

I Revues générales

Dermatite atopique et œil

RÉSUMÉ : L'arrivée de nouvelles thérapies dans la prise en charge de la dermatite atopique a entraîné une prise de conscience de la maladie dermatologique sur la surface oculaire chez de nombreux dermatologues.

Cette affection est effectivement responsable d'atteinte oculaire sévère avant même l'implication des thérapeutiques nécessaires à sa prise en charge. Cette situation de lien entre peau et œil se retrouve dans de nombreuses maladies dermatologiques. Dans le cas de la dermatite atopique, maladie et traitement vont être sources d'atteintes oculaires variées que nous allons aborder.



B. MORTEMOUSQUE
Cabinet d'Ophtalmologie Foch, BORDEAUX.

Comme de nombreuses affections dermatologiques, la dermatite atopique (DA) se voit souvent associée à des affections oculaires. Ces atteintes oculaires sont étroitement liées à la maladie ou représentent des complications en lien avec la thérapeutique. Il est donc important de les connaître pour mieux les identifier ou, en cas de phénomènes iatrogènes, de les prévenir au mieux.

Atteintes oculaires liées à la maladie

1. DGM et DA [1, 2]

Le meibum est produit par les glandes de Meibomius qui siègent au niveau des paupières supérieures et inférieures. Au nombre de 60 à 70 environ par œil, elles aboutissent au niveau du bord libre. Il s'agit en fait de glandes sébacées modifiées holocrines constituées chacune d'un canal principal vertical entouré d'acini. Ce meibum participe à la couche la plus superficielle du film lacrymal. Celle-ci a pour fonction de limiter l'évaporation des larmes, d'en favoriser l'étalement et le lissage afin d'améliorer la qualité de vision. Elle représente une barrière physicochimique à la contamination des larmes par le sébum et la sueur, par les particules et les agents infectieux.

L'appellation DGM (dysfonctionnement meibomien) signe toutes les anomalies de composition ou d'écoulement du meibum. Les terminologies "blépharite postérieure" ou "DGM" sont synonymiques dans la littérature. Cependant, ces deux termes n'ont pas la même signification. Une blépharite postérieure désigne une inflammation du bord libre palpébral dans sa partie postérieure. Les DGM n'en sont qu'une des étiologies. Ainsi, on distingue des mécanismes d'hypoexcrétion ou d'hyperexcrétion. En ce qui concerne les DGM dans les DA, le patient va souffrir le plus souvent d'hypoexcrétion par obstruction des méats des glandes (fig. 1).

Cette obstruction peut être liée à des mécanismes cicatriciels (obstruction des méats par kératinisation du bord libre



Fig. 1 : Obstruction des méats des glandes de Meibomius par kératinisation du bord libre palpébral sur DA.

liée à une inflammation chronique) ou non cicatriciels (modification de la composition du meibum rendant impossible son élimination par les canaux excréteurs). Il va donc être capital d'identifier le mécanisme en cause afin de proposer les meilleurs soins possibles. En effet, en cas d'obstruction cicatricielle, les soins des paupières et les massages palpébraux n'amélioreront en rien la symptomatologie du patient.

2. Statique palpébrale et DA [3]

En raison de l'eczéma siégeant au niveau des paupières, ces dernières s'en retrouvent très fréquemment épaissies. Cette augmentation de volume produit deux effets différents en fonction de la paupière considérée :

- l'épaississement de la paupière supérieure va entraîner un alourdissement de celle-ci et provoquer un ptosis ;
- la paupière inférieure, quant à elle, va avoir tendance, toujours en raison de son infiltration, à s'éverser (**fig. 2**).

Ce phénomène expose l'œil à deux conséquences :

- la première est une majoration de l'infiltration et une kératinisation de la conjonctive tarsale en raison de son exposition ;
- la seconde est un phénomène cicatriciel s'observant sur le versant cutané des paupières, majorant l'ectropion.

