

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en inflammation oculaire ? La kératoconjonctivite vernale : prise en charge et thérapeutiques actuelles



J. ALCAZAR, A. SAUER
Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG.

La kératoconjonctivite vernale (KCV), anciennement appelée kératoconjonctivite printanière, a été décrite pour la première fois par Arlt en 1846 dans sa forme limbique et par Von Graefe en 1871 dans sa forme palpébrale. C'est une pathologie inflammatoire sévère complexe de l'enfant débutant souvent avant l'âge de 10 ans. Elle touche principalement les garçons, avec un sex-ratio de 3,5. Une résolution est le plus souvent observée après l'adolescence.

La KCV est une pathologie plutôt rare sous nos latitudes, avec une prévalence de 3,2/10 000 habitants en moyenne en Europe de l'Ouest et une prévalence des cas sévères de 0,8/10 000 habitants. En revanche, elle est beaucoup plus fréquente dans les régions climatiques chaudes comme le bassin méditerranéen, l'Afrique, l'Inde, l'Amérique du Sud et le Japon. Un terrain allergique est retrouvé dans 60 % des cas, avec des antécédents personnels et/ou familiaux d'atopie [1, 2].

■ Physiopathologie

La physiopathologie de la kératoconjonctivite vernale est complexe et pas complètement élucidée. Plusieurs mécanismes sont mis en cause, avec tout d'abord un mécanisme d'hypersensibilité immédiate IgE-médiée, liée à un allergène, mais aussi une réponse cellulaire retardée non IgE-médiée liée aux lymphocytes (LT) Th2, ce qui aboutit à l'activation et l'infiltration des éosinophiles. L'hyperproduction locale d'IgE joue un rôle majeur dans la pathologie et semble être indépendante de la production systémique et donc indépendante de l'atopie. Le frottement oculaire semblerait également majorer ce phénomène, en augmentant la dégranulation mastocytaire [3].

Il existe aussi une hypersensibilité retardée de type IV, avec un rôle majeur des lymphocytes T auxiliaires (LT CD4+) de profil Th2. Ces LT synthétisent des cytokines correspondant au profil Th2, c'est-à-dire principalement des IL4, mais aussi IL13, 3, 5 et 10. Cette activation Th2 a pour effet direct la synthèse d'IgE, produites par les lymphocytes B en se différenciant en plasmocytes sous l'effet d'IL4, par les mastocytes sous l'effet d'IL13 et par les polynucléaires éosinophiles sous l'effet d'IL5. Ainsi,

par le biais d'une réponse lymphocytaire initiale de type Th2, on aboutit à une réponse de type allergique avec la synthèse d'IgE. L'hyperactivité conjonctivale non IgE-médiée entraîne des poussées inflammatoires liées entre autres à l'ensoleillement, du fait du rayonnement ultraviolet [4, 5].

■ Présentation clinique

L'atteinte est classiquement bilatérale, elle peut cependant parfois être asymétrique. Les signes fonctionnels les plus fréquents sont la rougeur oculaire, le prurit intense, la sensation de corps étrangers et de brûlure, le larmoiement et la douleur, et une photophobie intense est parfois présente en cas d'atteinte cornéenne. Les symptômes sont généralement marqués au réveil, accompagnés de sécrétions importantes, avec mise en place d'un rituel matinal qui comprend un nettoyage des sécrétions et une ouverture des yeux dans la pénombre en raison de la photophobie. Ces symptômes sont souvent très intenses et peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie des enfants, ce qui fait tout l'enjeu de la prise en charge thérapeutique.

Trois formes cliniques de KCV ont été décrites : la forme palpébrale ou tarsale (la plus fréquente en Europe), la forme limbique (majoritaire en Afrique, en Amérique du Sud et dans le bassin méditerranéen) et la forme mixte (**fig. 1**).

Classiquement, on retrouve à l'examen à la lampe à fente :

I L'Année ophtalmologique

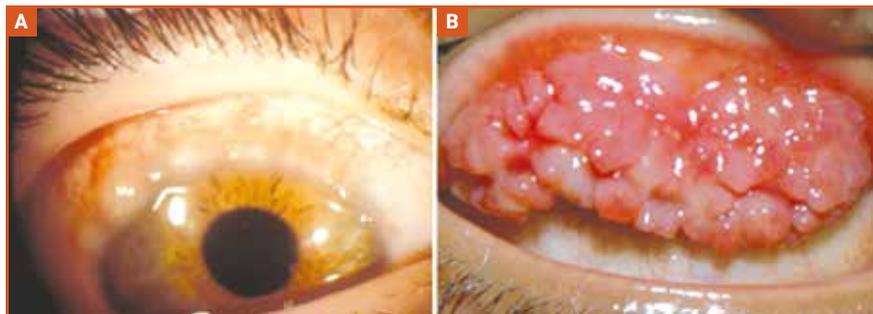


Fig. 1 : Formes cliniques de KCV. A : KCV limbique. B : KCV tarsale.

