



Clinique

Thérapeutique

Vous avez dit allergie ?

Bruno Mortemousque

La prise en charge des manifestations allergiques conjonctivales obéit à des règles simples. La première est celle de l'identification de la forme clinique de conjonctivite ou de kératoconjonctivite. La deuxième est l'identification du ou des allergènes responsables. Elle passe par les mains des confrères allergologues. Enfin, la troisième, la prise en charge thérapeutique, découle logiquement des deux premières. Quelle est-elle ?

Quels sont les moyens thérapeutiques ?

Prévention de l'allergie

Elle s'exerce à plusieurs niveaux : primaire afin d'éviter que n'apparaisse l'allergie, secondaire et tertiaire afin d'éviter le ou les allergènes en cause et l'apparition des manifestations allergiques. Au stade de manifestations cliniques que sont les conjonctivites allergiques, la prévention primaire n'est plus possible et seules la secondaire et la tertiaire ont encore leur place.

Éviction, élimination et évitement de l'allergène

Lorsque l'allergène responsable des manifestations cliniques est identifié, son éviction est une évidence. Cependant, elle n'est pas toujours possible ou facile en raison de son caractère ubiquitaire et/ou professionnel. Lorsque que l'éviction ou l'évitement ne sont pas possibles ou ont été dépassés, les moyens symptomatiques sont utilisables. Les solutions de lavages oculaires sans conservateurs prennent tout leur intérêt dans les manifestations oculaires allergiques. Leur instillation pluriquotidienne permet un lavage des culs-de-sac conjonctivaux, éliminant allergènes et médiateurs de l'allergie. Leur limite est la nécessité d'instillations répétées pas toujours faciles à réaliser dans la vie au quotidien.

Les médicaments antiallergiques

Les mécanismes allergiques IgE médiés font intervenir le mastocyte comme effecteur principal de la réaction allergique. Il a donc été logique qu'il soit la cible de thérapeutiques spécifiques antiallergiques.

Les antihistaminiques

Les antihistaminiques H1 (AH1) sont en fait des agonistes inverses. Ils stabilisent la forme inactive du récepteur H1. Ils diminuent fortement le larmoiement, la rhinorrhée et le prurit oculo-nasal. Les AH1 de première génération présentent de nombreux effets secondaires (avec la sédation en tout premier plan) limitant sérieusement leur utilisation alors que les AH1 « plus modernes », sont souvent non sédatifs et bien tolérés.

Les antidégranulants mastocytaires

Leur efficacité (principalement préventive) est bonne dans la conjonctivite allergique. Ils inhibent la dégranulation des mastocytes en bloquant le fonctionnement des canaux calciques présents au niveau de la membrane mastocytaire, empêchant la libération des médiateurs préformés. Des modes d'action complémentaires ont été décrits pour certaines de ces molécules.

Les corticoïdes

En inhibant la voie de la phospholipase A2, les corticostéroïdes diminuent la synthèse d'acide arachidonique et de ses dérivés (prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes). Au niveau cellulaire, ils augmentent la densité membranaire en récepteurs bêta-adrénergiques ce qui réduit la dégranulation mastocytaire, réduisent la production de chémokines et ainsi la migration des cellules de l'inflammation éosinophiles et lymphocytaires. Ils n'ont aucun effet à la phase aiguë (ils n'empêchent pas l'histamino-libération), mais essentiellement à la phase tardive en réduisant l'infiltration tissulaire leucocytaire. À concentration élevée, ils modifient directement la perméabilité vasculaire et l'œdème et inhibent la néovascularisation cornéenne. Ces propriétés en feraient le traitement de choix de toutes les conjonctivites allergiques si,

Service d'ophtalmologie, hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux

malheureusement, ils n'étaient pas pourvus d'effets indésirables majeurs pour l'œil.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

En inhibant la voie de la cyclo-oxygénase, les AINS réduisent la libération des prostaglandines et des thromboxanes et, par voie de conséquence, diminuent la vasodilatation (PGD2, PGE2, PGF2a), l'œdème (PGD2, thromboxane A2), l'hypersécrétion muqueuse (PGD2, PGJ2, thromboxane A2), l'infiltration cellulaire par les éosinophiles (PGD2, PGJ2), ainsi que la sensibilité périphérique à l'histamine.

Les AINS administrés par voie générale n'ont pas démontré d'intérêt dans la pathologie allergique oculaire.

