

L'année ophtalmologique

Quoi de neuf dans l'allergie oculaire ?



B. RICHARD, B. MORTEMOUSQUE
Cabinet d'Ophtalmologie Foch, BORDEAUX.

L'allergie oculaire, véritable enjeu de santé publique, représenterait 15 % des causes de nos consultations en ophtalmologie [1], et ne cesse de croître au fil des années avec l'évolution de nos modes de vie (urbanisation, pollution, hygiène). Jusqu'à 40 % de la population générale serait atteinte d'allergie oculaire [2]. Ces dernières années, des avancées majeures tant sur le plan physiopathologique que thérapeutique, ont permis d'améliorer le quotidien de nos patients. Après un bref rappel sur la classification des allergies oculaires, nous présenterons dans cet article les derniers progrès ayant eu lieu en 2024 et 2025.

Tout d'abord, rappelons-nous quelques définitions importantes. L'hypersensibilité définit toutes les réactions excessives ou inadaptées du système immunitaire à une substance normalement inoffensive. La classification de Gell et Coombs en retient quatre types.

L'allergie est un type spécifique d'hypersensibilité (type I ou parfois IV), impliquant une réaction immunitaire

exagérée à une substance appelée allergène. Elle met en jeu des anticorps IgE (dans les allergies immédiates, comme le pollen) ou des cellules immunitaires (dans certaines réactions retardées, comme l'eczéma de contact).

De là découlent plusieurs pathologies de la surface oculaire : les hypersensibilités non allergiques (conjonctivites giganto-papillaires, blépharoconjonctivites irritatives) que nous ne traiterons pas dans cet article, ainsi que toutes les hypersensibilités du spectre de l'allergie oculaire.

On distingue deux types d'allergie oculaire (fig. 1) :

– l'allergie immédiate IgE médiée (type I de Gell et Coombs), comprenant la conjonctivite allergique saisonnière (CAS), la conjonctivite allergique perannuelle (CAP), la kératoconjonctivite vernale (KCV) et la kératoconjonctivite atopique (KCA) ;

– l'allergie non immédiate non IgE médiée (type IV de Gell et Coombs), comprenant la blépharoconjonctivite (BLE-CON), mais également la kératoconjonctivite vernale (KCV) ainsi que la kératoconjonctivite atopique (KCA).

Toutes ces pathologies ne s'excluent pas mutuellement et il existe de nombreuses formes frontières, cependant il est important de bien les différencier pour savoir les traiter au mieux.

Quoi de neuf en physiopathologie ?

1. Analyse de la biomécanique cornéenne

L'allergie oculaire peut être associée à des complications à types d'ectasie cornéenne ou de kératocône. L'explication principale viendrait du frottement oculaire [3] accru chez les patients présen-

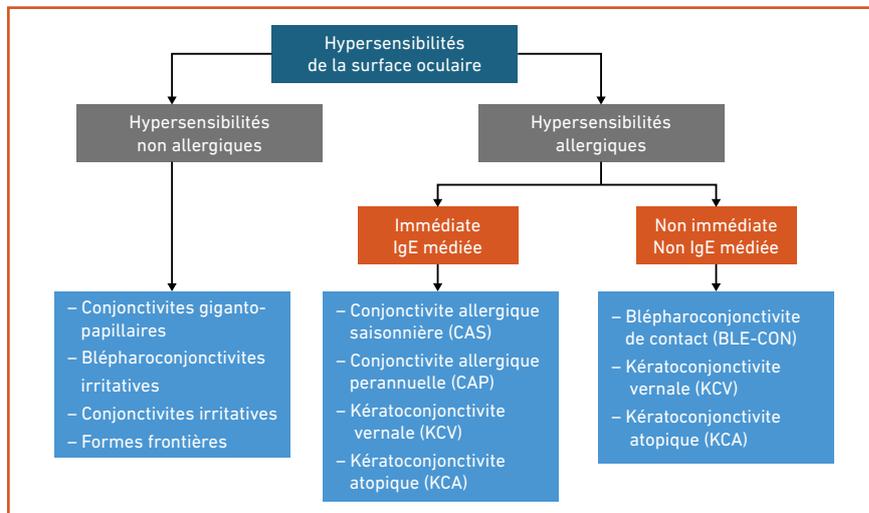


Fig. 1 : Classement des hypersensibilités de la surface oculaire.