- une hyperhémie conjonctivale ;
- des papilles géantes (avec un diamètre > 1 mm) en conjonctive tarsale supérieure, pouvant donner l'aspect d'une conjonctive pavimenteuse ;
- des sécrétions filandreuses épaisses disposées souvent entre les papilles ;
- un bourrelet limbique, qui est généralement supérieur mais qui peut devenir circonférentiel dans certaines formes sévères (présent dans les formes limbiques et les formes mixtes) ;
- des grains de Trantas au niveau des bourrelets limbiques. Ils correspondent à une accumulation localisée d'éosinophiles (présents dans les formes limbiques et les formes mixtes).

Les formes limbiques sont classiquement moins graves et moins symptomatiques que les formes tarsales [6, 7].

■ Évolution

La KCV évolue de façon saisonnière, avec des épisodes de poussées à partir

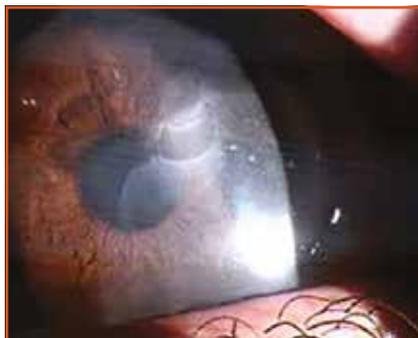


Fig. 2 : Ulcère vernal.

de la période de février-mars jusqu'à septembre-octobre, en lien avec l'exposition solaire et les températures élevées. Les formes perannuelles sont plus rares. Les poussées ont tendance à s'espacer quand l'enfant grandit et sont notées par des manifestations habituellement moins bruyantes. En général, elles s'arrêtent au cours de l'adolescence. Cependant, l'évolution peut être plus longue dans certains cas, surtout s'il existe une atopie sévère.

À noter que, dans 10 % des cas, la KCV peuvent évoluer vers une kératoconjonctivite atopique (KCA) à l'âge adulte avec apparition d'une fibrose sous-tarsale [6, 7].

■ Complications

Les complications de la KCV surviennent le plus fréquemment lors des pics inflammatoires :

- **l'ulcère vernal** se caractérise par un fond propre avec une évolution lente et des difficultés importantes de réépithélialisation (fig. 2) ;
- **la plaque vernale** correspond à une complication de l'ulcère vernal. Elle est caractérisée par un fond blanchâtre, qui correspond à des dépôts d'ECP (*eosinophil cationic proteins*) synthétisés par les éosinophiles actifs qui tapissent le fond de l'ulcère. Ces protéines sont très toxiques et retardent la cicatrisation.

L'apparition par la suite d'un kératocône est décrite chez 7 % des enfants présen-

tant une KCV sévère, qui correspond à une ectasie cornéenne avec amincissement cornéen principalement favorisée par le frottement oculaire chronique induit par l'inflammation locale dès le plus jeune âge.

Il est également important d'évoquer les complications liées aux traitements avec notamment l'utilisation fréquente et parfois prolongée des corticoïdes locaux, qui peuvent être à l'origine d'une hypertension oculaire, voire d'une véritable neuropathie glaucomateuse, ainsi que d'une cataracte précoce pouvant nécessiter une prise en charge chirurgicale [6, 7].

■ Stratégies thérapeutiques

1. Mesures générales

La prise en charge thérapeutique commence par l'éducation thérapeutique des enfants et des parents, avec notamment l'explication des facteurs de risque de poussées, l'évolution attendue de la pathologie, l'arsenal thérapeutique disponible, les signes devant faire consulter en urgence et l'obligation d'un suivi régulier prolongé. Des mesures environnementales sont indispensables avec l'éviction des allergènes en cas d'atopie avérée, le port de verres solaires filtrant les UV ainsi que le port d'une casquette pour limiter l'exposition au soleil, la climatisation de l'habitat pour éviter les fortes chaleurs et l'éviction du frottement [1].