Les immunosuppresseurs

• La ciclosporine

D'une manière globale, on peut admettre que le mode d'action de la ciclosporine est principalement ciblé sur l'inhibition de l'activation des lymphocytes T, mais la modulation de l'activité d'autres cellules ainsi que de divers médiateurs entre aussi en ligne de compte. En d'autres mots, le mode d'action n'est pas exclusivement lié à une modification d'activité des lymphocytes. La ciclosporine aurait également une action antiprurigineuse propre. Par ailleurs, elle pourrait diminuer le remodelage conjonctival en provoquant l'apoptose des fibroblastes activés. La ciclosporine par voie orale (3-5 mg/kg/j) est réservée aux inflammations oculaires sévères. Elle peut être utilisée lors de kérato-conjonctivites allergiques graves. Cependant, les effets secondaires importants (insuffisance rénale, hypertension artérielle, hépatotoxicité, hypertrichose, hyperplasie gingivale et lymphome) limitent ses indications.

• Le tacrolimus

C'est un macrolide hydrophobe dont l'action immunosuppressive *in vitro* est 10 à 100 fois plus puissante que celle de la ciclosporine. Son mécanisme d'action consiste en l'inhibition de l'activation des lymphocytes T en interférant avec la transcription de plusieurs gènes codant des cytokines et en supprimant la prolifération des lymphocytes B Th2-dépendante. Le tacrolimus possède une action inhibitrice sur la libération d'histamine par les cellules mastocytaires et la synthèse *de novo* des prostaglandines D2.

L'immunothérapie

Elle a pour but d'induire une tolérance de l'organisme vis-à-vis d'un allergène, mais son efficacité sur

les manifestations oculaires est inconstante. L'administration répétée de l'allergène induit la synthèse d'immunoglobulines G (IgG4) spécifiques, entrant en compétition avec les IgE spécifiques, empêchant la fixation des allergènes sur les IgE mastocytaires. Elle provoque également la production d'IL-10 induisant une tolérance vis-à-vis de l'allergène considéré mais aussi d'autres allergènes potentiels.

Les traitements chirurgicaux

Le traitement chirurgical concerne les plaques vernoales. La plaque doit être « grattée » si l'on veut obtenir la cicatrisation de l'ulcère. L'intervention est réalisée sous anesthésie locale ou générale, au scarificateur ou à la lame. En cas d'échec, une greffe de membrane amniotique dans le lit de l'ulcère peut être très efficace, mais laisse souvent des cicatrices opaques.

Conduite pratique

Les conjonctivites allergiques aiguës

La symptomatologie étant directement liée au contact massif avec l'allergène, son élimination est le premier temps du traitement. L'utilisation de solutions de lavage oculaire est capitale. Elle permet d'éliminer allergènes et médiateurs de l'inflammation.

On conseillera au patient également de se changer de vêtements et de prendre une douche afin d'éliminer les allergènes portés.

L'utilisation d'anti-H1 locaux prend tout son intérêt dans cette manifestation directement liée à la libération d'histamine. Elle va rapidement calmer prurit et rougeur. L'utilisation de corticoïdes a comme seul intérêt de diminuer plus rapidement le chémosis. Une prise en charge préventive des récives est souvent nécessaire.

Les conjonctivites allergiques perannuelles (CAP) et saisonnières

Le traitement de la CAP passe dans un premier temps par l'identification et l'éviction de ou des allergènes responsables. Si cela n'est pas possible, l'évitement du contact avec l'allergène sera prôné (reclassement professionnel, par exemple). L'adjonction de larmes artificielles ou de solutions de lavage oculaire sera fortement conseillée. Les CAP étant liées à un mécanisme d'hypersensibilité immédiate, IgE médiée, la symptomatologie est habituellement modérée, avec un risque extrêmement faible de séquelles oculaires à long terme.

Clinique

Les anti-H1 généraux ou locaux et les antidégranulants mastocytaires seront à privilégier dans la prise en charge des épisodes aigus et dans le traitement de fond de la pathologie en l'absence d'efficacité suffisante des consignes d'éviction et de lavage. La CAP est rarement isolée et souvent associée à une rhinite et/ou à un asthme allergique, ce qui va conduire le plus souvent à l'utilisation des anti-H1 par voie générale. Ceci ne dispense pas de leur utilisation locale, majorant ainsi leur effet.

