selon les modalités de l'immunothérapie et le type d'allergène concerné. Ainsi, la désensibilisation par voie sublinguale semble plus efficace que par voie oculaire, de même que pour les conjonctivites induites par le pollen comparativement à celles provoquées par les acariens. Enfin, l'immunothérapie ne semble pas permettre une réduction du nombre de médicaments antiallergiques associés.

7. Cosmétiques et dermatite de contact [7]

Les cosmétiques restent une cause importante d'eczéma de contact du visage (notamment périorbitaire), concernant majoritairement les femmes. Sur le banc des accusés, on retrouve les conservateurs, les parfums, les métaux (nickel, cobalt, chrome...) et les excipients, présents dans de nombreuses bases de maquillage. Pour aider les femmes à choisir des produits cosmétiques sans allergène, la société américaine de dermatite de contact a développé une application. Devant une suspicion de dermatite aux cosmétiques, l'avis d'un allergologue est nécessaire afin de pratiquer des tests cutanés de sensibilité.

Quoi de neuf en physiopathologie ?

1. VEGF et kératoconjonctivite vernale

Et si la kératoconjonctivite vernale était en partie liée à une production excessive de VEGF ? C'est ce que semble suggérer

l'étude de Marcella Nebbioso *et al.* [8], dans laquelle la concentration de VEGF dans les larmes de patients atteints était significativement plus élevée que dans le groupe témoin. L'augmentation de la concentration lacrymale de VEGF serait corrélée à la présence de papilles géantes, à l'hyperhémie conjonctivale, à la sensation de corps étranger et au prurit oculaire. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour étudier le rôle du VEGF dans la maladie, ainsi que son intérêt en tant que biomarqueur de sévérité ou dans le suivi de l'efficacité du traitement.

2. Protéine Gal-3

Frans Eberth Costa Andrade *et al.* [9] ont étudié l'implication de la protéine Gal-3 dans l'allergie oculaire. La galectine-3 est une protéine de liaison qui jouerait un rôle de régulation de la migration des polynucléaires éosinophiles, de l'activation des mastocytes, ainsi que de la production locale de cytokines inflammatoires. En effet, les souris génétiquement modifiées n'exprimant pas la protéine Gal-3 avaient une réponse inflammatoire conjonctivale et une dégranulation mastocytaire plus importantes. La protéine Gal-3 pourrait ainsi être une potentielle cible thérapeutique.

3. IL-27

Si les études sur le rôle des cytokines pro-allergisantes prédominent dans la littérature, qu'en est-il du profil des cytokines immunosuppressives dans la protection de l'allergie ? Xin Chen *et al.* [10] se sont penchés sur la question, et ont trouvé qu'un déficit en IL-27 favorisait une réponse de type Th17, elle-même favorisant une réponse de type Th2 chez un modèle murin de conjonctivite allergique.

4. Annexine A1 (ANXA1)

Dans la même optique, Mariana Prado Marmorato *et al.* [11] ont étudié la fonction régulatrice du complexe

ANXA1-Fpr dans l'allergie oculaire. L'annexine A1 (ANXA1) est une protéine médiatrice de l'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes. Elle est couplée à une protéine G transmembranaire présente sur les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires neutrophiles et les mastocytes. Les souris génétiquement modifiées pour ne pas exprimer l'ANXA1 présentaient une réponse inflammatoire plus importante que les souris de type sauvage. Cette même étude a aussi montré l'effet régulateur d'inflammation de l'administration de l'ANXA1 chez des souris présentant une conjonctivite allergique.

5. La biologie moléculaire en renfort

Dans l'ère de la biologie moléculaire, Akira Matsuda et son équipe [12] ont séquencé l'ARN issu de papilles de patients atteints de kératoconjonctivite atopique réfractaire aux traitements immunosuppresseurs, afin de mieux comprendre les causes de cette résistance. 872 transcrits étaient surexprimés et 674 sous-exprimés comparativement aux sujets sains. Les ARN des immunoglobulines, des molécules anti-infectieuses (notamment contre le staphylocoque doré) ainsi que ceux des cellules inflammatoires issues de la réponse Th2 étaient produits en excès. En revanche, les ARN de molécules aux propriétés immunosuppressives étaient sous-exprimés.

Ces résultats soulignent un manque d'efficacité des thérapeutiques modulant la réponse lymphocytaire T et B, et suggèrent l'intérêt potentiel d'une diminution de la charge microbienne chez ces patients réfractaires.

Quoi de neuf en thérapeutique ?