2. Traitements médicamenteux systématiques

De façon quasi systématique, la prise en charge de la KCV nécessite l'association de lavages oculaires au sérum physiologique, de larmes artificielles et de collyres antihistaminiques [1]. Bien que l'avènement des immunomodulateurs dans le traitement de fond des cas de KCV sévères ait permis de limiter l'utilisation des corticoïdes, ces derniers sont souvent nécessaires lors des crises

I L'Année ophtalmologique

inflammatoires. En effet, il s'agit du traitement le plus efficace sur les symptômes et les signes de la KCV par une action sur les multiples voies de l'inflammation.

Cependant, il peut survenir une cortico-dépendance et l'utilisation au long cours peut engendrer des effets indésirables comme le développement d'une neuropathie glaucomateuse et l'apparition d'une cataracte. On aura donc tendance à limiter au maximum leur utilisation dans les formes non sévères et en dehors des poussées, et à minimiser au maximum la durée du traitement [8].

3. Immunosuppresseurs locaux

>>> Ciclosporine collyre 0,05, 0,1, 0,5, 1 ou 2 %

La ciclosporine est un peptide cyclique de onze acides aminés dérivé des champignons *Beauveria nevus* et *Tolypocladium inflatum*. Elle fut isolée initialement en 1970 et utilisée pour son action antifongique, avant que l'on découvre rapidement son action immunosuppressive (d'abord dans le rejet de greffe puis les pathologies inflammatoires). L'introduction de la ciclosporine en ophtalmologie date des années 1980 dans le cadre de la prévention du rejet de greffe puis dans celui du syndrome sec sévère.

La ciclosporine A est une molécule immunomodulatrice qui agit grâce à une inhibition de la calcineurine 2, avec un effet prédominant sur la prolifération entraînant le blocage de la transcription de facteurs nucléaires des lymphocytes Th2 responsables de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL2 et 4. Elle permet de diminuer le relargage d'histamine en réduisant la production d'IL5 et de diminuer la dégranulation mastocytaire, ce qui la rend particulièrement intéressante dans l'allergie oculaire.

La ciclosporine est le plus souvent utilisée en traitement de fond, dans un but d'épargne thérapeutique en corticoïdes.

Son délai d'action est de 4 jours et l'effet maximal est obtenu au bout d'environ 15 jours, ce qui oblige le plus souvent la réalisation initiale d'un relais avec une corticothérapie locale. Elle se caractérise par un effet rémanent de 2 à 4 mois, les récurrences peuvent cependant survenir souvent plus rapidement, entre 1 et 2 semaines après l'arrêt [9, 10].

Dans les formes sévères de KCV cortico-dépendantes, un traitement de fond par un immunomodulateur local est ainsi indiqué, avec en première intention l'introduction d'un collyre à base de ciclosporine [11]. L'efficacité et la sécurité des différentes concentrations de ciclosporine à 0,5, 1 et 2 % sur les symptômes et l'épargne cortisonique ont été montrées dans des études antérieures [12]. En parallèle, plusieurs études ont prouvé l'efficacité de la ciclosporine 0,1 % sur les symptômes avec une très bonne tolérance locale.

Dans une des premières études réalisées sur une large cohorte de patients (596 enfants inclus), Ebihara *et al.* ont montré l'efficacité de la ciclosporine à 0,1 % sur les symptômes de KCV avec un suivi d'un an, l'arrêt des corticoïdes chez 30 % des patients et un bon profil de tolérance avec environ 10 % d'effets indésirables (majoritairement des sensations de brûlures chez la moitié des patients décrivant un effet indésirable) [13]. Bremond *et al.* et Leonardi *et al.* ont mis en évidence l'efficacité de la ciclosporine 0,1 % sur les symptômes et l'épargne cortisonique, et ont noté une amélioration de la qualité de vie chez les enfants et adolescents traités [14, 15].

>>> Tacrolimus collyre (FK506)

Le tacrolimus fait également partie, comme la ciclosporine, de la famille des inhibiteurs de la calcineurine. Il existe en collyre 0,03 et 0,1 %. Les études réalisées retrouvent une efficacité sur les signes et symptômes de la KCV et une très faible incidence des effets indésirables [16]. Le tacrolimus collyre est disponible en

autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative depuis 2019 pour les KCV sévères en cas de résistance à la ciclosporine. Les premiers retours d'expérience sont favorables.

