

## I L'Année ophtalmologique

# Quoi de neuf dans l'allergie oculaire ?



**C. MILLER, B. MORTEMOUSQUE**  
Cabinet d'Ophtalmologie Foch, BORDEAUX.

Les affections allergiques sont devenues en quelques décennies un problème majeur de santé publique dans les pays développés. Notre spécialité n'est pas épargnée, l'allergie oculaire faisant partie intégrante de la pratique quotidienne de l'ophtalmologue. De nombreuses études de recherche fondamentale et clinique sont menées chaque année, tant sur le versant physiopathologique que thérapeutique pour, *in fine*, tenter de faire évoluer la prise en charge de cette pathologie. À travers cet article, nous mettons l'accent sur certains travaux publiés sur ce sujet en 2022.

### ■ Quoi de neuf en épidémiologie ?

#### 1. Conjonctivite allergique et sécheresse oculaire

L'allergie oculaire et la sécheresse oculaire font partie des pathologies ophtalmologiques les plus fréquentes et peuvent être associées chez un même

patient. Les prévalences retrouvées grâce à une méta-analyse sont de 47 % de patients atteints de conjonctivite allergique ayant une sécheresse oculaire et, à l'inverse, 18 % de patients atteints de sécheresse oculaire ayant une conjonctivite allergique (CA) comorbide [1]. Ces chiffres soulignent l'importance d'une prise en charge globale, conjointe et concomitante des deux pathologies.

#### 2. Sévérité et durée de la conjonctivite allergique et de ses comorbidités

À travers la cohorte prospective multicentrique Alergológica 2015, Sánchez-Hernández *et al.* ont rétrospectivement classé l'atteinte allergique oculaire des inclus selon la classification DECA et ont observé son association avec deux comorbidités principales : la rhinite allergique et l'asthme [2]. La prévalence de la conjonctivite allergique retrouvée dans l'étude est de 33 %, ce qui est concordant avec les autres études épidémiologiques menées jusqu'ici, les formes les plus représentées étant les formes modérées intermittentes et modérées persistantes.

Dans la population adulte de la cohorte, un lien entre sévérité et durée des trois comorbidités a été mis en évidence : plus la sévérité et la durée de l'atteinte allergique oculaire étaient importantes, plus la sévérité et la durée de la rhinite et de l'asthme l'étaient aussi.

#### 3. Atopie

Une grande cohorte finlandaise a permis d'étudier l'association de différents facteurs aux manifestations atopiques [3]. Il en ressort que la pré-

sence d'un terrain allergique chez les parents et la polysensibilisation aux pneumallergènes sont significativement associés à la dermatite atopique (DA), à la rhinite allergique (RA), à la conjonctivite allergique et à l'asthme.

La survenue de symptômes à l'intérieur de l'habitat est associée statistiquement à la DA, la RA, la CA et l'asthme.

Cette cohorte met aussi en avant une association protectrice de l'habitat rural durant l'enfance vis-à-vis de la rhinite et de la conjonctivite allergique.

#### 4. Allergie et fibres optiques rétinienne

Peu d'études portent sur la relation entre pathologie allergique oculaire et fond d'œil. Partant de ce constat, une équipe chinoise a cherché à observer, grâce à des clichés OCT et OCT-A, les différences d'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes ainsi que de la densité microvasculaire rétinienne chez l'enfant avec atteinte allergique oculaire *versus* une population d'enfants contrôles. Chez les enfants ayant une allergie oculaire, la couche des fibres nerveuses rétiniennes était diminuée alors qu'aucune différence de microvascularisation rétinienne n'a été retrouvée. Cependant, des études longitudinales et dans d'autres groupes d'âge sont nécessaires pour appuyer cette observation [4].

#### 5. Pollution et grossesse

De nombreuses études ont évalué le lien entre l'exposition à la pollution atmosphérique post-natale et les allergies oculaires. Une étude menée à Wuhan s'intéresse cette fois-ci à l'exposition prénatale et

## I L'Année ophtalmologique

montre une association statistiquement significative entre l'exposition à la pollution atmosphérique durant la grossesse (2<sup>e</sup> trimestre) et le développement d'affections allergiques, dont la conjonctivite allergique, durant la vie de l'enfant [5].

### Quoi de neuf en physiopathologie ?

#### 1. IgE totales et conjonctivite allergique saisonnière

Dans l'allergie oculaire IgE-médiée, au sein des examens paracliniques réalisables au moment du diagnostic, peuvent être utilisés les prélèvements sériques ou lacrymaux avec dosage des IgE. Le rapport IgE sériques/IgE lacrymales peut d'ailleurs être utilisé pour mettre en évidence une production locale d'IgE.

