

## Congrès

# L'intérêt d'une approche pluridisciplinaire pour gérer les sécheresses oculaires difficiles

### COMPTE RENDU RÉDIGÉ PAR

**A. ROUSSEAU**

Service d'ophtalmologie, Hôpital de Bicêtre, Université Paris-Sud, LE KREMLIN-BICÊTRE.

À l'occasion du congrès de l'*European Dry Eye Society*, la société Quantel Medical a organisé un symposium sur l'intérêt d'une approche pluridisciplinaire pour gérer les sécheresses oculaires rebelles et les pathologies sévères de la surface oculaire. Plusieurs duos d'orateurs (composés d'un ophtalmologiste et d'un autre spécialiste) ont permis de mieux comprendre le lien entre spécialités et la façon dont les patients peuvent bénéficier de cette approche globale, tant pour le diagnostic que pour le traitement. Dans ce compte rendu, nous reviendrons plus spécifiquement sur les avantages d'une collaboration entre ophtalmologiste et dermato-allergologue dans le cadre des pathologies allergiques.

### De l'ophtalmologiste à l'allergologue

D'après la communication du Pr M. Labetoulle (Bicêtre, Paris-Saclay)

#### 1. Concepts généraux de l'allergie oculaire

Abordons, pour commencer, la phase aiguë des conjonctivites allergiques saisonnières et perannuelles. Les cellules présentatrices d'antigènes (en l'occurrence les cellules dendritiques) captent et "apprêtent" les molécules de l'environnement (qui deviendront bientôt des

allergènes). Elles les "présentent" aux lymphocytes T, qui vont par conséquent être activés. À leur tour, ces derniers vont stimuler les lymphocytes B – à l'origine d'une synthèse d'immunoglobulines de type E (IgE) dirigées contre les allergènes –, et activer les mastocytes et les polynucléaires éosinophiles. S'ensuit une réaction dite "précoce", médiée par les IgE, à l'origine des signes cliniques, secondaires à la libération par les mastocytes activés de chimiokines, cytokines et neuropeptides, et à l'expression de molécules d'adhésion. La phase "tardive" s'accompagne d'une activation et d'une migration des cellules inflammatoires activant à leur tour, *via* la synthèse de facteurs de croissance, les cellules épithéliales, les kératocytes et les fibroblastes conjonctivaux [1, 2].

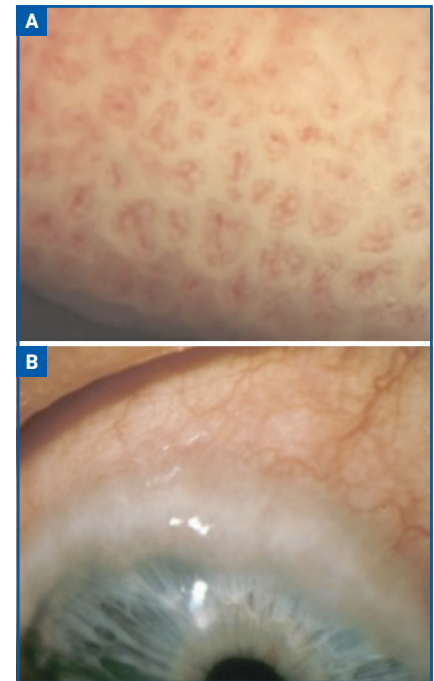
Dans les maladies plus chroniques et plus sévères telles que les kératoconjonctivites vernales (KCV) ou atopiques (KCA), des mécanismes non médiés par les IgE entrent en jeu : les cellules inflammatoires activées sont responsables d'une libération de médiateurs épithéliotoxiques et d'une synthèse de protéases à l'origine d'une instabilité du film lacrymal, de dommages cornéens et d'un remodelage tissulaire.

#### 2. Les maladies allergiques oculaires : classification et sémiologie

On distingue les pathologies exclusivement médiées par les IgE des pathologies où d'autres mécanismes inflammatoires entrent en jeu [3].