tant des allergies oculaires. Wan Abdul Halim *et al.* [4] ont publié cette année une revue de la littérature sur les différentes études ayant analysé les changements biomécaniques cornéens au cours des allergies oculaires. Toutes ces études montrent que ces changements sont d'abord subcliniques, avec notamment des modifications de l'épithélium cornéen et de ses capacités de régénération.

Un indice, le TBI (*tomographic biomechanical index*, obtenu en compilant des paramètres acquis avec l'OCULUS Pentacam®) s'est retrouvé modifié rapidement chez ces patients, et serait associé à un taux supérieur d'ectasie cornéenne future.

Aujourd'hui, beaucoup de cabinets sont équipés de topographes. Ils devraient être utilisés dans le dépistage de pathologies pouvant devenir invalidantes (kératocône) chez nos patients atteints d'allergie oculaire.

2. Cytokines et conjonctivite allergique

L'allergie oculaire, quelle qu'en soit la cause, résulte de dérèglements de cascades métaboliques proinflammatoires. Chigbu *et al.* [5] ont publié une étude clarifiant le rôle des cytokines dans les allergies oculaires. Ils ont trouvé deux types de macrophages présents dans l'épithélium conjonctival ayant un rôle majeur en allergie oculaire : les Th2 et Th9. Ces macrophages sont associés à la sécrétion de certaines cytokines qui interagissent avec des récepteurs sur les cellules immunitaires conjonctivales.

Il-4 et Il-13, par exemple, jouent un rôle dans l'amplification de la réponse immunitaire allergique là où Il-5 permet de recruter des éosinophiles, et Il-6 permet la prolifération des mastocytes. Chaque interleukine joue un rôle dans la réponse immunitaire allergique, et à l'ère des thérapies ciblées (dupilumab : anti-Il-4 et Il-13, tocilizumab : anti-Il-6), des avancées sur la compréhension des

mécanismes biomoléculaires permettent de cibler au mieux les acteurs de la dérégulation de la réponse immunitaire dans l'allergie oculaire.

3. Génétique et métabolomique, quand l'hérédité nous domine

Les pathologies allergiques ont une part héréditaire non négligeable. La métabolomique, nouveau champ de recherche à cheval entre biologie moléculaire et génétique, se définit comme l'étude des profils métaboliques au sein d'un organisme.

Alors qu'on sait déjà que certains métabolites lipidiques sont au cœur de la réponse pathogénique allergique [6], Zou *et al.* [7] ont étudié par randomisation mendélienne quels variants nucléotidiques au sein des gènes codants pour 486 métabolites sanguins d'intérêt, pouvaient être associés à la pathologie allergique oculaire.

En analysant les données de 20 985 patients avec allergie oculaire et 356 319 contrôles, ils ont trouvé cinq métabolites associés à un risque amoindri : le palmitate, la 3-méthoxytyrosine, le thréonate, l'oleoylcarnitine et le métabolite de l'acide de métoprolol, ainsi que trois métabolites associés à un risque augmenté d'allergie oculaire : le N-[3-(2-Oxopyrrolidine-1-yl) propyl] acetamide, la 2-palmitoylglycerophosphocholine et la carnitine.

Ces travaux ouvrent la voie à d'autres études concernant ces métabolites, leur examen approfondi pourrait permettre un diagnostic plus précis et précoce, ainsi que des thérapeutiques permettant les blocages de certaines de ces voies métaboliques.

Cette étude présente néanmoins quelques limites, notamment l'absence de discrimination des sous-types d'allergie oculaire (conjonctivite allergique saisonnière, kératoconjonctivite vernale, ...) ainsi que l'étude d'une popu-

lation à grande majorité européenne. Elle permet cependant une première approche novatrice de l'application de ces disciplines nouvelles à l'allergie oculaire, ouvrant la voie à une médecine intégrative personnalisée.