Une étude s'est intéressée à la corrélation entre les taux d'IgE lacrymaux dans la sévérité et le pronostic de la conjonctivite allergique saisonnière (CAS) par rapport aux taux d'IgE sériques [6]. Les IgE lacrymales mesurées étaient corrélées aux symptômes, aux signes cliniques et à la sévérité de ceux-ci ainsi qu'à leur évolution. Selon les auteurs, la mesure des IgE totales lacrymales pourrait être développée comme méthode rapide et immédiate de diagnostic, de sévérité et de pronostic de CAS.

#### 2. Micro-ARN et affections conjonctivales

Les micro-ARN (miARN) ont pour fonction de réguler les ARN codants de certains gènes. Ils sont connus pour réguler des processus cellulaires clés tels que la prolifération, la différenciation et l'apoptose cellulaire ainsi que certains processus inflammatoires. Une revue coréenne revient sur leur rôle retrouvé dans différentes affections conjonctivales, notamment les affections tumorales (lymphome, mélanome), les ptérygions, le trachome et la conjonctivite allergique [7].

Parmi les dernières études sur les micro-ARN, une étude clinique chez l'homme s'est intéressée à l'expression de miR-223 [8], miARN déjà étudié dans les rhinites allergiques et l'asthme. Dans le groupe de sujets malades atteints de kératoconjonctivite vernale (KCV), une diminution d'expression de miR-223 était associée à une aggravation de la réaction inflammatoire biologique avec une augmentation des cytokines pro-inflammatoires sériques (IL6, IL8, TNF $\alpha$ , CRP) ainsi que des immunoglobulines sériques impliquées dans les phénomènes allergiques (IgG, IgA, IgE).

#### 3. Oncostatine M, IL33 et KCV

Récemment, l'oncostatine M (OSM), une cytokine de la famille des IL6, a été mise en évidence en fortes concentrations dans les larmes des patients atteints de KCV.

Dans le but d'explorer son rôle, Ninomiya *et al.* ont mené une étude *in vitro* qui a mis en évidence que l'OSM diminuait l'expression de molécules participant aux jonctions cellulaires, et notamment aux jonctions serrées, telles que les E-cadhérines et ZO-1 au sein des cellules conjonctivales épithéliales humaines. Une des hypothèses avancées sur les conséquences de cette perte d'expressivité est un dysfonctionnement du rôle de barrière épithéliale pouvant faciliter la pénétration et la réaction aux allergènes environnants.

De plus, la cytokine OSM active la voie STAT 1 et 3 responsable d'une stimulation des gènes impliqués dans l'allergie oculaire et dans la production d'IL33, VEGF et CCL8 entre autres. L'IL33 induit des réactions immunitaires Th2 et a été retrouvée en fortes concentrations dans les papilles géantes de la KCV [9].

#### 4. Complexe IgE-allergène et prurit

Cette étude expérimentale sur modèle murin met en avant le rôle des

Fc-epsilon Receptors I et plus particulièrement leur sous-unité alpha (Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ ), dont la présence a été mise en évidence sur les nerfs sensitifs conjonctivo-cornéens.

Le Fc $\epsilon$ RI $\alpha$  est un récepteur de haute affinité pour le complexe immun-IgE (IgE-IC) et leur association directe sur les nerfs sensitifs oculaires est capable de provoquer une stimulation prurigineuse [10]. Cette nouvelle voie met en lumière un autre axe d'interaction neuro-immunitaire dans la physiopathologie complexe du prurit oculaire, indépendante de la voie classique mastocytaire.

#### 5. Allergie et morphologie meibomienne

Wu *et al.* se sont penchés sur la morphologie et la fonction des glandes meibomiennes dans la pathologie allergique chez l'enfant et l'adulte [11]. Ils ont observé que la structure et la fonction des glandes meibomiennes dans la population pédiatrique semblaient s'améliorer à l'amendement des signes cliniques allergiques, néanmoins cela n'a pas été retrouvé dans les résultats de la population adulte.

### Quoi de neuf en thérapeutique ?

#### 1. Blépharo-conjonctivites sous dupilumab : recommandations de prise en charge

Des recommandations françaises émanant d'une concertation entre ophtalmologues et dermatologues ont vu le jour en 2022 sur la gestion de l'introduction du dupilumab chez les patients atteints de dermatite atopique. Cette biothérapie systémique de type IgG4 ciblant deux cytokines majeures impliquées dans les réactions de type 2 (IL4 et IL13) est associée dans la dermatite atopique à la survenue de conjonctivites. L'évolution de ces conjonctivites associées au dupilumab reste généralement favorable.