1. Implant sous-conjonctival de tacrolimus

L'observance reste une cause d'échec à laquelle l'équipe de Yu-Chi Liu [13]

I L'Année ophtalmologique

répond positivement par un implant sous-conjonctival de tacrolimus. Leur travail a montré une efficacité (hyperhémie conjonctivale, chémosis, prurit et larmolement) comparable entre le tacrolimus en collyre et l'implant de tacrolimus dans un modèle de souris allergiques, avec une efficacité de 6 semaines en moyenne.

2. Excision papillaire et greffe de membrane

Geetha Iyer *et al.* [14] ont étudié l'intérêt de l'excision papillaire associée à une greffe de membrane muqueuse labiale au niveau de la conjonctive tarsale chez des patients souffrant de kératoconjonctivite vernale. Les résultats concernant 11 yeux sont satisfaisants puisqu'aucune récurrence d'ulcère vernal n'a été relevée et seule une récurrence de conjonctivite giganto-papillaire a été notée sur un suivi de 38 mois en moyenne.

3. Résolvine D1

Daniel R. Saban *et al.* [15] ont étudié l'action de la résolvine D1, médiateur régulateur de l'inflammation, sur les cellules caliciformes de la conjonctive, ainsi que son intérêt dans la diminution de la réponse immune allergique chez des souris. Leurs résultats montrent une diminution de la sécrétion de mucine par les cellules caliciformes, ainsi que de l'inflammation via l'inhibition de la migration des éosinophiles et lymphocytes T CD4.

4. Tacrolimus 0,3 % pommade

Devant une kératoconjonctivite vernale résistante aux thérapeutiques habituelles, l'utilisation de tacrolimus 0,3 % en pommade semble être une alternative efficace d'après González-Medina *et al.* [16]. L'application de tacrolimus 2 fois par jour a permis une réduction de la durée des poussées, du temps d'utilisation de corticoïdes et d'antihistaminiques, ainsi que de la sévérité et de la symptomatologie.

5. Osmolarité lacrymale

L'importance de l'osmolarité lacrymale sur les phénomènes inflammatoires a été soulignée lors du dernier rapport sur la sécheresse oculaire (DEWS II [17]). De la même façon, Eirini Nitoda *et al.* [18] ont étudié l'effet de l'osmolarité lacrymale sur la symptomatologie allergique. Les patients atteints de conjonctivite allergique présentaient une hyperosmolarité, que le traitement par des larmes artificielles hypotonisantes a permis de réduire.

Les résultats montrent une atténuation significative des signes allergiques (BUT, Schirmer, OSDI2, lésions cornéennes et conjonctivales) dans le groupe ayant reçu des larmes hypotoniques par rapport au groupe traité par des larmes isotoniques.

6. Gal-1

Claudia Mello-Bosnic *et al.* [19] ont quant à eux exploré l'effet de la galectine-1 (Gal-1) collyre comme traitement alternatif à la conjonctivite allergique chez des rats. Gal-1 est une lectine présente dans les cellules de l'inflammation, dont les mastocytes, et qui se lie à des récepteurs membranaires des cellules inflammatoires pour réguler leur fonctionnement.

L'instillation de galectine-1 a permis la réduction des signes cliniques, de la dégranulation des mastocytes et de l'hyperéosinophilie.

7. Alcaftadine 0,25 %

L'équipe de Hiroshi Nakatani [20] a étudié l'efficacité de l'alcaftadine 0,25 % vs olopatadine 0,1 % et placebo dans la prévention de la symptomatologie allergique. Les résultats de leur étude contrôlée randomisée montrent une supériorité de l'alcaftadine par rapport au placebo, et une non-infériorité comparativement à l'olopatadine dans la prévention du prurit oculaire et de l'hyperhémie conjonctivale.

8. Immunothérapie

Cette année encore, l'immunothérapie s'invite dans l'arsenal thérapeutique avec une nouvelle modalité d'administration : un riz transgénique [21]. Testée sur des souris, cette immunothérapie orale a montré une efficacité tant sur le plan préventif que curatif pour l'allergie pollinique. En effet, le score clinique et l'infiltration conjonctivale des éosinophiles étaient moins importants lors de l'administration à but préventif et curatif. En revanche, la réponse immunitaire sérique IgE médiée totale et spécifique n'était diminuée que lors de l'administration en préventif.

Conclusion

Cette année 2018 a permis d'approfondir nos connaissances sur les mécanismes allergiques, avec la découverte de nouveaux médiateurs, ouvrant la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques. Les études épidémiologiques ont une fois encore montré l'importance de l'environnement et l'impact sur la qualité de vie de cette pathologie fréquente. Cependant, des zones d'ombre persistent, notamment au niveau physiopathologique. Et pour cela, rendez-vous l'année prochaine pour un prochain épisode !