4. Polluants, Chine et pathologies allergiques

Les polluants, de plus en plus nombreux du fait de l'augmentation de la population ainsi que des modes de vie, s'accumulent par demi-vie d'élimination longue. Ils peuvent être associés à de multiples pathologies, notamment auto-immunes, congénitales, mais aussi du spectre allergique, étant donné leur capacité à polariser certaines voies immunitaires au détriment d'autres.

Des études ont déjà montré l'augmentation du risque de réactions IgE médiées pour les polluants aériens [8]. Les chloroalcanes sont des polluants organiques persistants, interdits en France depuis 2004, mais toujours utilisés dans certaines régions du monde. Ils sont utilisés notamment en tant qu'huile de coupe et dans l'industrie textile, et se retrouvent souvent dans les cours d'eau.

Huang *et al.* [9] ont mené une étude analytique dans la région du delta de la rivière des Perles, en Chine, zone de la province du Guangdong comptant 60 millions d'habitants. Cette région est notamment connue pour ses nombreuses industries et manufactures. Après avoir fait remplir un questionnaire à 131 304 enfants et adolescents habitant dans cette région, ils ont analysé les taux de chloroalcanes présents dans l'environnement et ont étudié la corrélation avec les pathologies allergiques rapportées par ces patients.

L'analyse multivariée montre qu'un taux élevé de chloroalcanes dans l'environnement augmente significativement pour ces enfants le risque d'être atteints d'une pathologie allergique, avec un *odds ratio* (OR) de 1,11 pour les rhinites,

L'année ophtalmologique

de 1,17 pour l'eczéma et de 1,87 pour la conjonctivite allergique.

5. Du nouveau dans les conjonctivites induites au dupilumab

Le dupilumab est une biothérapie utilisée dans la dermatite atopique, bloquant la liaison entre Il-4, Il-13 et la chaîne alpha du récepteur à l'Il-4. Les patients traités bénéficient d'une excellente résolution de leurs symptômes, souvent après des années d'errance thérapeutique [10].

À l'amélioration notable des symptômes de ces patients se sont ajoutées des complications oculaires allergiques chez des patients atopiques présentant déjà une prédisposition à l'allergie oculaire, allant jusqu'à 38 % des patients traités [11]. Jusqu'à maintenant, la pathogénie de ces conjonctivites (DAOSD, *dupilumab-associated ocular surface disease*) était encore incomprise.

Dans une étude rétrospective, Thormann *et al.* [12] ont extrait des larmes de plusieurs patients à partir de bandelettes de Schirmer congelées. En compilant les

données récoltées, ils ont pu définir plusieurs marqueurs inflammatoires augmentés chez les patients traités et atteints, montrant ainsi un véritable glissement des sécrétions cytokiniques des patients atteints de DAOSD depuis un profil Th2/Th17, classique chez l'atopique, vers un profil Th1/Th17, plus souvent associé à des inflammations fibrosantes.

Cette étude ouvre la voie à une meilleure connaissance de cette nouvelle entité, qu'il faut savoir reconnaître. On pensera à alerter le dermatologiste en cas d'atteinte sévère non contrôlée, afin qu'il puisse adapter les doses, voire changer le traitement.

Quoi de neuf en thérapeutique ?

1. Les différents traitements disponibles aujourd'hui

Tariq *et al.* [13], dans un article complet sur l'allergie oculaire, présentent les différents traitements topiques disponibles à ce jour, résumés dans le **tableau I**. Chaque classe ayant sa particularité, on

dispose aujourd'hui d'un arsenal plutôt complet pour traiter l'allergie oculaire.

2. Toujours plus de dexaméthasone ?

Les corticostéroïdes sont un traitement de choix dans l'allergie oculaire. Cependant, l'instillation de collyres peut être difficile chez des patients présentant des troubles cognitifs, des troubles moteurs ou chez de jeunes enfants.