Les premières comprennent les conjonctivites saisonnières et perannuelles.

Ces deux formes cliniques – de loin les plus fréquentes – ont une physiopathologie et une sémiologie commune. Elles sont secondaires à l'activation des mastocytes, des éosinophiles et des polynucléaires neutrophiles. Les signes cliniques comportent une hyperhémie conjonctivale et un chémosis, associés à des papilles (élevures conjonctivales centrées par un vaisseau, *fig. 1A*) et à des follicules (élevures conjonctivales entourées de vaisseaux). Les symptômes classiques sont le prurit, la sensation de brûlure oculaire et un larmoiement clair. L'interrogatoire retrouve volontiers un terrain atopique (allergies cutanées, rhinite, asthme...).



**Fig. 1 A :** Papilles conjonctivales dans le cadre d'une conjonctivite allergique saisonnière. **B :** limbe dans le cadre d'une KCV.

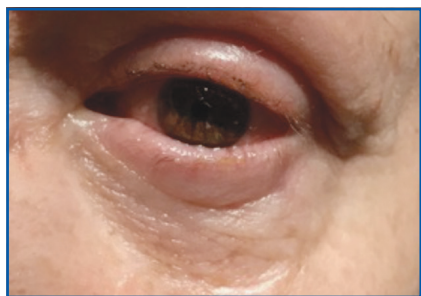
## Congrès

Les secondes comprennent les KCV et les KCA, des formes plus rares [4] et plus sévères qui peuvent avoir des conséquences cornéennes – et donc visuelles – définitives. En plus de l'activation des mastocytes et éosinophiles, elles impliquent une activation des lymphocytes Th2 et Th17.

Les KCV ont des signes spécifiques : les papilles tarsales sont géantes, parfois en pavé, tandis que certains patients ont une limbite très évocatrice (**fig. 1B**) plus ou moins couverte de grains de Trantas. L'atteinte cornéenne la plus fréquente est une kératite ponctuée superficielle supérieure, qui peut se compliquer d'ulcères et de plaques vernaes. Une fibrose conjonctivale et une insuffisance limbique peuvent survenir au cours de l'évolution. Les KCV s'aggravent typiquement au printemps et en été.

Les KCA se caractérisent par leur association quasi constante à un eczéma et/ou à une dermatite atopique (DA) affectant volontiers les paupières. À ce niveau, on observe un épaissement cutané et un double pli palpébral inférieur de Dennie-Morgan (**fig. 2**). La blépharite chronique s'accompagne d'une madarose et d'une dysfonction meibomienne avec des chalazions récurrents. L'évolution des KCA est moins saisonnière que celle des KCV.

Par leur physiopathologie et leur sévérité, le traitement des KCA et des KCV requiert des outils différents et plus puissants que les traitements des conjonctivites allergiques "simples".



**Fig. 2 :** Patient atteint de KCA avec dermatite atopique des paupières. Épaississement cutané, double pli de Dennie-Morgan et madarose.

### 3. Des formes d'allergie particulières

Certaines formes cliniques d'allergie oculaire font intervenir d'autres mécanismes physiopathologiques et ont des présentations particulières. C'est le cas notamment des limbo-conjonctivites endémiques des tropiques, une forme sévère de KCV où interviennent des facteurs environnementaux tels que l'exposition au soleil et le microbiote de la surface oculaire et des paupières [5].

Les conjonctivites giganto-papillaires mêlent, quant à elles, des éléments allergiques (elles sont plus fréquentes chez les patients atopiques) à une réaction mécanique à un corps étranger (lentilles de contact le plus souvent, mais aussi sutures ou encore prothèses oculaires).

Enfin, les blépharites de contact constituent une dermatite allergique des paupières en réaction à un allergène, le plus souvent un collyre ou le composant d'un cosmétique.