Remerciements au Pr. Bruno Mortemousque pour sa relecture.

BIBLIOGRAPHIE

1. HEIDINGER A, RABENSTEINER DF, RABENSTEINER J *et al.* Decreased viability and proliferation of CHANG conjunctival epithelial cells after contact with ultraviolet light-irradiated pollen. *Cutan Ocul Toxicol*, 2018;37:210-217.
2. GOVIND K, WHANG K, KHANNA R *et al.* Atopic dermatitis is associated with increased prevalence of multiple ocular comorbidities. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:298-299.

3. RAO NG, KUMAR A, WONG JS *et al.* Effect of a novel photoelectrochemical oxidation air purifier on nasal and ocular allergy symptoms. *Allergy Rhinol (Providence)*, 2018;9:2152656718781609.
4. DAMIALIS A, HÄRING F, GÖKKAYA M *et al.* Human exposure to airborne pollen and relationships with symptoms and immune responses: Indoors versus outdoors, circadian patterns and meteorological effects in alpine and urban environments. *Sci Total Environ*, 2018;653:190-199.
5. GÓMEZ-HENAO CM, HERRERA-MORALES CI, RAMÍREZ-GIRALDO R *et al.* Quality of life and clinical characterization of patients with vernal keratoconjunctivitis in a pediatric population in Colombia. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2018;46:370-377.
6. YANG J, ZHANG L, ZHAO Z *et al.* Sublingual immunotherapy for pediatric allergic conjunctivitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018;8:1253-1259.
7. NORRIS MR, BIELORY L. Cosmetics and ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2018;18:404-410.
8. NEBBIOSO M, IANNACONE A, DUSE M *et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) serological and lacrimal signaling in patients affected by vernal keratoconjunctivitis (VKC). *J Ophthalmol*, 2018;2018:3850172.
9. ANDRADE FEC, CORRÊA MP, GIMENES AD *et al.* Galectin-3: role in ocular allergy and potential as a predictive biomarker. *Br J Ophthalmol*, 2018;102:1003-1010.
10. CHEN X, DENG R, CHI W *et al.* IL-27 signaling deficiency develops Th17-enhanced Th2-dominant inflammation in murine allergic conjunctivitis model. *Allergy*, 2018 [Epub ahead of print].
11. MARMORATO MP, GIMENES AD, ANDRADE FEC *et al.* Involvement of the annexin A1-Fpr anti-inflammatory system in the ocular allergy. *Eur J Pharmacol*, 2018;842:298-305.
12. MATSUDA A, ASADA Y, SUIA N *et al.* Transcriptome profiling of refractory atopic keratoconjunctivitis by RNA sequencing. *J Allergy Clin Immunol*, 2018 [Epub ahead of print].
13. LIU YC, NG XW, TEO EPW *et al.* A Biodegradable, sustained-released, tacrolimus microfilm drug delivery system for the management of allergic conjunctivitis in a mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:675-684.
14. IYER G, AGARWAL S, SRINIVASAN B. Outcomes and rationale of excision and mucous membrane grafting in palpebral vernal keratoconjunctivitis. *Cornea*, 2018;37:172-176.
15. SABAN DR, HODGES RR, MATHEW R *et al.* Resolvin D1 treatment on goblet cell mucin and immune responses in the chronic allergic eye disease (AED) model. *Mucosal Immunol*, 2019;12:145-153.
16. GONZÁLEZ-MEDINA M, BLASCO-VALERO C, MARTÍN-BEGUÉ N *et al.* Tacrolimus as an effective and safe therapeutic alternative in vernal keratoconjunctivitis resistant to conventional treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2018;28:345-346.
17. CRAIG JP, NELSON JD, AZAR DT *et al.* TFOS DEWS II Report executive summary. *Ocul Surf*, 2017;15:802-812.
18. NITODA E, LAVARIS A, LAIOS K *et al.* Tear film osmolarity in subjects with acute allergic rhinoconjunctivitis. *In Vivo*, 2018;32:403-408.
19. MELLO-BOSNIC C, GIMENES AD, OLIANI SM *et al.* Treatment with galectin-1 eye drops regulates mast cell degranulation and attenuates the severity of conjunctivitis. *Eur J Pharmacol*, 2018;833:124-130.
20. NAKATANI H, GOMES P, BRADFORD R *et al.* Alcaftadine 0.25% versus Olopatadine 0.1% in preventing cedar pollen allergic conjunctivitis in Japan: a randomized study. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018;1-10.
21. FUKUDA K, ISHIDA W, WAKASA Y *et al.* Oral immunotherapy for allergic conjunctivitis using transgenic rice expressing hypoallergenic antigens. *Cornea*, 2018;37:S67-S73.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.