Compte tenu de leur action complémentaire, les antidégranulants seront associés, les premiers inhibant l'action de l'histamine, les derniers évitant sa libération. L'utilisation de molécules à effet multiple pourra être proposée dans le traitement de la crise et le traitement de fond.

En cas de forme plus sévère, l'instillation de corticoïdes pourra se faire. Ils devront être utilisés en cure courte et à dose importante afin de prévenir une dépendance. Les AINS pourront être proposés dans les formes aiguës invalidantes, évitant ainsi parfois le recours aux corticoïdes. L'immunothérapie spécifique ne sera que rarement proposée dans les formes oculaires pures. Elle sera débutée en « période de calme » en cas de rhinoconjonctivite et/ou d'asthme.

La kératoconjonctivite vernale

En dehors des poussées inflammatoires, le traitement de fond de la kératoconjonctivite vernale (KCV) varie selon le degré d'inflammation de base. Il peut comprendre uniquement le port de verres filtrant les UV, d'une casquette avec visière portée devant (!) associés à des lubrifications au sérum physiologique ou aux larmes artificielles non conservées. Dans les formes plus sévères, un antidégranulant mastocytaire local sans conservateur suffit en général. Parfois un collyre antihistaminique, associé dans certains cas à un antihistaminique oral, peut être nécessaire. En cas de difficultés d'ouverture des yeux le matin, l'application au coucher de pommade (à la vitamine A par exemple) peut être utile, réalisant un effet de pansement cornéen vis-à-vis des protéases des éosinophiles.

En période de crises, les lunettes de soleil et la lubrification oculaire au sérum physiologique froid, voire l'application d'un cataplasme glacé, s'imposent. Un antihistaminique local associé à un antidégranulant mastocytaire est indiqué. Les AINS en collyre peuvent être prescrits (mais sont souvent mal tolérés). En l'absence de kératite, les corticoïdes locaux ne sont pas indiqués. Cependant, en cas de gêne fonctionnelle majeure, ceux-ci peuvent être discutés, en utilisant

plutôt les corticoïdes de faible puissance sur une courte période. En cas de kératite ponctuée sévère confluyente, des corticoïdes locaux doivent être prescrits. La cure sera si possible courte (2 semaines au maximum) et les doses dégressives. La surveillance du tonus oculaire est nécessaire, en particulier, chez l'enfant.

La présence d'un **ulcère vernal** nécessite une corticothérapie locale utilisant un corticoïde puissant de type dexaméthasone ou bêtaméthasone, à forte dose (une goutte 8 à 12 fois par jour). Une couverture par un antibiotique local est souvent associée en raison du risque de surinfection. La surveillance de la fermeture de l'ulcère doit être quasi quotidienne, à la recherche d'une surinfection ou d'un amincissement cornéen. Les doses de corticoïdes seront diminuées progressivement dès la cicatrisation de l'ulcère. Les traitements locaux à visée cicatrisante n'ont que peu d'intérêt, car l'ulcère est plus d'origine inflammatoire que mécanique.

Une **plaque vernale** nécessite un grattage chirurgical, sous anesthésie générale si l'enfant n'est pas coopérant, ou parfois à la lampe à fente sous anesthésie topique chez les plus grands. Ensuite, le traitement instauré est celui de l'ulcère vernal. Une membrane amniotique peut être utilisée dans les cas rebelles.

Dans les formes sévères corticodépendantes avec complication cornéenne, plusieurs traitements épargneurs de corticoïdes sont proposés, seuls ou en association. La ciclosporine en collyre, à concentration de 0,5 % à 2 %, est certainement la meilleure indication aujourd'hui. Elle ne s'envisage que pendant les périodes inflammatoires et représente un agent épargneur de corticoïdes.

En cas d'asthme associé, les antileucotriènes oraux comme le montelukast peuvent être efficaces. La cryothérapie des papilles géantes et la résection des papilles doivent être évitées en raison des séquelles définitives qu'elles entraînent (risque de syndrome sec secondaire invalidant). Les corticoïdes par voie orale peuvent être nécessaires dans les très rares formes rebelles à tout autre traitement avec menace visuelle.

La durée du traitement devra être la plus courte possible en raison des risques de corticodépendance et de complications iatrogènes systémiques chez l'enfant. Les immunosuppresseurs par voie systémique ne sont pas indiqués dans la kératoconjonctivite vernale.

