L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans l'allergie oculaire ?

C. SHAN, B. MORTEMOUSQUE
Interne en ophtalmologie, cabinet Foch, BORDEAUX.

Véritable problème de santé publique avec une incidence ne cessant de croître au fil des années, l'allergie oculaire jusqu'alors souvent négligée devient l'un des premiers motifs de consultation pour œil rouge. Grâce à la meilleure compréhension de la physiopathologie de cette affection, la prise en charge et la qualité de vie du patient s'améliorent.

À travers cet article, nous mettons en évidence les avancées, et les dernières nouvelles sur l'allergie oculaire en 2023.

Quoi de neuf en épidémiologie ?

1. Allergie oculaire et ptérygion

Il est décrit dans la littérature que l'étiologie du ptérygion est multifactorielle. Une étude rétrospective observationnelle réalisée par Arie Y Nemet *et al.*, en Israël, s'intéresse principalement à l'allergie oculaire comme facteur de risque de ptérygion [1]. On y retrouve une association significative pour la kératoconjonctivite vernale et la conjonctivite allergique chronique. D'autres études notamment longitudinales sont nécessaires pour appuyer cette observation.

2. Pollution de l'air et kératoconjonctivite vernale (VKC)

La pathogénie de la kératoconjonctivite vernale n'est pas totalement élucidée, certaines études suggèrent que l'environnement pourrait être impliqué. Une étude menée en Israël s'intéresse à l'exposition météorologique et certains facteurs environnementaux dans l'incidence de l'exacerbation de VKC [2]. Il y est décrit une association significative pour les polluants NO_2, O_3, PM_{10}, SO_2, la température, et le rayonnement solaire (***fig. 1***). Ces résultats suggèrent alors que les facteurs environnementaux devraient être pris en compte lors de l'élaboration des stratégies visant à prévenir et gérer les exacerbations de VKC.

3. Sommeil et conjonctivite allergique

La conjonctivite allergique est un problème fréquemment rencontré et est un problème majeur de santé publique. Le sommeil est crucial pour l'apprentissage et le développement efficace des enfants. Une étude réalisée en Chine s'est intéressée à la qualité de sommeil chez les enfants atteints de conjonctivite allergique [3]. Cette étude révèle que la conjonctivite allergique a un impact négatif sur la qualité de sommeil, non seulement des enfants, mais également de leurs parents. Une évaluation détail-

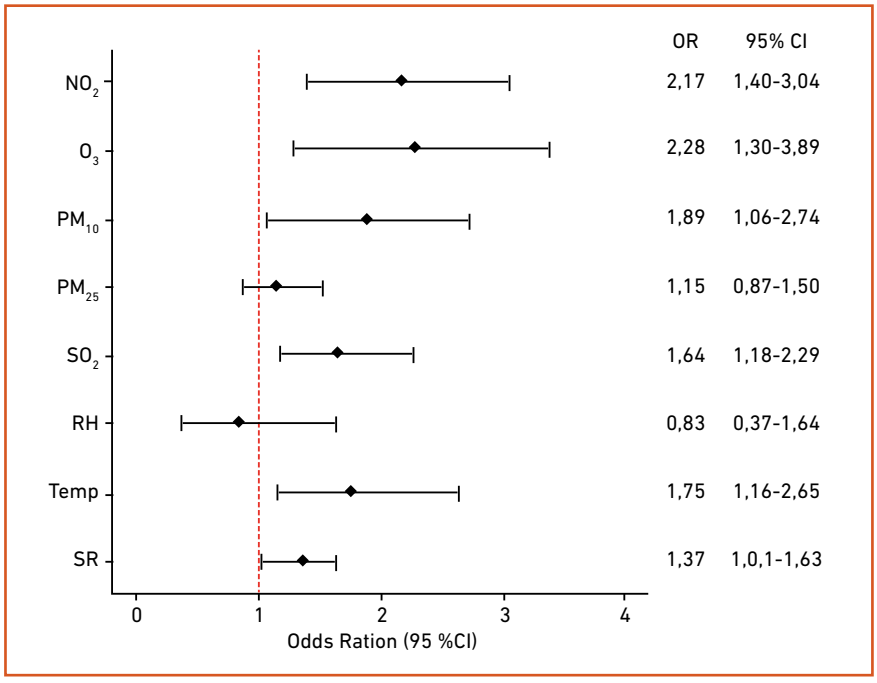

Fig. 1 : Association entre l'exposition aux polluants et l'exacerbation de la VKC.