>>> Omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre les IgE circulantes (se lie au domaine C3 des IgE circulantes et forme un complexe immun inactif dans le plasma qui est éliminé, avec une réduction jusqu'à 99 % de la quantité d'IgE libre) et empêche l'activation des mastocytes, basophiles et éosinophiles, diminue la libération des médiateurs de l'inflammation et diminue l'infiltration tissulaire.

Il a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) uniquement en présence d'un asthme allergique sévère non contrôlé et cortico-dépendant. La prescription est hospitalière, sur ordonnance d'exception initiée par un pneumologue. L'injection est réalisée par voie sous-cutanée avec un rythme mensuel ou bimensuel. Le traitement est arrêté en hiver et repris au printemps, le dosage est dépendant du poids et du taux d'IgE circulantes (une dose de 75 à 600 mg d'omalizumab en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration). Son prix est de 178,76 € (seringue de 0,5 mL) ou 355,94 € (seringue de 1 mL). L'efficacité est remarquable dans les KCV sévères [17].

Conclusion

L'arsenal thérapeutique actuel permet de faire face de manière efficace aux formes sévères de KCV, en s'appuyant notamment sur la ciclosporine pour l'épargne cortisonique.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEONARDI A. Management of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmol Ther*, 2013;2:73-88.

2. SINGHAL D, SAHAY P, MAHARANA PK *et al.* Vernal keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol*, 2019;64:289-311.
3. DULLAERS M, DE BRUYNE R, RAMADANI F *et al.* The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;129:635-645.
4. BEN-ELI H, ERDINEST N, SOLOMON A. Pathogenesis and complications of chronic eye rubbing in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019; 19:526-534.
5. ASADA Y. Roles of type 2 immune response-initiating cytokines and detection of type 2 innate lymphoid cells in mouse models of allergic conjunctivitis. *Cornea*, 2020;39:S47-S50.
6. DE SMEDT S, WILDNER G, KESTELYN P. Vernal keratoconjunctivitis: an update. *Br J Ophthalmol*, 2013;97:9-14.
7. SACCHETTI M, ABICCA I, BRUSCOLINI A *et al.* Allergic conjunctivitis: current concepts on pathogenesis and management. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018;32:49-60.
8. MANDAL R, MAITI P, SASMAL NK *et al.* Ocular effects of long term use of topical steroids among children and adolescents with vernal keratoconjunctivitis: a prospective observational study. *J Indian Med Assoc*, 2011;109:708-710, 712-713.
9. ESPOSITO S, FIOR G, MORI A *et al.* An update on the therapeutic approach to vernal keratoconjunctivitis. *Paediatr Drugs*, 2016;18:347-355.
10. WAN XC, DIMOV V. Pharmacokinetic evaluation of topical calcineurin inhibitors for treatment of allergic conjunctivitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014;10:543-549.
11. PACHARN P, VICHYANOND P. Immunomodulators for conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013;13: 550-557.
12. WAN KH, CHEN LJ, RONG SS *et al.* Topical cyclosporine in the treatment of allergic conjunctivitis: a meta-analysis. *Ophthalmology*, 2013;120:2197-2203.
13. EBHARA N, OHASHI Y, UCHIO E *et al.* A large prospective observational study of novel cyclosporine 0.1% aqueous ophthalmic solution in the treatment of severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009;25:365-372.
14. BREMOND-GIGNAC D, DOAN S, AMRANE M *et al.* Twelve-month results of cyclosporine a cationic emulsion in a randomized study in patients with pediatric vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 2020;212:116-126.
15. LEONARDI A, DOAN S, AMRANE M *et al.* A randomized, controlled trial of cyclosporine a cationic emulsion in pediatric vernal keratoconjunctivitis: the VEKTIS study. *Ophthalmology*, 2019;126:671-681.
16. ZHAO M, HE F, YANG Y *et al.* Therapeutic efficacy of tacrolimus in vernal keratoconjunctivitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Hosp Pharm*, 2020;ejhpharm-2020-002447.
17. MANTI S, PARISI GF, PAPALE M *et al.* Clinical efficacy and safety of omalizumab in conventional treatment-resistant vernal keratoconjunctivitis: Our experience and literature review. *Immun Inflamm Dis*, 2021;9:3-7.

J. Alcazar a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article. A. Sauer a déclaré être consultant auprès de Santen et Théa.