### 4. Quand l'allergie mime ou aggrave une autre pathologie de la surface oculaire...

Cette situation est courante chez des patients chez qui une sécheresse oculaire a été diagnostiquée. Les symptômes et les signes de sécheresse peuvent, à première vue, être typiques. Toutefois, si l'interrogatoire retrouve des périodes d'exacerbations saisonnières des symptômes ou encore une rhinite allergique concomitante oculaire, une allergie oculaire sous-jacente devra être envisagée.

Dans ces cas où il est parfois difficile de faire la part des choses (notamment en l'absence de prurit ou de terrain atopique), les plateformes d'imagerie multimodale de la surface oculaire peuvent être très utiles : si les examens objectifs tels que le temps de rupture du film lacrymal non invasif (évaluant la stabilité du film lacrymal) et la hauteur du ménisque lacrymal (évaluant la sécrétion lacrymale) sont strictement normaux, alors la piste allergique doit être fortement suspectée.

En guise de dernier exemple de relation entre allergie et autre pathologie de la surface oculaire, citons la kératite herpétique : il est désormais clairement démontré que les patients atopiques ont des formes cliniques plus sévères et qu'ils sont surreprésentés parmi les patients atteints de kératite herpétique [6].

### 5. Dans quelles situations l'aide d'un allergologue est-elle indispensable ?

En tout premier lieu, dans les formes sévères d'allergie oculaire (KCV et KCA). Le dermatologue et/ou l'allergologue permettront d'identifier les facteurs allergiques aggravants et éventuellement de les éliminer. En outre, ils identifieront et traiteront les éventuelles atteintes dermatologiques associées et mettront en route, le cas échéant, les traitements systémiques adéquats parfois nécessaires pour contrôler la maladie.

Enfin, dans les cas moins sévères (conjonctivites allergiques saisonnières ou perannuelles), leur aide devient nécessaire lorsque la situation n'est pas contrôlée par les traitements ophtalmologiques. Là encore, l'identification et l'éviction des allergènes, voire la désensibilisation, peuvent être décisives pour la prise en charge du patient.

### Œil sec et dermatites allergiques chroniques : quand le dermatologue et l'ophtalmologiste peuvent s'aider mutuellement

D'après la communication du Dr J. Gottlieb (dermatologue, Bicêtre, Paris-Saclay)

#### 1. Dans quelles situations l'ophtalmologiste peut-il être confronté à une dermatite allergique chronique ?

Concrètement, dans trois cas de figure : – les dermatites atopiques avec une atteinte palpébrale (une kératoconjunctivite peut alors être présente) ;

- les dermatites de contact des paupières (ou blépharite de contact);
- la situation qui sans aucun doute pose le plus de difficultés, mais qui est pourtant la plus fréquente, à savoir les atteintes palpébrales où se combinent DA et dermatite de contact.

## 2. Comment le dermatologue peut-il aider l'ophtalmologiste pour le diagnostic des blépharites allergiques ?

Concernant la DA, des critères utilisés depuis près de 30 ans nous simplifient la tâche. Le diagnostic repose sur la combinaison chez le patient et ses apparentés au premier degré [7]:

- d'une pathologie dermatologique prurigineuse;
- ayant débuté avant l'âge de 2 ans;
- avec une atteinte visible ou un antécédent d'atteinte des plis;
- une sécheresse cutanée;
- un antécédent personnel d'asthme et/ou de rhinite allergique et/ou de conjonctivite et/ou d'allergie alimentaire.

Un autre élément en faveur du diagnostic de DA est la cohérence de l'histoire du patient avec la "marche atopique" (un enchaînement chronologique stéréotypé des différentes manifestations de l'atopie). L'eczéma et l'allergie alimentaire apparaissent d'abord, dans les toutes premières années de vie, puis l'asthme se développe un peu plus tard dans l'enfance. Ces pathologies s'améliorent progressivement, puis surviennent la conjonctivite et la rhinite, tandis que les problèmes dermatologiques réapparaissent des années plus tard, en général au cours de la 3<sup>e</sup> décennie (fig. 3).