Alsudais *et al.* [14] ont publié une revue de la littérature portant sur l'efficacité et la tolérance d'un implant intracanaliculaire contenant 0,4 mg de dexaméthasone, qui permet la libération de dexaméthasone sur la surface oculaire pendant 30 jours. Cet implant validé par la FDA n'est pas disponible sur le marché européen.

Cette méta-analyse portait sur 323 patients, avec 162 patients assignés au groupe "implant de dexaméthasone" et 161 assignés au groupe contrôle, avec un implant placebo. La durée moyenne de suivi des patients dans l'étude était d'environ 30 jours. Le critère de jugement principal portait sur le prurit oculaire

Classe médicamenteuse	Mécanisme d'action	Molécules disponibles	Effets secondaires fréquents
Vasoconstricteurs (décongestionnants)	Agonistes α -adrénergiques (stimulation des récepteurs α -1 >> α -2)	Phényléphrine, brimonidine, éphédrine, naphazoline	Rebond à l'arrêt, conjonctivite médicamenteuse
Antihistaminiques	Blocage compétitif des récepteurs de l'histamine (blocage de H1, certains bloquent H2, H3 et/ou H4)	Lévocétirizine, émédastine	Sécheresse, irritation
Stabilisateurs de mastocytes	Inhibent la dégranulation des mastocytes et la libération consécutive d'histamine	Cromoglicate de sodium, nédocromil sodium	Picotements, brûlures
Agents à action double	Agonistes inverses des récepteurs de l'histamine et prévention de la dégranulation des mastocytes	Olopatadine, kétotifène, azélastine, épinastine, alcaftadine	Brûlures, maux de tête, sécheresse oculaire
AINS	Inhibent les cyclooxygénases (COX-1 et COX-2), entraînant l'inhibition des prostaglandines	Kétorolac, diclofénac, flurbiprofène	Picotements, brûlures, ulcères cornéens
Corticostéroïdes	Inhibent la phospholipase A, entraînant l'inhibition des prostaglandines et de la synthèse des leucotriènes	Dexaméthasone, prednisolone, lotéprednol, fluorométholone, rimexolone	Augmentation de la pression intraoculaire, formation de cataracte, retard de cicatrisation
Immunomodulateurs	Inhibent la production d'IL-2, entraînant l'inhibition de l'activation des cellules T	Cyclosporine A, tacrolimus	Brûlures, irritation

Tableau I: Synthèse des traitements topiques disponibles dans l'allergie oculaire.

L'année ophtalmologique

à 3,5 et 7 minutes postprovocation standardisée (CAC, *conjunctival allergen challenge*, qui fait référence pour l'étude de l'allergie oculaire [15]). Les scores CAC de prurit oculaire étaient significativement diminués (environ 20 %) dans le groupe dexaméthasone par rapport au groupe contrôle à 3,5 et 7 minutes.

L'analyse de sûreté ne retrouvait pas de différence significative concernant la survenue d'effets secondaires.

Bien qu'*a priori*, cet implant à libération prolongée de dexaméthasone ne présente pas plus de risques d'effets indésirables que le traitement en collyre, l'épargne cortisonique doit toujours être recherchée chez un maximum de patients, le risque de glaucome cortisonique ou de cataracte étant réel. Ces traitements cortisonés doivent être utilisés au coup par coup pour traiter des crises ponctuelles.

3. Les immunomodulateurs, indispensables dans le traitement de la VKC

Dans un article paru dans *Life*, Hehar *et al.* [16] mettent à jour la place des immunomodulateurs dans le traitement de la VKC en 2024.

On sait que les inhibiteurs de la calcineurine, tels que la ciclosporine A (CsA) et le tacrolimus, jouent un rôle clé dans le traitement de la kératoconjonctivite vernale (KCV), notamment dans les formes sévères et réfractaires. Leur mécanisme repose sur la liaison à des immunophilines spécifiques pour inhiber la calcineurine, empêchant ainsi la déphosphorylation du facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NFAT) et la transcription des cytokines dérivées des lymphocytes T, en particulier l'IL-2.