La kératoconjonctivite atopique

Forme sévère de manifestation allergique oculaire, elle est souvent associée à des manifestations systémiques nécessitant une prise en charge. L'éviction des allergènes et des substances toxiques et/ou irritantes est capitale. Si l'éviction est impossible, les antidégranulants mastocytaires associés aux anti-H1 oraux sont proposés comme traitement de fond.

Les blépharites souvent associées doivent être prises en charge, le tracrolimus y trouvant une place particulière en application locale. Le recours aux lavages des culs-de-sac conjonctivaux et les substituts lacrymaux constituent souvent un traitement adjuvant fort utile. En période inflammatoire, les corticoïdes sont souvent nécessaires comme pour les KCV. Ils doivent être utilisés en cure courte. En cas de cortico-dépendance, la ciclosporine collyre peut être administrée. Malheureusement, le traitement local est souvent insuffisant. Le traitement général consiste en des anti-H1 par voie générale. La ciclosporine A *per os* a tout son intérêt dans les formes sévères. Les complications seront à prendre en charge comme les perforations cornéennes et les kératocônes (qui nécessitent la réalisation de kératoplasties transfixiantes ou lamellaires) ou les cicatrices palpébro-conjonctivales (chirurgie des symblépharons).

Les conjonctivites gigantomébiennes

La prise en charge repose sur trois axes principaux. Pour commencer, il faut éliminer le facteur mécanique irritatif à savoir : une meilleure adaptation de lentille ou de prothèse, l'ablation des fils de sutures ou du matériel d'indentation extériorisé, la réfection des bulles de filtration exubérantes.

Il faut éduquer les patients équipés en lentilles de contact vers un meilleur type de port (port quotidien moins long) et un meilleur entretien de leurs lentilles. Le port de lentille à renouvellement fréquent (comme le renouvellement journalier) peut améliorer la symptomatologie.

L'utilisation d'un traitement antiallergique peut être nécessaire. Les collyres antidégranulants peuvent être efficaces en réalisant d'une part un effet de lavage, d'autre part en inhibant la libération mastocytaire plus ou moins spécifique. Les corticoïdes, dont l'efficacité est modeste, ne sont pas indispensables dans cette indication.

Bien que souvent considérées comme de la « bobologie », les manifestations allergiques oculaires sont l'expression locale d'une maladie générale. Elles doivent donc être prises en charge comme telle. Il faut garder à l'esprit que la principale cause de malvoyance dans ces pathologies oculaires est la iatrogénicité (des corticoïdes en particulier). L'identification de la forme clinique présentée par le patient est l'étape incontournable de la prise en charge. Elle conditionne le traitement qui en découle.

Bibliographie

- Blondin C, Cholley B, Haeffner-Cavaillon N, Goldschmidt P. Effets modulateurs de collyres anti-allergiques sur l'activation du complément induite *in vitro* par des polluants particuliers. *J Fr Ophthalmol* 2003;26(4):328-36.
- Ciprandi G, Buscaglia S, Cerqueti PM, Canonica GW. Drug treatment of allergic conjunctivitis. A review of the evidence. *Drugs* 1992;43(2):154-76.
- Foreman JC. Substance P and calcitonin gene-related peptide: effects on mast cells and inhuman skin. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987;82(3-4):366-71.
- Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:489-98.
- Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998;53:461-72.
- Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S. Sedation with "non-sedating" antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ* 2000;320:1184-7.
- McMoli TE, Assonganyi T. Limbal vernal kerato-conjunctivitis in Yaounde, Cameroon. A clinico-immunology study. *Rev Int Trach Pathol Ocul Trop Subtrop Sante Publique* 1991;68:157-70.
- Mortemousque B, Bertel F, De Casamayor J, Verin P, Colin J. House-dust mite sublingual-swallow immunotherapy in perennial conjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2003;33(4):464-9.
- Mortemousque B, Stoesser F. Conjonctivites allergiques. EMC. Paris : Elsevier Masson SAS, 2007:21-130-E10.
- Pisella JP, Fauquert JL. L'allergie oculaire. *Bulletin des sociétés d'ophtalmologie de France. Rapport annuel* 2007.
- Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203-17.
- Sridhar MS, Sangwan VS, Bansal AK, Rao GN. Amniotic membrane transplantation in the management of shield ulcers of vernal kerato-conjunctivitis. *Ophthalmology* 2001;108:1218-22.