

I L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en allergie oculaire ?



**G. MORTEMOUSQUE¹,
B. MORTEMOUSQUE²**

¹ Centre Hospitalier Simone Veil, BLOIS.

² Cabinet Foch, BORDEAUX.

L'année 2021, surtout marquée par la pandémie mondiale liée à la COVID-19, n'a pas eu à "rougir" quant à la place de l'allergie oculaire dans les consultations au quotidien ainsi que dans les publications. Nous allons tâcher dans cet article de résumer les découvertes et les recherches entreprises au cours de cette année sur le sujet, tant sur le plan épidémiologique que physiologique et thérapeutique.

Quoi de neuf en épidémiologie ?

1. Un continuum

En 2020, la classification DECA, qui permet d'organiser les conjonctivites allergiques (CA) selon leur sévérité, leur durée ainsi que leur contrôle, nous été présentée. La même équipe espagnole propose cette année d'utiliser ces critères pour explorer une probable

association entre la CA et la rhinite allergique/l'asthme, en regardant la durée et l'intensité des symptômes de ces derniers [1]. Les auteurs retrouvent une corrélation positive entre la durée et l'intensité de la CA et celles de la rhinite et de l'asthme du patient. Même si cette étude est rétrospective, cela doit nous amener à ne pas négliger un patient avec une CA sévère non contrôlée, tant sur le plan ophtalmologique que respiratoire.

2. Masques

Depuis la pandémie de COVID-19, le port du masque fait partie de notre quotidien. Mengi *et al.* se sont intéressés à l'effet du masque sur la rhinoconjonctivite allergique chez des sujets allergiques seulement aux pollens [2]. Dans cet article, une diminution des symptômes oculaires est rapportée, expliquée par une moindre exposition de la muqueuse nasale à l'allergène et, par conséquent, une possible diminution du réflexe naso-oculaire. Il faut néanmoins modérer ces propos en raison des autres mesures sanitaires telles que le confinement, qui réduit à lui seul l'exposition extérieure aux pollens.

3. COVID-19

La COVID-19 doit-elle nous faire changer d'approche thérapeutique et la surveillance des patients ayant une forme d'allergie oculaire ? Leonardi nous rassure sur nos pratiques passées et sur la possibilité de gestion des traitements de nos patients *via* le téléphone et les mails [3]. L'auteur recommande également d'être précautionneux concernant l'usage d'immunomodulateurs locaux lorsqu'un patient est infecté par la COVID-19.

4. Vie de famille

La kératoconjonctivite vernale (KCV) touche surtout une population pédiatrique. Cette maladie entraîne des répercussions dans la vie du jeune patient mais aussi des parents/accompagnants. Chauriet et son équipe ont ainsi interrogé 9 patients (de 5 à 13 ans) et leurs familles sur leur quotidien et leur vécu avec cette pathologie [4].

La scolarité et la socialisation sont les premiers points relevés, avec une inquiétude des parents vis-à-vis de l'apprentissage de l'enfant et de la participation à des activités avec d'autres enfants en raison de l'absence ou de l'exclusion de celui-ci liée aux symptômes dus à sa pathologie. Le support que l'école peut fournir est variable selon les foyers. Les parents éprouvent un état de tension permanente entre la gestion de leur travail et de leur disponibilité pour administrer les traitements à leur enfant. Une culpabilité vis-à-vis du retard diagnostique et du manque d'informations est ressentie par la majorité des familles interrogées. La sensibilisation des personnels de santé à la VKC ainsi que l'accès à des informations adaptées sont les revendications de ces familles.

Quoi de neuf en physiopathologie ?

1. Microbiote dans la VKC

La place du microbiote dans les pathologies inflammatoires est de plus en plus explorée. Le microbiote de la surface oculaire et l'allergie oculaire ne font pas exception à cet intérêt. Vishwakarma

I L'Année ophtalmologique

propose une comparaison du microbiote oculaire chez des patients atteints de KCV et des sujets sains [5]. Il n'existe pas de différence significative en termes de spectre de bactérie (surtout cocci Gram+), mais une différence dans la répartition des différents germes. En effet, les patients souffrant d'une KCV ont une population de *Staphylococcus aureus* beaucoup plus importante, avec une absence de pneumocoque (ayant un rôle supposé sur le contrôle de la pathogénie du *S. aureus*). À noter une plus grande prévalence de résistance aux fluoroquinolones pour les bactéries à la surface des patients atteints de KCV, possiblement expliquée par le mésusage d'antibiotiques pour traiter cette pathologie.

