L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en allergie oculaire ?

N. MORVANT, B. MORTEMOUSQUE
Centre d'Ophtalmologie Foch, BORDEAUX.

L'allergie oculaire, avec une prévalence allant jusqu'à 40 % et une incidence en augmentation, est une des pathologies les plus rencontrées en pratique ophtalmologique. Au-delà de la conjonctivite simple (saisonnière et perannuelle), des formes graves existent avec des atteintes cornéennes et conjonctivales inflammatoires ou cicatricielles [1]. De nombreuses recherches pertinentes sont présentées chaque année sur le sujet, nous exposons ici les messages clés des principales études publiées sur l'année 2019.

Quoi de neuf en épidémiologie ?

1. Pollution

Bien identifié pour les autres manifestations allergiques (rhinite, asthme), le rôle des polluants aériens au niveau ophtalmologique a été pointé du doigt récemment. Ils sont de plus en plus incriminés comme facteur déclenchant des conjonctivites allergiques, sans être l'allergène ciblé par la réaction immunitaire mais par leurs actions inflammatoires directes sur la surface oculaire. Miyazaki *et al.* [2] ont mené une étude en *cross-section* au Japon mettant en évidence la corrélation entre les pics de pollution et la fréquence des conjonctivites allergiques saisonnières, KCV (kératoconjonctivite vernale) et KCA (kératoconjonctivite atopique).

2. Alimentation

L'occidentalisation de l'alimentation est corrélée à l'augmentation des manifestations allergiques. Hirakata *et al.* [3] ont analysé la place des médiateurs lipidiques dans la conjonctivite allergique. Avec les progrès en spectrométrie de masse qui permettent une analyse fiable des profils lipidiques des différents tissus, ils ont observé dans les conjonctives de souris allergiques une augmentation des médiateurs lipidiques inflammatoires (comme les prostaglandines et le thromboxane A2) en comparaison à des conjonctives saines. Par ailleurs, on note une diminution de ces taux conjonctivaux après supplémentation en oméga-3, possiblement liée à la compétitivité enzymatique de l'oméga-3 avec l'acide arachidonique, empêchant ainsi la formation de ses dérivés. Cette médiation lipidique des voies pro-inflammatoires pourrait mener à de nouvelles voies thérapeutiques.

3. Allergie et tics

Chez l'enfant, la présentation clinique est différente de chez l'adulte car il verbalise rarement ses symptômes, le clignement et les frottements oculaires sont souvent au premier plan. L'étude chinoise de Chen *et al.* [4] a comparé la fréquence de la conjonctivite allergique chez des enfants atteints de tics et chez des enfants sains. On note une nette prédominance chez les enfants malades (74,3 *versus* 17,1 %) et, bien que l'effet des traitements anti-allergiques sur la guérison des tics n'ait pas été étudié, on peut supposer que la conjonctivite allergique qui entraîne chez l'enfant des clignements importants puisse être un facteur de risque environnemental de tics puis de syndrome de Gilles de la Tourette.

4. Pas de score reproductible pour la kératoconjonctivite vernale

Au vu de la sous-estimation diagnostique de la KCV et des conséquences oculaires sévères que peut avoir un retard de prise en charge, Zicari *et al.* [5] ont cherché à savoir si un score objectif pouvait être utilisé en pratique quotidienne. Malgré le fait que les symptômes cliniques et les complications soient bien définis, aucun score ne fait consensus (que ce soit pour le diagnostic, la gravité ou l'attitude thérapeutique). Chaque ophtalmologiste doit se référer au score qui correspond le mieux à sa pratique.

5. Blépharoconjonctivite de contact et collyres

Gilissen *et al.* [6] ont mené une étude rétrospective sur 27 ans en analysant les résultats des *patch tests* des patients chez lesquels était suspectée une blépharoconjonctivite de contact après instillation de collyre. Sur les 16 065 patients analysés, 118 ont présenté un *patch test* positif au principe actif ou excipient

L'Année ophtalmologique

du collyre en question. On note une prédominance de l'allergie pour les antibiotiques avec en tête de file la tobramycine, puis pour les excipients, mais aussi une part importante d'allergie aux corticoïdes (27 *patch tests* positifs).