L'Année ophtalmologique

lée de la qualité de sommeil des enfants atteints de conjonctivite allergique serait probablement utile pour améliorer la qualité des soins.

4. Sécheresse oculaire et conjonctivite allergique

La conjonctivite allergique est souvent associée à la sécheresse oculaire. Une étude réalisée par Shefali Mazumdar *et al.* a été menée pour évaluer la prévalence de la sécheresse oculaire dans différents sous-ensembles de conjonctivite allergique [4]. Cette étude a révélé une prévalence élevée de sécheresse oculaire chez les patients atteints de conjonctivite allergique avec un pourcentage plus élevé pour les conjonctivites allergiques annuelles, suivi des conjonctivites allergiques saisonnières suivi de la kératoconjonctivite vernale. Cette étude suggère donc que chaque patient atteint de conjonctivite allergique doit être minutieusement examiné pour détecter une sécheresse oculaire et d'améliorer les soins.

5. Conjonctivite allergique et kératocône

Le kératocône pédiatrique a tendance à être plus agressif que le kératocône adulte avec un risque d'opacités cornéennes accru. En raison de ces impacts négatifs, il est nécessaire de déterminer les facteurs de risque de kératocône. Une étude réalisée dans un hôpital au Nigéria a pour but de déterminer s'il y a une association ou non entre le kératocône et la conjonctivite allergique [5]. La prévalence du kératocône dans une population de 121 enfants ne s'est pas révélée élevée. Cependant, cette étude comporte certaines limitations avec peu de ressources disponibles et un suivi court.

D'autres études se sont intéressées au sujet comme celle de Mugho *et al.* [6] qui retrouve une association significative entre les deux pathologies. Il est donc pertinent toutefois d'intégrer le dépistage du kératocône dans le cadre de la prise en charge de la conjonctivite allergique.

Quoi de neuf en physiopathologie ?

1. Biomarqueur dans l'allergie oculaire

La collection de larmes permet d'étudier le film lacrymal et des biomarqueurs peuvent être isolés et utilisés pour le diagnostic de l'allergie oculaire. La lactoferrine est l'un des plus importants biomarqueurs mis en évidence dans les larmes dans l'allergie oculaire. En effet, la lactoferrine joue un rôle important dans la régulation de l'inflammation oculaire et aurait également un rôle antibactérien.

En effet, dans ce recueil [7], il se trouve que la lactoferrine est augmentée dans l'allergie oculaire et diminuée dans la sécheresse oculaire. D'autres études sont nécessaires pour déterminer la place future de la lactoferrine, selon sa quantité présente dans les larmes, dans le diagnostic de l'allergie oculaire et dans les diagnostics différentiels.

2. Le rôle protecteur des cellules caliciformes conjonctivales

Les cellules caliciformes jouent un rôle de défense de la surface cornéenne en produisant des mucines de haut poids moléculaire. En effet elles permettent son hydratation et sa lubrification. Il est décrit des altérations de l'expression de la mucine transmembranaire et gélifiante dans la kératoconjonctivite vernale et atopique. Dans cette étude [8], les auteurs montrent une élimination accrue des particules de pollen chez des souris capables de produire des mucines sialylées.

Ainsi, ils supposent que la sialylation régule la fonction de la mucine dans la capture du pollen et dans le même temps de la prévention des allergies oculaires. Des recherches plus approfondies sont nécessaires pour élucider les conséquences de la sialylation sur d'autres propriétés du mucus telle que la perméabilité aux protéines et aux petites molécules.

3. Dermatite atopique, dupilumab (anti-IL4 et IL13) et conjonctivite allergique

L'objectif de cette étude réalisée chez la souris [9] est de mieux comprendre la relation et les mécanismes impliqués dans la conjonctivite allergique chez les patients atteints de dermatite atopique traités par dupilumab. Dans cet essai, le blocage de l'IL4 a partiellement atténué le développement de la conjonctivite en inhibant l'activation des basophiles et des cytokines pro-inflammatoires, ce qui suggère que cet axe IL4/basophile joue un rôle important dans le développement de la conjonctivite allergique. Il est intéressant de noter que chez les souris traitées par anti-IL4, il y a une augmentation significative de potentiel médiateurs inflammatoires comme la sécrétoglobine, la mammoglobine, la lipocaline, les peptides sécrétés par les glandes exocrines, et la protéine de type mucine 2. Ces peptides sont présents dans les larmes humaines de patients atteints de kératoconjonctivite vernale. Cela pourrait donc expliquer les réactions oculaires après traitement par dupilumab. Cependant, d'autres analyses seront nécessaires pour appuyer cette étude.