2. Transcriptome

Il est courant dans la pensée commune en allergie oculaire de présumer que les différents types de KCV (limbique, palpébrale et mixte) sont dus à des expressions génétiques différentes. Léonardi *et al.* le démontrent en retrouvant des *patterns* génétiques d'expressions différentes au niveau de la conjonctive selon le type de KCV [6]. De plus, ces gènes surexprimés impliquent des gènes jouant un rôle dans l'activation des lymphocytes T et la production de facteurs chimiotactiques, argument renforçant la théorie selon laquelle la KCV est une réaction inflammatoire cellulaire médiée, en plus de la partie allergique.

3. MiR-628-3p

Les sujets atteints de dermatite atopique ne développent pas forcément d'atteinte oculaire, mais pouvons-nous identifier les sujets prédisposés à une kératoconjonctivite du sujet atopique (KCA) sévère? Ueta explore cette question grâce au dosage des micro-ARN plasmatiques et plus précisément de miR-628-3p, un inhibiteur potentiel de TLR-3 (dont l'activation stimule l'immunité innée) [7]. Les concentrations plasmatiques de miR-628-3p sont significativement plus importantes lorsqu'un patient présente

une atteinte oculaire sévère du sujet atopique comparé à un patient ayant une dermatite atopique sans atteinte oculaire.

À noter une élévation de ce dosage chez les sujets atteints d'une dermatite atopique par rapport au sujet sain. Ce dosage augmenté serait le reflet d'une diminution de la concentration de miR-628-3p au niveau conjonctival, qui reste cependant à prouver lors de futures recherches.

4. Film lipidique

Des auteurs se sont intéressés à la partie lipidique du film lacrymal et aux clignements chez les enfants atteints d'allergie oculaire (de la conjonctivite allergique en passant par la kératoconjonctivite vernale et celle du sujet atopique) [8]. Une détérioration importante des glandes de Meibomius, tant sur le plan anatomique que fonctionnel, est retrouvée dans cette étude. De plus, les patients atteints d'allergie oculaire voient leur nombre de clignements abortifs augmenter, au détriment des clignements complets. La détérioration de la composition lipidique du film lacrymal doit être prise en compte dans les traitements de cette pathologie.

5. PM2.5

La surface oculaire est en permanence exposée à l'environnement qui nous entoure et, de ce fait, aussi à la pollution. Les particules dont la taille est inférieure à 2,5 µm (PM2.5) correspondent aux particules fines issues du chauffage à bois, des véhicules diesel et de certaines industries. Une équipe de chercheurs coréens, après avoir exposé la conjonctive de rats aux PM2.5 et induit une réaction allergique avec de l'ovalbumine, retrouve des signes de conjonctivite allergique plus marqués, tant sur le point clinique que sur le versant biologique (augmentation des éosinophiles, des mastocytes, maturation des cellules dendritiques, activation de la réaction Th2) [9]. La lutte pour diminuer

la pollution est alors potentiellement un enjeu pour nos patients allergiques.

6. Glycome

Et si le glycome des larmes des patients atteints de KCV et de KCA permettait de mieux comprendre ces maladies? Dans un travail réalisé par Messina, le profil glycomique des malades (KCV et KCA) retrouve une augmentation des "sucres" (*m/z* 2792.4) en rapport avec la sérotransferrine [10]. La sérotransferrine, normalement absente à haute concentration dans les larmes hormis un passage *via* les capillaires conjonctivaux par inflammation oculaire, semble aussi avoir une production locale (*via* les cellules épithéliales cornéennes) dans le cadre de la KCV et de la KCA au vu des concentrations retrouvées dans les larmes des patients. Cette protéine expliquerait en partie la moindre disposition de ces patients à avoir des infections.