La CsA se lie à la cyclophiline pour former un complexe CsA-cyclophiline qui inhibe la calcineurine, limitant ainsi la prolifération des lymphocytes Th2 et la production de cytokines inflammatoires telles que l'IL-3 et l'IL-9, qui favorisent le

développement des mastocytes dans les allergies oculaires. Elle réduit l'infiltration de la conjonctivite par des neutrophiles, éosinophiles et des lymphocytes, et diminue significativement les niveaux lacrymaux d'IL-4, IL-5, IL17, TNFalpha, IFN-gamma et éotaxine. Bourcier *et al.* montraient en 2022 [17] que l'efficacité de la CsA s'observait dès les concentrations les plus faibles (0,05 %) et que les formes à 0,1 % ou à 2,0 % avaient une efficacité et une tolérance comparables, permettant une réduction significative de l'utilisation de corticostéroïdes. Les formulations lipophiles, comme le Ciclograft, assurent une meilleure rémanence oculaire, optimisant l'efficacité avec un dosage réduit, au détriment d'une moindre tolérance à l'instillation.

Les auteurs rappellent également la place du tacrolimus qui est une molécule qui se lie à la FK506-binding protein (FKBP) pour former un complexe qui inhibe également la calcineurine. Il est 50 à 100 fois plus puissant à même concentration que la CsA et agit en supprimant la production des cytokines IL-2, IL-4 et IL-5 ainsi que la libération d'histamine par les mastocytes. Il est indiqué dans les cas réfractaires à la CsA et peut être utilisé à différentes concentrations (0,005 % à 0,1 %). Il s'agit d'un produit utilisé hors AMM. Il est autorisé au Japon pour le traitement de la kératoconjonctivite allergique.

En 2025, ces produits sont des alternatives efficaces et sûres aux corticostéroïdes pour le contrôle à long terme de la VKC sévère. La CsA est souvent privilégiée en première intention, afin d'obtenir l'épargne cortisonique, tandis que le tacrolimus est une option de recours pour les formes résistantes. Leur utilisation dépend de la sévérité de la pathologie, de la réponse au traitement et de la tolérance individuelle des patients.

4. Les conservateurs hors des flacons !

La plupart des formulations multidoses pour les antiallergiques oculaires

contiennent des conservateurs, qui sont toxiques pour la surface oculaire, même si depuis quelques années de nombreuses formulations sans conservateurs ont vu le jour.

Dans la lignée de ces innovations, Gomes *et al.* [18] ont mené un essai randomisé multicentrique de phase III comportant 228 patients, où ils ont comparé une formulation de bilastine 0,6 % multidose en flacon, un antihistaminique H1 de seconde génération, à l'instillation de kétotifène 0,025 %. La bilastine a montré une non-infériorité statistiquement significative comparée au kétotifène pour l'évaluation du critère de jugement principal, le prurit oculaire après provocation standard CAC (voir ci-dessus), à 15 min et 16 h après instillation, avec un profil de tolérance similaire. Cette étude montre la non-infériorité d'un autre antihistaminique que le kétotifène, pouvant être produit en flacon sans utilisation de conservateurs.

5. Un traitement pour les récalcitrants ?

On connaît tous ces situations où l'instillation de collyres tourne au drame familial quand le patient ne comprend pas le bénéfice de son traitement (jeune enfant, ...). Ogura *et al.* [19] ont étudié l'efficacité *in vivo* d'une crème à l'épinastine, agent anti-H1 déjà utilisé en collyre en France pour le traitement de la conjonctivite allergique.

En appliquant la crème sur des paupières de cochons d'Inde présentant des conjonctivites allergiques, ils ont obtenu une diminution dose-dépendante et significative des comportements ainsi que des signes cliniques d'allergie, du frottement oculaire au larmolement, avec un effet supérieur à 24 h. Selon eux, la crème à l'épinastine 0,5 % appliquée une fois par jour sur les paupières de patients chez qui il est difficile d'instiller les collyres serait une voie prometteuse dans la conjonctivite allergique, en améliorant également les signes dermatologiques locaux.