Une exploration allergologique avec réalisation de *patch tests* est donc souhaitable en cas d'allergie de contact suspectée, notamment pour tester les réactivités croisées avec d'autres collyres qui pourraient être instillés. Par ailleurs, ces résultats rappellent qu'il faut évoquer l'allergie aux corticoïdes en cas de blépharoconjonctivite s'aggravant malgré la poursuite du traitement cortisoné.

Quoi de neuf en physiopathologie ?

1. La part neurogénique

Kuruvilla *et al.* [7] se sont intéressés à la part nociceptive dans les symptômes de la conjonctivite allergique. Les médiateurs allergiques de la cascade inflammatoire, après exposition à l'allergène, vont entraîner la production de neuropeptides par l'activation des récepteurs nerveux superficiels. Cette activation neurogénique, si elle se chronicise, va provoquer des symptômes neuropathiques par l'activation neuronale (prurit, douleur) ainsi qu'une pérennisation de l'inflammation locale par le relargage de peptides (conduction antidromique). La part neurogénique ouvre la voie à de nouvelles molécules pour la prise en charge symptomatique, voire un possible rôle anti-inflammatoire.

2. IL10

Dans l'étude de Salazar *et al.* [8], le rôle ambivalent de l'IL10 est mis en évidence. Cette cytokine va, suivant son site d'action, pouvoir activer ou inhiber des voies inflammatoires. Les analyses du sang et des larmes ont permis d'observer une diminution de certains LB régulateurs exprimant IL10 (CD38+) circulants ainsi qu'une inversion du ratio IL10/TNFα au niveau des larmes. L'action cytokinique variable suivant le lieu d'action de l'IL10 pourrait permettre le développement de biothérapies.

3. IL27

L'équipe de Chen [9] s'est intéressée à la recherche de nouvelles cytokines qui pourraient avoir un rôle dans l'inflammation allergique à l'aide de conjonctives murines. Ces analyses ont permis de révéler le rôle anti-inflammatoire de l'IL27. En effet, chez les souris mutées ne présentant pas cette cytokine, la réponse allergique était cliniquement plus importante. Au niveau biologique, une augmentation des cytokines de la voie Th2, notamment des Th17, a été notée. L'IL27 a donc un rôle anti-inflammatoire dans l'allergie, probablement en diminuant la réponse Th2 *via* la réduction des cytokines Th17.

4. Ratio des IgE dans les larmes

Neil *et al.* [10] se sont penchés en détail sur l'analyse des IgE au niveau des larmes. En utilisant un ratio d'IgE présentes au niveau du film lacrymal afin d'évaluer la production locale, ils ont trouvé qu'un ratio IgE mesurées/IgE exsudées < 4 était associé à une réaction inflammatoire locale plus importante, notamment avec une réponse combinée Th1 et Th2 et un profil protéique particulier (diminution de ZAG 2 et lysozyme C). L'analyse des IgE au niveau des larmes est donc un outil utile pour le diagnostic des formes compliquées. Des analyses complémentaires concernant le profil protéique selon le ratio d'IgE sont nécessaires pour comprendre complètement ces implications cliniques.

Quoi de neuf en thérapeutique ?

1. Multidisciplinarité

Dans un autre article, Fauquert [11] insiste sur l'importance de la prise en charge multidisciplinaire des patients atteints d'allergie oculaire. Le recours à l'allergologue est primordial dans les formes compliquées et doit se faire dans le meilleur des cas au sein d'une équipe regroupant un ophtalmologiste et un spécialiste en allergologie. Ce dernier pourra rechercher l'allergène en cause avec plusieurs tests disponibles (*prick test* si IgE médiée, *patch test* si allergie de contact), doser les IgE circulantes et rechercher la présence de manifestations générales. L'analyse des larmes peut aussi être utile dans certaines circonstances (IgE, éosinophiles, cytokines inflammatoires). De plus, son apport sur le plan thérapeutique est indéniable, notamment pour le recours à l'immunothérapie.