Dans tous les cas, un diagnostic de DA n'exclut en rien une dermatite de contact et, au moindre doute, la seule façon de faire la part des choses est de réaliser des tests. Pour cela, 2 options sont possibles: les *patch tests*, réalisés par un allergologue ou un dermato-allergologue avec une batterie d'allergènes appliqués le plus souvent sur le dos, ou bien les tests d'application ouverts itératifs (fig. 4). Ces

derniers sont beaucoup plus simples à réaliser: il suffit d'appliquer 2 fois par jour quelques jours de suite l'allergène suspecté à l'interrogatoire sur une zone non atteinte (le plus souvent l'avant-bras), puis observer la réaction de la peau.

Parmi les allergènes les plus fréquemment en cause dans les dermatites de contact

du visage, citons le nickel (smartphone, bijoux fantaisie), les fragrances (parfums, cosmétiques), la paraphénylènediamine (PPD, un colorant qui rentre dans la composition des teintures capillaires et des tatouages) et le baume du Pérou (présent dans de nombreux cosmétiques) [8]. Certains collyres anti-glaucomateux, en particulier le timolol et les inhibiteurs de

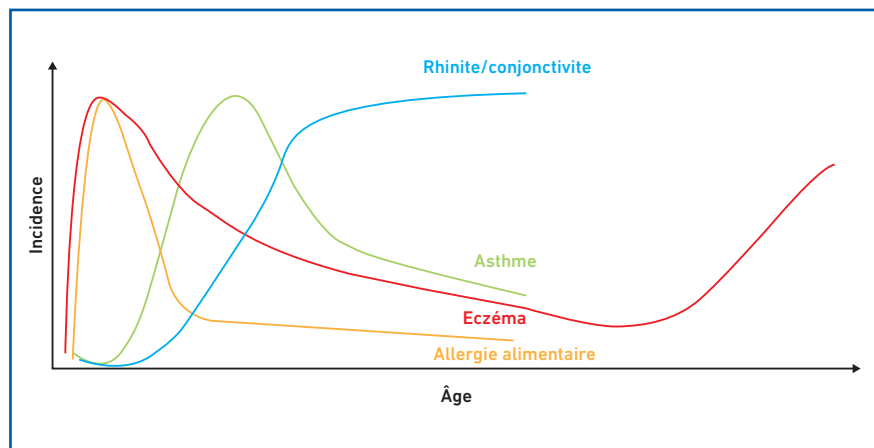


Fig. 3: Schéma de la chronologie de la "marche atopique".



Fig. 4: Patiente explorée pour une aggravation récente de sa dermatite atopique, avec recrudescence de la dermatite sur le visage (A) et aux plis (B). Les *patch tests* (C) mettent en évidence plusieurs allergies de contact, tandis que le test d'application ouvert itératif (D) met en évidence une allergie de contact à son dentifrice. L'éviction de tous les allergènes est indispensable pour améliorer la situation.

## Congrès

l'anhydrase carbonique, font également partie de cette longue liste.

### 3. Comment le dermatologue peut-il aider l'ophtalmologiste pour le traitement des blépharites allergiques ?

La situation la plus simple est celle de la dermatite de contact avec allergène identifié : dans ce cas, l'éviction de l'allergène règle le problème, même si ce n'est pas toujours si simple, notamment dans le cadre d'exposition professionnelle.

Pour la DA, le traitement est mis en place avec une stratégie *step by step* [9] :

>>> L'étape initiale, commune pour tous les patients, est l'utilisation de crèmes émollientes/hydratantes et l'éviction des allergènes potentiels.