Cette publication propose des arbres diagnostiques et insiste sur plusieurs points essentiels de la prise en charge de ces patients [12]:

– la recherche d'un antécédent de conjonctivite allergique à l'interrogatoire par le dermatologue avant la primo-prescription et, si tel est le cas, un avis ophtalmologique est recommandé;

– la prescription préventive systématique, pouvant être réalisée par le dermatologue, de larmes artificielles ainsi qu'une ordonnance anticipée de collyre antiallergique (antihistaminique, antidégranulant mastocytaire) en cas d'apparition de symptômes;

– la prise en charge conjointe dermatologue/ophtalmologue avec la notion d'ophtalmologue référent.

## 2. Mode d'administration: fixe ou à la demande ?

Dans cette cohorte prospective et multicentrique a été évalué l'impact sur la qualité de vie des patients atteints de conjonctivite allergique saisonnière (CAS) d'un traitement antihistaminique topique instillé de manière fixe durant toute la période allergique *versus* à la demande. Les résultats de l'étude suggèrent qu'un mode d'administration fixe, à fréquence et heure déterminées, décrite comme "proactive", améliorera la qualité de vie ainsi que l'état psychologique des patients atteints de CAS [13].

## 3. Omalizumab

L'administration sous-cutanée d'omalizumab, un anticorps anti-IgE, en préventif avant l'apparition de symptômes de rhino-conjonctivite allergique saisonnière a montré dans cette étude une efficacité sur l'apparition des symptômes par rapport à des méthodes thérapeutiques classiques [14]. Cependant, cette étude est rétrospective, les résultats seraient à confronter à une étude randomisée prospective. L'omalizumab est déjà indiqué en France dans le traitement de l'asthme, de l'urticaire et des polypes naso-sinusiens.

## 4. Reproxalap

Les espèces réactives de l'aldéhyde (RASP), médiateurs de la libération cytokinique, sont la cible d'une nouvelle approche thérapeutique visant à réduire l'inflammation oculaire dans plusieurs pathologies (uvéites antérieures, sécheresse oculaire, conjonctivite allergique). Le reproxalap topique a été évalué lors d'une étude clinique de phase II où sa tolérance et sa sécurité d'utilisation ont été démontrées. L'étude suggère une efficacité de la molécule, les jours où les taux de pollens sont élevés, sur certains symptômes de l'allergie oculaire, comparée à un placebo [15]. La place du reproxalap sera à définir à travers des études de plus grande envergure et en comparaison aux molécules actuellement utilisées en pratique.

## 5. Nanoparticules et immunothérapie

Les nanoparticules sont étudiées depuis plusieurs années comme nouveau moyen de vecteur thérapeutique, notamment au niveau oculaire par voie topique. Une étude expérimentale s'est intéressée à ce vecteur dans l'immunothérapie (IT) ciblant l'allergie à *Ambrosia artemisiifolia* dans un modèle murin. Après administration de l'IT par vaccin avec comme vecteur le PLGA-PEG, une réduction des cytokines Th2 et de la dégranulation mastocytaire conjonctivale a été observée [16].

## 6. Lentilles de contact

Autre méthode d'administration développée récemment, la lentille de contact (LC) souple imprégnée de kétotifène a été étudiée sur un petit groupe de patients atteints majoritairement de formes sévères de CA (KCV, KCA). Elle semble suggérer un intérêt de cette voie d'administration sur le contrôle des symptômes allergiques chez des patients déjà porteurs de LC et étant dans une phase stabilisée de la maladie [17].

De nouvelles études sur la place de cet outil innovant dans l'arsenal thé-

rapeutique de l'allergie oculaire sont nécessaires.

## 7. Ciclosporine topique et KCV

L'analyse regroupée par Leonardi *et al.* de deux études contrôlées randomisées, NOVATIVE et VEKTIS, conforte l'utilisation de la ciclosporine topique en émulsion cationique dans la population pédiatrique atteinte de KCV [18]. Elle a permis la comparaison de deux schémas thérapeutiques à doses différentes (faible/forte) et montre la sécurité, la tolérance et l'efficacité sur l'atteinte cornéenne (kératite) des deux schémas.