Quoi de neuf en thérapeutique?

1. Alcaftadine vs olopatadine vs bépôtastine

Ayyappanavar *et al.* ont comparé l'efficacité de l'alcaftadine 0,25 %, de l'olopatadine hydrochloride 0,2 % et de la bépôtastine bésilate 1,5 % comme traitement de la conjonctivite allergique minime à modérée grâce l'évaluation du score TOSS (*Total Ocular Symptom Score*) et de l'hyperhémie conjonctivale de leurs patients [11]. Au bout de 2 semaines, les trois molécules permettent une résolution des symptômes, avec une moindre efficacité de l'olopatadine comparée aux deux autres traitements.

2. Rébamipide 2 %

Qui aurait cru qu'un protecteur gastrique pourrait avoir une efficacité potentielle dans la KCV? Le rébamipide, dérivé des quinolones connu pour son utilisation récente dans la sécheresse

oculaire (*via* l'augmentation de la sécrétion mucinique des cellules conjonctivales caliciformes), présente aussi des effets anti-inflammatoires *via* la voie du TNF alpha. Partant de ce constat, des auteurs ont comparé le rébamipide 2 % *versus* la cyclosporine 0,05 % et le tacrolimus 0,03 %. Cette étude (dans laquelle le patient est son propre témoin avec son œil controlatéral) rapporte une efficacité du rébamipide qui semble similaire aux deux inhibiteurs de la calcineurine dans la KCV [12]. Le nombre faible de patients et la posologie (4 gouttes par jour) nous amènent cependant à modérer nos propos.

3. Pémirolast en gel

Le pémirolast (anti-dégranulocytaire) souffre d'une biodisponibilité faible sur la surface oculaire. L'équipe de Shen, avec plusieurs formulations sous forme de gel de pémirolast associé à de la gomme gellane (agent gélifiant microbiologique), propose une façon d'étendre l'action du principe actif tout en conservant une innocuité oculaire dans le cadre d'expérimentations *in vitro* et *in vivo* (lapins) [13].

4. Nanoparticules

La rémanence des collyres ainsi que la pénétration cornéenne des principes actifs font partie des limites des traitements locaux des pathologies oculaires. L'olopatadine, utilisée dans l'allergie oculaire pour ses propriétés antihistaminiques et stabilisatrices des mastocytes, n'échappe pas à ces règles. *Via* le modèle *in vivo* ainsi qu'animal (brebis), un article montre l'intérêt de la combinaison des nanoparticules de chitosan à l'olopatadine pour augmenter son temps de rémanence sur la surface oculaire (de 2 à 24 h) [14].

5. Nomacopan

Le nomacopan, protéine recombinée (issue des tiques se nourrissant de sang), possède des propriétés anti-inflammatoires en bloquant le LTB4

et l'activation du complexe membranaire au niveau de C5. Grâce au modèle murin de la conjonctivite allergique, Eskandarpour montre, après le 7^e jour d'utilisation du nomacopan, la diminution des signes cliniques et de l'expression d'IL9 produite par les lymphocytes Th2 et un peu moins pour les lymphocytes Th9 [15]. Cette voie thérapeutique présenterait un intérêt potentiel dans la KCV, pour laquelle le contrôle de la pathologie est associé à la diminution de l'IL9. Affaire à suivre.

6. Dupilumab

Il est connu que le dupilumab est pourvoyeur de conjonctivite chez l'adulte dans le cadre du traitement de la dermatite atopique, mais pas dans celui du traitement de l'asthme. À travers 3 cohortes (LIBERTY AD ADOL, LIBERTY AD PED-OLE et LIBERTY ASTHMA QUEST), Bansal et son équipe se sont posé la question de savoir si la conséquence était identique chez les adolescents (de 12 à 18 ans) [16]. Il en ressort les mêmes conclusions, c'est-à-dire une augmentation des conjonctivites sous dupilumab pour les patients touchés par une dermatite atopique et un taux équivalent (*versus* placebo) de conjonctivites pour les patients suivis pour un asthme. À noter une absence de relation retrouvée entre l'incidence des conjonctivites et la dose de dupilumab utilisée pour les patients traités pour une dermatite atopique.