4. La pathogenèse du VKC

L'étiopathogénie de la kératoconjonctivite vernale (VKC) n'est pas totalement comprise. Les lipides jouent un rôle protecteur dans les troubles allergiques. Une étude de Vignesh Menta *et al.* [10] s'intéresse particulièrement aux sphingolipides sur la surface oculaire de patients atteints de kératoconjonctivite vernale (VKC). Une altération du métabolisme des sphingolipides sur la surface oculaire entraîne de faibles taux de sphingosines lacrymogènes. Ces faibles taux de sphingosines sont principalement retrouvés chez des patients atteints de VKC sévère. Cela peut amener à de nouvelles cibles thérapeutiques chez des patients réfractaires aux traitements conventionnels.

L'Année ophtalmologique

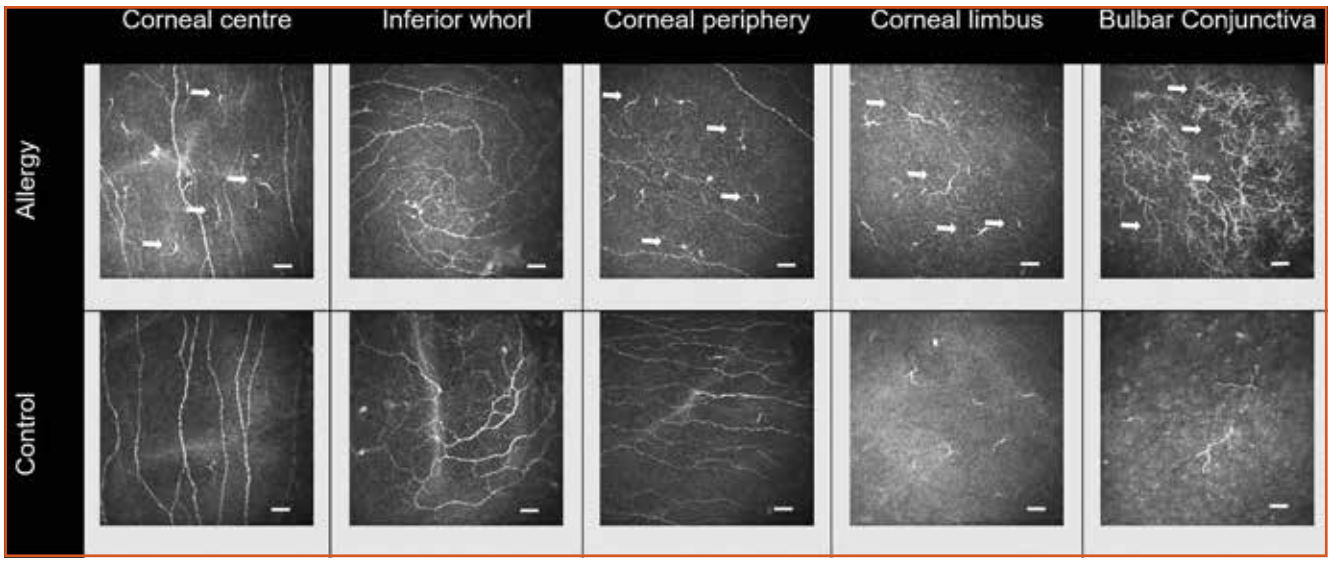

Fig. 2 : Image représentative des cellules dendritiques dans le groupe allergie et le groupe contrôle. Une densité plus importante au niveau cornéen et conjonctival est mise en évidence (flèche blanche).

5. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques, cellules du système immunitaire, jouent un rôle établi dans la kératoconjonctivite vernale. Cependant, leur rôle dans les allergies oculaires reste flou. Une étude prospective sur 66 patients a évalué la densité, la morphologie et la distribution des cellules dendritiques observées par microscopie confocale *in vivo* dans la conjonctivite allergique [11]. La densité des cellules dendritiques observée était augmentée et la morphologie altérée dans les conjonctivites allergiques (***fig. 2***).