## Conclusion

Les recherches de cette année 2022 permettent, une nouvelle fois, d'appréhender un peu plus certains mécanismes de l'allergie oculaire et d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques, à travers de nouvelles molécules ou formes galéniques. Chaque réponse apportée entraîne une nouvelle interrogation, ouvrant la porte à de futurs sujets de recherche et innovations.

## BIBLIOGRAPHIE

- AKASAKI Y, INOMATA T, SUNG J *et al.* Prevalence of Comorbidity between Dry Eye and Allergic Conjunctivitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11:3643.
- 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.* 2022;54:277-283.
- HAARALA AK, SINIKUMPU SP, JOKELAINEN J *et al.* Associative factors for atopic dermatitis and other atopic diseases in middle-aged adults: A population-based birth cohort study among 5373 subjects. *Health Sci Rep.* 2022;6:e1015.
- CHEN D, LI R, HUANG D *et al.* Altered retinal nerve fiber layer thickness in children with allergic conjunctivitis: the Nanjing eye study. *BMC Ophthalmol.* 2022;22:183.

## I L'Année ophtalmologique

5. GUO M, WEI L, YAN H *et al.* Exposure to ambient air pollution during trimesters of pregnancy and childhood allergic diseases in Wuhan, China. *Int J Environ Health Res*, 2022;32:1962-1972.
6. BAO J, TIAN L, MENG Y *et al.* Total IgE in tears accurately reflects the severity and predicts the prognosis of seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Transl Allergy*, 2022;12:e12139.
7. SYEDNH, ZUNAINAE, WAN-NAZATULSHIMAS *et al.* MicroRNA and Their Potential Role in Conjunctival Disorders. *Korean J Ophthalmol*, 2022;36:452-462.
8. ZHANG S, SUN W. Clinical implications of miR-223 in allergic conjunctivitis and related factors affecting disease recurrence. *Clin Immunol*. 2022;237:108966.
9. NINOMIYA I, YAMATOYA K, MASHIMO K *et al.* Role of Oncostatin M in the Pathogenesis of Vernal Keratoconjunctivitis: Focus on the Barrier Function of the Epithelium and Interleukin-33 Production by Fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022;63:26.
10. CUI H, LIU F, FANG Y *et al.* Neuronal FcεRIα directly mediates ocular itch via IgE-immune complex in a mouse model of allergic conjunctivitis. *J Neuroinflammation*, 2022;19:55.
11. WU Y, JIANG H, ZHOU X *et al.* Morphological and Functional Changes of Meibomian Glands in Pediatric and Adult Patients with Allergic Conjunctivitis. *J Clin Med*, 2022;11:1427.
12. DOAN S, ARNOULD L, FEBVAY C *et al.* Blépharo-conjonctivites sous dupilumab: recommandations du groupe CEDRE. Dermatite atopique, conjonctivites et dupilumab: quelle prise en charge? [Dupilumab-related blepharoconjunctivitis: Recommendations of the CEDRE group. Atopic dermatitis, conjunctivitis and dupilumab: Which management approach?]. *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:277-287.
13. FUKUSHIMA A, MIYAZAKI D, KISHIMOTO H *et al.*; Proactive Study Group. Efficacy of Proactive Topical Antihistamine Use in Patients with Seasonal Allergic Conjunctivitis. *Adv Ther*, 2022; 39:5568-5581.
14. Tang R, Lei S, Zhu L *et al.* Prevention of omalizumab for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a retrospective cohort study. *Front Immunol*, 2022 Jul 28;13:913424. doi: 10.3389/fimmu.2022.913424. PMID: 35967427; PMCID: PMC9366907.
15. CAVANAGH B, GOMES PJ, STARR CE *et al.* Reproxalap Activity and Estimation of Clinically Relevant Thresholds for Ocular Itching and Redness in a Randomized Allergic Conjunctivitis Field Trial. *Ophthalmol Ther*, 2022; 11:1449-1461.
16. CAO H, LIU L, WANG J, GONG M *et al.* Effects of rAmb a 1-Loaded PLGA-PEG Nanoparticles in a Murine Model of Allergic Conjunctivitis. *Molecules*, 2022;27:598.
17. TANAKA H, TATSUKAWA Y, YOSHITOMI K *et al.* Effects of Antihistamine-Releasing Contact Lenses on Severe Allergic Conjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022;1-3.
18. LEONARDI A, DOAN S, ARAGONA P *et al.* Topical cyclosporine A cationic ophthalmic emulsion in paediatric vernal keratoconjunctivitis: pooled analysis of randomised NOVATIVE and VEKTIS trials. *Eye (Lond)*, 2022.

---

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