■ Conclusion

L'allergie oculaire est un sujet vaste, auquel chacun de nous est confronté quotidiennement et au sein duquel on peut vite se perdre. Invalidante pour les patients, une bonne connaissance des mécanismes mis en jeu ainsi que des traitements permettra d'améliorer le quotidien de la majorité d'entre eux.

En 2024 et en ce début de 2025, l'abondance d'articles rédigés concernant l'allergie oculaire montre à quel point cette pathologie chronique reste d'actualité avec un potentiel d'innovation encore important.

BIBLIOGRAPHIE

- MANNERS T. Managing eye conditions in general practice. *BMJ*, 1997; 315:816-817.
- DUPUIS P, PROKOPICH CL, HYNES A *et al.* A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*, 2020;16:5.
- LIU WC, LEE SM, GRAHAM AD *et al.* Effects of eye rubbing and breath holding on corneal biomechanical properties and intraocular pressure. *Cornea*, 2011;30:855-860.
- WAN ABDUL HALIM WH, JAMALUDIN MI, CHENG TC. Corneal biomechanics in patients with allergic conjunctivitis. *Indian J Ophthalmol*, 2024;72:S728-733.
- CHIGBU DI, KARBACH NJ, ABU SL *et al.* Cytokines in Allergic Conjunctivitis: Unraveling Their Pathophysiological Roles. *Life*, 2024;14:350.
- CHEN W, LUO J, YE Y *et al.* The Roles of Type 2 Cytotoxic T Cells in Inflammation, Tissue Remodeling, and Prostaglandin (PG) D2 Production Are Attenuated by PGD2 Receptor 2 Antagonism. *J Immunol Baltim Md 1950*, 2021;206:2714-2724.
- ZOU X, HUANG H, TAN Y. Genetically determined metabolites in allergic conjunctivitis: A Mendelian randomization study. *World Allergy Organ J*, 2024;17:100894.
- WANG H, LI XB, CHU XJ *et al.* Ambient air pollutants increase the risk of immunoglobulin E-mediated allergic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022;29:49534-49552.
- HUANG JW, BAI YY, WANG DS *et al.* Positive association between chlorinated paraffins and the risk of allergic diseases in children and adolescents. *J Hazard Mater*, 2024;470:134226.
- SIMPSON EL, BIEBER T, GUTTMAN-YASSKY E *et al.* Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2016;375:2335-48.
- FAIZ S, GIOVANNELLI J, PODEVIN C *et al.* Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:143-151.
- THORMANN K, LÜTHI AS, DENIAU F *et al.* Dupilumab-associated ocular surface disease is characterized by a shift from Th2/Th17 toward Th1/Th17 inflammation. *Allergy*, 2024;79:937-948.
- TARIQ F. Allergic Conjunctivitis: Review of Current Types, Treatments, and Trends. *Life*, 2024;14:650.
- ALSUDAIS AS, ALSHEHRI WM, ALREHAILI AM *et al.* The Efficacy and Safety of Dexamethasone Intracanalicular Insert Use in Patients with Chronic Seasonal/Perennial Allergic Conjunctivitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*, 2024;18:2657-2666.
- ABELSON MB, LOEFFLER O. Conjunctival allergen challenge: models in the investigation of ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2003;3:363-368.
- HEHAR NK, CHIGBU DI. Vernal Keratoconjunctivitis: Immunopathological Insights and Therapeutic Applications of Immunomodulators. *Life Basel Switz*, 2024;14:361.
- BOURCIER T, DORY A, DORMEGNY L *et al.* Efficacy and Safety of 0.1% Cyclosporine versus 2% Cyclosporine in the Treatment of Severe Vernal Keratoconjunctivitis in Children. *Clin Ophthalmol*, 2022;16:3589-3596.
- GOMES P, CIOLINO J, ARRANZ P *et al.* Bilastine 0.6% Preservative-free Eye Drops: A Once-daily Treatment for Allergic Conjunctivitis. *J Investig Allergy Clin Immunol*, 2024;34:167-176.
- OGURA N, FUJISAWA K, KATO M. Epinastine Cream: A Novel Once-daily Therapeutic Agent for Allergic Conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*, 2024;40:173-180.

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