Ces résultats impliquent que les cellules dendritiques jouent probablement un rôle important dans la capture d'antigène au cours d'une conjonctivite allergique et que leurs morphologies changent, en longueur et en épaisseur, selon l'activation du système immunitaire ou non. Une autre étude montre la persistance de l'augmentation de la densité des cellules dendritiques pendant la phase asymptomatique au niveau de la cornée, alors qu'au niveau conjonctival les cellules semblent revenir à leur état de base [12]. Cependant, la microscopie confocale n'est pas en mesure de confirmer le phénotype cellulaire et d'affirmer que ce sont des cellules dendritiques. L'utilisation de l'immunohistochimie en parallèle serait intéressante pour valider ces études.

6. La protéine transmembranaire Gp 130

De nombreuses recherches sont en cours pour mieux comprendre la physiopathologie de la conjonctivite allergique. Le Gp 130 est une protéine transmembranaire connue pour réguler plusieurs processus biologiques notamment inflammatoires et immunitaires. Une étude a été réalisée par Jiayu Bao *et al.* sur l'induction de l'inflammation dans la conjonctivite allergique par le Gp130 [13]. L'étude retrouve une corrélation positive entre le taux de Gp130 et les IgE (présent dans les larmes et le sérum) et la symptomatologie clinique. Cela suggère alors que la protéine Gp 130 pourrait jouer un rôle important dans la conjonctivite allergique et pourrait constituer une approche thérapeutique.

Quoi de neuf en thérapeutique ?

1. Composants des gouttes oculaires

Herrero-Vanrell R *et al.* revoit les caractéristiques physico-chimiques des composants des gouttes oculaires pour permettre de produire des gouttes adaptées à la surface oculaire (***tableau I***). Ce qui en ressort de cette étude [14]) :
– éviter les conservateurs (benzalkonium chloride) qui déstabilisent la cornée ;
– utiliser plutôt des solutions isotoniques (300 mOsmol/L) ou légèrement hypertoniques avec du hyaluronate de sodium qui a des effets protecteurs sur la cornée ;
– PH des gouttes compris entre 6 et 8 pour une meilleure tolérance ;

Propriété	Normal value/range
Osmolarité	300 mOsm/L
pH	7,2-7,8
Tensioactivité	43,6-46,6 mN/m
Viscosité	o,3 to 6 mPa.s

Tableau I : Caractéristiques des larmes humaines saines.

– utilisation de solutions tensioactives pour permettre une diminution de tension de surface et induire une meilleure diffusion de la goutte ;
– utilisation de bioadhésif ophtalmique pour augmenter l'adhésion de la solution à la surface cornéenne ;
– utilisation de rehausseur de viscosité pour améliorer l'adhérence.

2. Les anticorps dans l'allergie oculaire

De nombreuses études sont en cours concernant la place des anticorps dans l'allergie oculaire. Celle de Ken Fukuda *et al.* Montre que l'omalizumab (anti IGE) pourrait être un traitement de l'allergie (dans les formes banales comme dans les formes sévères) et permettre une épargne cortisonique [15]. Ils mettent également en avant le dupilumab (anti IL4-IL13) utilisé dans la dermatite atopique qui peut induire selon certaines études une atteinte oculaire de mécanisme non complètement élucidé avec comme principal effet secondaire une conjonctivite (***fig. 3***). Cependant, le recueil met en avant le fait que le dupilumab pourrait jouer un rôle bénéfique sur des patients avec une kératoconjonctivite vernale ou atopique sévère et résistante aux traitements. D'autres traitements en développement dans la dermatite atopique, comme le tralokinumab et le lebrikizumab (anti IL13), auraient également des effets secondaires oculaires à type de conjonctivite.

De nombreuses études prospectives randomisées sont en cours concernant la place des anticorps dans l'allergie oculaire et permettront de clarifier les effets thérapeutiques et indésirables de ces produits biologiques.

3. Dupilumab *vs* tralokinumab

Comme vu précédemment, le dupilumab peut induire des conjonctivites. Les auteurs ont voulu comparer dans une étude observationnelle, prospective, monocentrique, l'effet du tralokinumab comparé au dupilumab chez quatre patients [16]. Chez trois des quatre patients, on note moins de symptômes et moins d'inflammation oculaire avec un traitement par tralokinumab comparé au dupilumab. Les auteurs suggèrent, alors que certains patients avec des effets secondaires oculaires pourraient bénéficier du switch par trakolinumab avec potentiellement une épargne cortisonique. D'autres expériences avec un plus grand recrutement sont nécessaires pour confirmer les résultats de cette étude.