2. Immunothérapie

Sayed *et al.* [12] ont évalué l'utilité de l'immunothérapie sublinguale et sous-cutanée chez 100 patients atteints de conjonctivite allergique avec des *prick tests* positifs ainsi que des IgE circulantes augmentées. L'analyse met en évidence une nette amélioration clinique et biologique après le traitement, sans différence statistiquement significative entre les 2 voies d'administration et aucun événement indésirable majeur. L'immunothérapie est une ressource particulièrement intéressante en allergie oculaire, tant pour l'amélioration des symptômes que pour la réduction de l'utilisation des corticoïdes, cette option devrait donc être envisagée dès qu'on retrouve une allergie IgE médiée.

3. Intubation lacrymale

Alsulaiman *et al.* [13] ont évalué sur 98 yeux l'intubation des canalicules lacrymaux par des tubes en silicone chez des patients présentant une épiphora liée à une conjonctivite allergique. On observe une amélioration fonctionnelle et anatomique chez environ 90 % des patients, mais le suivi n'est que de 6 mois. C'est une méthode simple et bien tolérée qui peut être

proposée en cas de larmoiement gênant, mais la durabilité de l'effet reste à évaluer.

4. Ciclosporine et kératoconjonctivite vernale

Leonardi *et al.* [14] ont mené une large étude randomisée en double aveugle pour évaluer la ciclosporine topique sur des sujets pédiatriques atteints de KCV sévère. 169 patients ont été inclus et randomisés dans 3 groupes (ciclosporine 4 fois par jour, 2 fois par jour et groupe contrôle) pour une durée de 4 mois. Une différence du critère de jugement principal composite (*Corneal Fluorescein Staining*, nécessité d'un traitement de secours et ulcération cornéenne) est significative dans les 2 groupes traités par ciclosporine comparés au groupe contrôle, principalement grâce au score cornéen, et ce dès le 1er mois. Par ailleurs, les critères de jugement secondaires concernant les symptômes (notamment le score *Quality Of Life*) sont aussi significatifs. Cela confirme la place indéniable de la ciclosporine topique dans cette pathologie, tant pour la prise en charge des signes cliniques que des symptômes.

5. Tacrolimus et kératoconjonctivite vernale

Liu *et al.* [15] ont réalisé une étude rétrospective concernant 10 enfants atteints de KCV réfractaire au traitement stéroïde qui présentaient par ailleurs une dermatite atopique. Chez ces patients, un traitement par tacrolimus pommade (0,1 %) au niveau palpébral a été introduit. Les signes cliniques ainsi que les symptômes se sont amendés après le début du traitement, avec notamment la possibilité d'arrêt des corticoïdes dans 6 cas sur 10. Malgré la taille réduite de l'échantillon, l'importance de l'effet dans cette étude doit mener à proposer le tacrolimus dans les cas de KCV avec une dermatite atopique. Des études de plus grande taille sont nécessaires, notamment pour l'effet à long terme et la sureté.

6. Tacrolimus collyre et kératoconjonctivite atopique

Yazu *et al.* [16] ont étudié le tacrolimus collyre (0,1 %) chez 30 patients atteins de KCA sévère mal équilibrée. L'administration 2 ou 4 fois par jour permet une amélioration des signes objectifs (papilles, atteintes cornéennes, chémosis…) dès 2 semaines de traitement, et ce sur la durée de l'étude (1 an) avec un arrêt des corticoïdes chez plus de la moitié des patients. Dans cette étude, les critères subjectifs de la maladie (symptômes) n'ont pas été analysés. La forme collyre est donc une option thérapeutique intéressante mais des études complémentaires sont nécessaires pour la comparer à la ciclosporine ainsi qu'au tacrolimus pommade (qui malgré sa cible palpébrale améliore nettement l'état oculaire).

7. Dupilumab

Fukada *et al.* [17] reportent l'amélioration clinique de la KCA chez 2 patients traités par dupilumab pour une dermatite atopique. Ces cas imagés montrent une réduction majeure des papilles géantes et de l'atteinte cornéenne et suggèrent donc une efficacité notable de cette molécule sur l'atteinte oculaire de la maladie.