■ Conclusion

Chaque année, les recherches sur l'allergie oculaire nous amènent de séduisantes innovations thérapeutiques, tout en nous rappelant la modestie que nous devons avoir vis-à-vis des processus physiopathologiques complexes encore imparfaitement compris de cette pathologie. Enfin, ces multiples études sont toujours réalisées dans le but d'améliorer la santé, la qualité de vie et le confort de nos patients actuels et futurs. À l'année prochaine !

BIBLIOGRAPHIE

1. SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ MC, DORDAL MT, NAVARRO AM *et al.* Severity and duration of allergic conjunctivitis: are they associated with severity and duration of allergic rhinitis and asthma? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2021 [online ahead of print].
2. MENGI E, KARA CO, ALPTÜRK U *et al.* The effect of face mask usage on the allergic rhinitis symptoms in patients with pollen allergy during the covid-19 pandemic. *Am J Otolaryngol*, 2022; 43:103206.
3. LEONARDI A, SALAMI E, FEUERMAN OM *et al.* The effects of the COVID-19 pandemic on the treatment of allergic eye diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2021;21:500-506.
4. GHAURI A-J, FISHER K, KENWORTHY A. Understanding the journey of patients with vernal keratoconjunctivitis: a qualitative study of the impact on children and families. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2021;58:298-303.
5. VISHWAKARMA P, MITRA S, BEURIA T *et al.* Comparative profile of ocular surface microbiome in vernal keratoconjunctivitis patients and healthy subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021;59:1925-1933.
6. LEONARDI A, DAULL P, GARRIGUE J-S *et al.* Conjunctival transcriptome analysis reveals the overexpression of multiple pattern recognition receptors in vernal keratoconjunctivitis. *Ocul Surf*, 2021;19:241-248.
7. UETA M, NISHIGAKI H, KOMAI S *et al.* Difference in the plasma level of miR-628-3p in atopic dermatitis patients with/without atopic keratoconjunctivitis. *Immun Inflamm Dis*, 2021;9:1815-1819.
8. YANG B, WEN K, LI J *et al.* Quantitative evaluation of lipid layer thickness and blinking in children with allergic conjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021;59:2795-2805.
9. HWANG M, HAN S, SEO J-W *et al.* Traffic-related particulate matter aggravates ocular allergic inflammation by mediating dendritic cell maturation. *J Toxicol Environ Health A*, 2021;84:661-673.
10. MESSINA A, PALMIGIANO A, TOSTO C *et al.* Tear N-glycomics in vernal and atopic keratoconjunctivitis. *Allergy*, 2021;76: 2500-2509.
11. AYYAPPANAVAR S, SRIDHAR S, KUMAR K *et al.* Comparative analysis of safety and efficacy of Alcaftadine 0.25%, Olopatadine hydrochloride 0.2% and

L'Année ophtalmologique

- Bepotastine besilate 1.5% in allergic conjunctivitis. *Indian J Ophthalmol*, 2021;69:257-261.
12. MALHOTRA C, SINGH H, JAIN AK *et al*. Efficacy of 2% rebamipide suspension for vernal keratoconjunctivitis: a clinical comparison with topical immune modulators cyclosporine and tacrolimus. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021:1-9.
13. SHEN T, YANG Z. In vivo and in vitro evaluation of in situ gel formulation of pemirolast potassium in allergic conjunctivitis. *Drug Des Devel Ther*, 2021;15:2099-2107.
14. GÜVEN UM, BAŞARAN E. In vitro-in vivo evaluation of olopatadine incorporated chitosan nanoparticles for the treatment of ocular allergy. *J Drug Deliv Sci Tech*, 2021;64:102518.
15. ESKANDARPOUR M, ZHANG X, MICERA A *et al*. Allergic eye disease: Blocking LTB4/C5 in vivo suppressed disease and Th2 & Th9 cells. *Allergy*, 2022;77:660-664.
16. BANSAL A, SIMPSON EL, PALLER AS *et al*. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials for adolescents with atopic dermatitis or asthma. *Am J Clin Dermatol*, 2021;22:101-115.

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