4. Hyperplasie pseudoépithéliomateuse chez des patients atteints d'une kératoconjonctivite vernale chronique

L'hyperplasie pseudoépithéliomateuse est une manifestation clinique de la kératoconjonctivite vernale. Cette hyperplasie a pour principal diagnostic différentiel une néoplasie épithéliale (***fig. 4***). Dans une étude rétrospective, Ananya Nibandhe *et al.* ont analysé les caractéristiques cliniques et les traitements (soit médical soit chirurgical) réalisés sur les hyperplasies dans un contexte de kératoconjonctivite vernale [17]. Ils ont mis en évidence une bonne réponse à la thérapie médicale et suggèrent que le traitement médical doive être le traitement de première ligne. L'histoire détaillée de la maladie, l'examen clinique et les examens complémentaires pourraient aider au diagnostic et éviter ainsi une prise en charge chirurgicale d'emblée. Des études

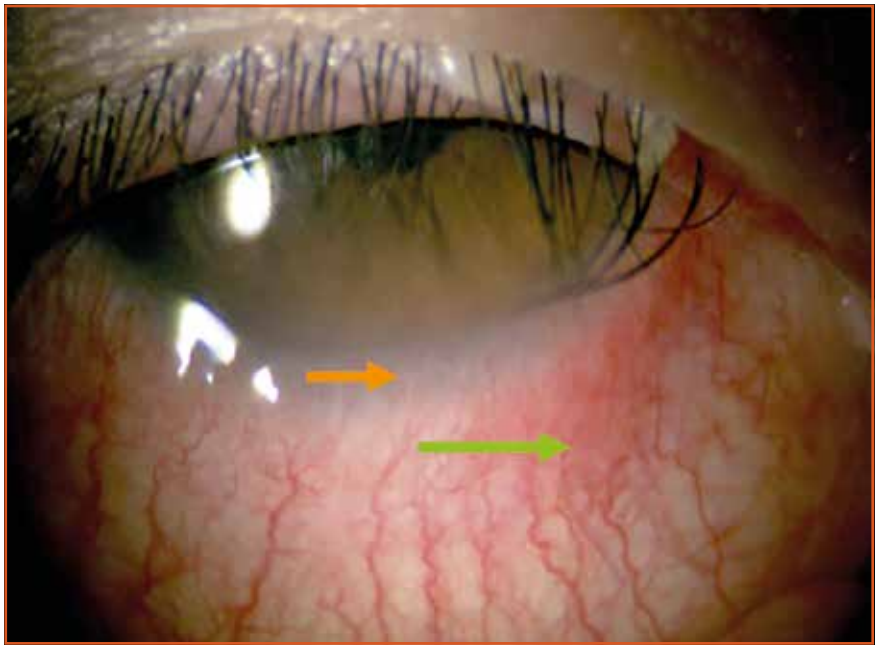

Fig. 3 : Conjonctivite chez un patient atteint de dermatite atopique traité par dupilumab. Hyperhémie conjonctivale (➔) et épaississement limbique(➔). D'après N. Ebihara [Allergic conjunctival diseases current status and near future treatment]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 126(2021), pp.* 493-505.

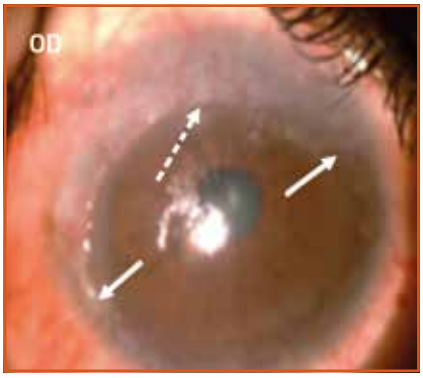

Fig. 4 : Néoplasie épithéliale chez un patient ayant une VKC. Lésion gélatineuse s'étendant de 7 h à 14 h (flèches) avec empiètement cornéen de 3 mm (flèche interrompue) avec des vaisseaux nourriciers. D'après Ocular surface squamous neoplasia masquerading as pseudoepitheliomatous hyperplasia in chronic vernal keratoconjunctivitis. Ghosh Dastidar A, Khedia D, Goel S. *GMS Ophthalmol Cases*, 2024;14:Doc02.