>>> Dans les DA légères, on a ensuite recours aux dermocorticoïdes, qui doivent être utilisés avec prudence sur les paupières en raison des effets secondaires oculaires potentiels. C'est pourquoi, en cas de corticodépendance, il ne faut pas hésiter à passer à la crème au tacrolimus, à visée d'épargne cortisonique, dont l'application sur les paupières ne pose aucun problème.

>>> Dans les DA modérées, on peut ajouter aux traitements précédents la photothérapie par UV, dont l'accès a été très limité par la COVID-19, qui a une action uniquement suspensive et qui expose au risque de néoplasies cutanées (cette option est rarement employée pour les DA dont l'atteinte prédomine au visage).

>>> Dans les DA sévères avec atteinte étendue, des traitements systémiques peuvent être employés, tels que :

– la ciclosporine A, très rapidement efficace, mais dont les nombreux effets secondaires systémiques (néphrotoxicité, hypertension artérielle, hirsutisme...) limitent l'utilisation ;

– les corticoïdes systémiques, qui ne sont quasiment pas utilisés en France en raison du risque de rebond et des effets secondaires ;

– le dupilumab, un anticorps monoclonal anti-IL4/IL13 (deux interleukines essentielles dans la différenciation des lymphocytes Th2), très efficace, mais qui peut déclencher des conjonctivites paradoxales similaires aux conjonctivites allergiques et justifie une fois de plus la collaboration étroite entre ophtalmologiste et dermatologue ;

– l'alitrétinoïne, un rétinol efficace dans la DA, mais moins utilisée dans les atteintes palpébrales dans la mesure où elle peut déclencher ou aggraver une sécheresse oculaire.

### 4. Comment l'ophtalmologiste peut-il aider le dermatologue dans la prise en charge des dermatites allergiques ?

L'utilisation de plus en plus fréquente des inhibiteurs de la voie Th2 (dupilumab entre autres) risque d'augmenter de manière très significative les conjonctivites paradoxales. En outre, de nouvelles molécules récemment approuvées ou en cours de développement, ciblant spécifiquement l'IL13 (tralokinumab, lebrikizumab), sont également pourvoyeuses de conjonctivites [10].

Les autres voies en phase avancée de développement comportent notamment l'inhibition de l'IL31, une interleukine centrale dans le prurit (nemolizumab), et les topiques inhibiteurs de la voie JAK, associés à un surrisque d'infection par HSV et VZV.

### BIBLIOGRAPHIE

1. LEONARDI A. Allergy and allergic mediators in tears. *Exp Eye Res*, 2013;117: 106-117.
2. LEONARDI A. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. *Prog Retin Eye Res*, 2002;21:319-339.

3. LEONARDI A, BOGACKA E, FAUQUET JL *et al.* Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy*, 2012;67:1327-1337.
4. BREMOND-GIGNAC D, DONADIEU J, LEONARDI A *et al.* Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease? *Br J Ophthalmol*, 2008;92:1097-1102.
5. ARAGONA P, BAUDOUIN C, BENITEZ DEL CASTILLO JM *et al.* The ocular microbiome and microbiota and their effects on ocular surface pathophysiology and disorders. *Surv Ophthalmol*, 2021;66: 907-925.
6. REZENDE RA, HAMMERSMITH K, BISOL T *et al.* Comparative study of ocular herpes simplex virus in patients with and without self-reported atopy. *Am J Ophthalmol*, 2006;141:1120-1125.
7. WILLIAMS HC, BURNEY PG, HAY RJ *et al.* The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 1994;131:383-396.
8. OOSTERHAVEN JAF, UTER W, ABERER W *et al.*; ESSCA Working Group. European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): Contact allergies in relation to body sites in patients with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2019;80:263-272.
9. WOLLENBERG A, CHRISTEN-ZÄCH S, TAIEB A *et al.*; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2717-2744.
10. GUTTMANN-YASSKY E. American Academy of Dermatology, 2021.

L'auteur a déclaré avoir des liens d'intérêts avec Horus, Théa et Allergan.