Néanmoins, le dupilumab, malgré son efficacité marquée sur la dermatite atopique, ne permet pas toujours une efficacité absolue au niveau ophtalmologique. En effet, Nahum *et al.* [18] ont étudié de manière rétrospective l'état oculaire de 37 patients chez qui un traitement par dupilumab a été introduit. Chez 43 % des patients, on a noté l'apparition d'une atteinte de la surface oculaire. Si la plupart de ces signes sont légers à modérés (prurit, sensation de corps étranger…), 11 % des patients ont présenté une blépharoconjonctivite significative. La physiopathologie de cette réaction oculopalpébrale est mal comprise, mais la bonne réponse au tacrolimus local dans cette étude (à visée d'épargne cortisonique) suggère bien un rôle de désordre immunologique. Le facteur de risque le plus important pour la survenue de cette réaction est la sévérité de la KCA préalable au début du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Miraldi Utz V, Kaufman AR. Allergic Eye Disease. *Pediatr Clin North Am*, 2014;61:607-620.
2. Miyazaki D, Fukagawa K, Fukushima A *et al.* Air pollution significantly associated with severe ocular allergic inflammatory diseases. *Sci Rep*, 2019;9:18205.
3. Hirakata T, Yokomizo T, Matsuda A. The roles of omega-3 fatty acids and resolvins in allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019;19:517-525.
4. Chen L, Chen X, Ke N *et al.* Association between allergic conjunctivitis and provisional tic disorder in children. *Int Ophthalmol*, 2020;40:247-253.
5. Zicari AM, Capata G, Nebbioso M *et al.* Vernal keratoconjunctivitis: an update focused on clinical grading system. *Ital J Pediatr*, 2019;45:64.
6. Gilissen L, De Decker L, Hulshagen T *et al.* Allergic contact dermatitis caused by topical ophthalmic medications: Keep an eye on it! *Contact Dermatitis*, 2019;80:291-297.
7. Kuruvilla M, Kalangara J, Eun-Hyung Lee F. Neuropathic pain and itch mechanisms underlying allergic conjunctivitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2019;29:349-356.
8. Salazar A, Casanova-Méndez I, Pacheco-Quito M *et al.* Low expression of IL-10 in circulating bregs and inverted IL-10/TNF-α ratio in tears of patients with perennial allergic conjunctivitis: a preliminary study. *Int J Mol Sci*, 2019;20:1035.
9. Chen X, Deng R, Chi W *et al.* IL-27 signaling deficiency develops Th17-enhanced Th2-dominant Inflammation in murine allergic conjunctivitis model. *Allergy*, 2019;74:910-921.
10. Neil J, Kessal K, Merabet L *et al.* IgE ratio in tears: a predictive tool of ocular allergic inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019;1-11.
11. Fauquert J. Diagnosing and managing allergic conjunctivitis in childhood: the allergist's perspective. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:405-414.

L'Année ophtalmologique

12. Sayed KM, Kamel AG, Ali AH. One-year evaluation of clinical and immunological efficacy and safety of sublingual *versus* subcutaneous allergen immunotherapy in allergic conjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019;257:1989-1996.
13. Alsulaiman N, Alsuhaibani AH. Bicanalicular silicone intubation for the management of punctal stenosis and obstruction in patients with allergic conjunctivitis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2019;35:451-455.
14. Leonardi A, Doan S, Amrane M *et al.* A randomized, controlled trial of cyclosporine a cationic emulsion in pediatric vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*, 2019;126:671-681.
15. Liu FY, Liu HY, Chu HS *et al.* Dermatologic tacrolimus ointment on the eyelids for steroid-refractory vernal keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019;257:967-974.
16. Yazu H, Shimizu E, Aketa N *et al.* The efficacy of 0.1% tacrolimus ophthalmic suspension in the treatment of severe atopic keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019;122:387-392.e1.
17. Fukuda K, Ebihara N, Kishimoto T *et al.* Amelioration of conjunctival giant papillae by dupilumab in patients with atopic keratoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;S2213219819309006.
18. Nahum Y, Mimouni M, Livny E *et al.* Dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD) in patients with atopic dermatitis: clinical presentation, risk factors for development and outcomes of treatment with tacrolimus ointment. *Br J Ophthalmol*, 2019;bjophthalmol-2019-315010.

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