L'Année ophtalmologique

supplémentaires avec un nombre plus important de cas, un suivi au long terme seront nécessaires pour confirmer cette observation.

5. Résistance au tacrolimus

Les allergies oculaires chroniques nécessitent des critères diagnostiques précis pour l'approche thérapeutique la plus appropriée possible. En effet le tacrolimus fait partie des thérapeutiques de l'allergie oculaire cependant dans certains cas, les patients sont réfractaires au traitement par tacrolimus.

Une étude réalisée par Naoko Okada *et al.* a pour but de mettre en évidence des biomarqueurs permettant de prédire la résistance au tacrolimus chez les patients atteints de conjonctivite allergique sévère [18]. Les patients présents dans l'étude avaient une kératoconjonctivite vernale ou atopique (VKC ou AKC) sévère résistante au traitement par tacrolimus. Ils remarquent que le niveau d'expression des médiateurs d'hypersensibilités de type 1, 2 et 3 était le plus élevé, ce qui suggère que l'endotype des patients pourrait prédire la réponse aux traitements ou non.

La place de cette observation sera à définir à travers des études de plus grande envergure.

6. Bouchons lacrymaux et conjonctivite allergique

Les bouchons lacrymaux sont une des lignes thérapeutiques dans la sécheresse oculaire. Cependant, les effets de l'occlusion lacrymale sur les symptômes de la conjonctivite allergique sont moins bien décrits et certains cliniciens craignent que l'occlusion lacrymale aggrave les signes et symptômes de celle-ci en piégeant les allergènes dans l'œil.

Dans une étude randomisée [19], une analyse post hoc montre que l'occlusion des points lacrymaux par des bouchons lacrymaux n'a pas aggravé les démangeaisons ni la rougeur oculaire chez cette population de patients. Cependant, une étude dont le principal objectif est de prouver cela est nécessaire pour confirmer cette analyse post hoc.

7. Bilastine 0,6 %

Étant donné que des études antérieures ont évalué l'administration ophtalmique de bilastine (antihistaminique H1 de 2e génération) à 0,6 % sur une courte période, les auteurs rapportent dans une étude de phase 3, randomisée [20] les résultats d'une étude conçue pour évaluer l'innocuité de ce médicament chez les adultes atteints de conjonctivite allergique sur une plus longue période. Ils ont administré, pendant huit semaines, de la Bilastine à un groupe de patients, et ils ne retrouvent aucun problème de sécurité ni de tolérance dans cette étude. D'autres études sont en cours pour évaluer l'innocuité et la tolérance de la solution chez l'enfant.

8. Olopatadine 0,1 %

L'olopatadine présente des propriétés antihistaminiques et certains auteurs s'intéressent à leurs efficacités ou non dans les symptômes de la kératoconjonctivite vernales (VKC). Une étude monocentrique réalisée en Inde met en évidence une efficacité modérée dans la réduction des symptômes de la VKC avec une bonne tolérance chez les jeunes comme chez les personnes âgées [21]. Des études futures avec un plus grand échantillon permettront de renforcer les résultats de cette étude.

9. Reproxalap

Le reproxalap est un nouveau modulateur d'espèces d'aldéhydes réactifs. Une étude de phase 3 dans un modèle réel d'exposition aux allergènes saisonniers a été réalisée par Christopher E Starr *et al.* [22]. Dans cette étude, le reproxalap a réduit de manière significative les démangeaisons et rougeurs oculaires. Aucun événement indésirable grave n'est survenu pendant le traitement, seule une irritation légère et transitoire est à noter. Des études supplémentaires sur le mécanisme et l'activité physiopathologiques du reproxalap dans l'allergie sont nécessaires pour les comparer aux molécules présentes actuellement sur le marché.

Conclusion

Les revues scientifiques de 2023 montrent que c'est une pathologie qui peut être très invalidante, d'où l'importance d'améliorer la compréhension, les traitements et la qualité de vie des patients. L'abondance d'articles rédigés concernant l'allergie oculaire montre à quel point cette pathologie chronique prend une place de plus en plus prépondérante dans notre société et que de nombreux points restent en suspens.

BIBLIOGRAPHIE

1. Eyni Y, Kerman T, Hazan I *et al.* Are periocular and systemic allergy conditions risk factors for pterygium. *Semin Ophthalmol*, 2023;38:722-726.
2. Levanon E, Peles I, Gordon M *et al.* Air pollution and meteorological conditions significantly associated with vernal keratoconjunctivitis exacerbations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023;64:37.
3. Li J, Zhang SY, Fan Z *et al.* Impaired sleep quality in children with allergic conjunctivitis and their parents. *Eye (Lond)*, 2023 Jun;37:1558-1565.
4. Mazumdar S, Kumar Satsangi S, Garg M *et al.* Prevalence of dry eye disease in the patients of allergic conjunctivitis: hospital-based cross-sectional study. *Indian J Ophthalmol*, 2023;71: 1495-1498.
5. Balogun MM, Fashola MB. Association between keratoconus and allergic conjunctivitis in children attending a Tertiary Hospital in Nigeria. *Rom J Ophthalmol*, 2023;67: 134-139.
6. Mugho SN, Ilako D, Nyenze EM. Prevalence of keratoconus in patients with allergic conjunctivitis attending Kenyatta National Hospital eye clinic. *JOECSA*, 2020 16;22.

L'Année ophtalmologique

7. Zemba M, Ionescu MA *et al.* Biomarkers of ocular allergy and dry eye disease. *Rom J Ophthalmol*, 2023;67:250-259.
8. Matsuzawa M, Ando T, Fukase S *et al.* The protective role of conjunctival goblet cell mucin sialylation. *Nat Commu*n, 2023;14:1417.
9. Han H, Cummings S, Shade KT *et al.* Cellular mechanisms and effects of IL-4 receptor blockade in experimental conjunctivitis evoked by skin inflammation. *JCI Insight*, 2023;8:e163495.
10. Menta V, Agarwal S, Subhash Das U *et al.* Ocular surface sphingolipids associate with the refractory nature of vernal keratoconjunctivitis: newer insights in VKC pathogenesis. *Br J Ophthalmol*, 2023;107:461-469.
11. Tajbakhsh Z, Golebiowski B, Stapleton F *et al.* dendritic cell density and altered morphology in allergic conjunctivitis. *Observational Study Eye (Lond)*, 2023;37:2896-2904.
12. Tajbakhsh Z, Jalbert I, Stapleton F *et al.* Dendritiform immune cells with reduced antigen-capture capacity persist in the cornea during the asymptomatic phase of allergic conjunctivitis. *Eye (Lond)*, 2023;37:2768,Ài2775.
13. Bao J, Zhang P, Wu B *et al.* Gp130 promotes inflammation *via* the STAT3/JAK2 pathway in allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023;64:5.
14. Herrero-Vanrell R, Leceta Bilbao A, Montero-Iruzubieta J *et al.* Fundamental aspects and relevance of components in antihistamine eye drops. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2023;33:431-438.
15. Fukuda K, Kishimoto T, Sumi T *et al.* Biologics for allergy: therapeutic potential for ocular allergic diseases and adverse effects on the eye. *Allergology International*, 2023;72:234-244.
16. Achten R , Dekkers C, Bakker D *et al.* Switching from dupilumab to tralokinumab in atopic dermatitis patients with ocular surface disease: Preliminary case series. *Clin Exp Allergy*, 2023;53:586-589.
17. Nibandhe A, Kaliki S, Jakati S *et al.* Ocular surface pseudoepitheliomatous hyperplasia secondary to allergic eye disease: clinical features and management. *Eye (Lond)*, 2023.
18. Okada N, Yazu H, Shimizu E. Biomarkers enable prediction of tacrolimus resistance in patients with severe allergic conjunctivitis. *Allergy*, 2023;78:319-321.
19. Silverstein SM, Sato MA, Meier EJ *et al.* Effects of punctal occlusion on ocular itching and conjunctival redness associated with allergic conjunctivitis. *Curr Eye Res*, 2023;48:781-787.
20. Kuna P, Jutel M , Pulka G *et al.* Safety and tolerability of bilastine 0.6% ophthalmic solution: an 8-weeks phase III study. *Clin Ophthalmol*, 2023:17:735-746.
21. Mohan S, Kumar S, Pawan Kumar G *et al.* Assessment of the efficacy of olopatadine 0.1% in the treatment of vernal keratoconjunctivitis in terms of clinical improvement based on total ocular symptom score and ocular surface disease index. *Indian J Ophthalmol*, 2023;71: 1822-1827.
22. Starr CE, Nichols KK, Lang JR *et al.* The Phase 3 INVIGORATE trial of reproxalap in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Ophthalmol*, 2023:17:3867-3875.

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