Dans la majorité des cas, un traitement médical permettra d'améliorer la situation, mais un geste chirurgical com-

plémentaire sera souvent nécessaire. Il devra être réalisé en dehors de tout épisode inflammatoire cutané.

3. Larmolement et DA [4]

Les patients souffrant de dermatite atopique se voient le plus souvent handicapés par un larmolement chronique. Ce dernier est la conséquence de plusieurs processus tant mécaniques qu'inflammatoires. Comme nous l'avons vu précédemment, la statique palpébrale est un élément clé de l'élimination des larmes. En cas d'ectropion, l'espace entre la face postérieure de la paupière et le globe oculaire se retrouve agrandi. Les larmes ont tendance à y stagner. De plus, le méat lacrymal inférieur n'est plus en contact, lui non plus, avec le globe oculaire. On notera souvent une obstruction des méats lacrymaux en cas de kératinisation du bord libre de la paupière (**fig. 3**). Cette situation va constituer un obstacle de plus à l'élimination lacrymale.

L'infiltration inflammatoire des paupières va également avoir pour effet de limiter, voire d'abolir les mouvements horizontaux de la paupière inférieure lors des clignements des yeux. Or, ce mouvement est indispensable à l'activation de la pompe lacrymale. En son absence et en raison de l'ectropion, l'élimination du ménisque lacrymal ne pourra se faire que par débordement. Il en résultera un larmolement chronique et une majoration du processus irritatif dermatologique par l'écoulement des larmes sur les lésions d'eczéma pal-

pébral. Également, les processus inflammatoires associés de la conjonctive et de la cornée pourront majorer la fabrication de larmes et aggraver les écoulements.

4. Globe oculaire, conjonctive et DA [2]

Les atteintes oculaires associées à la DA ne sont pas que superficielles. Bien que ces dernières soient les plus fréquentes, elles ne sont pas les seules. La kératoconjonctivite représente l'anomalie oculaire la plus souvent associée à l'affection cutanée. Comme son nom l'indique, il s'agit d'une atteinte de la conjonctive et de la cornée. C'est une affection rare puisqu'elle représente moins de 1 % de l'ensemble des patients souffrant de manifestations oculaires allergiques. Plus fréquemment rencontrée chez l'adulte jeune de sexe masculin, elle touche en moyenne entre 25 et 40 % des patients souffrant de DA. Bien que plus souvent rencontrée chez l'adulte, elle n'en est pas moins présente chez l'enfant.

Sa symptomatologie se caractérise par des épisodes de photophobie, de larmolement, de prurit oculaire important, le tout accompagné de sécrétions épaisses et abondantes. Comme nous l'avons vu précédemment, l'atteinte dermatologique pourra être responsable d'une madarose en raison des phénomènes de prurit fréquents et intenses. La conjonctive va être le théâtre de processus inflammatoires importants associant la présence de papilles géantes, de fibrose conjonctivale (**fig. 4**) et/ou de symblépharons. Les manifestations ne



Fig. 2 : Ectropion de la paupière inférieure par épaississement palpébral.



Fig. 3 : Ectropion et obstruction du point lacrymal inférieur chez un porteur de DA.



Fig. 4 : Conjonctive de patient souffrant de kératoconjonctivite atopique associant papilles géantes et fibrose.

Revue générale

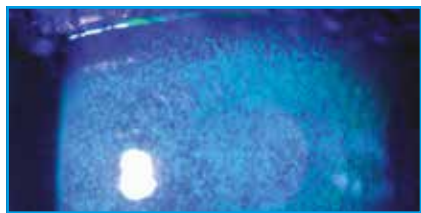


Fig. 5 : Image en fluorescence d'une kératite ponctuée superficielle.

vont pas s'arrêter à la conjonctive mais vont, dans plus de 75 % des cas, intéresser la cornée. Cette atteinte peut potentiellement mettre en jeu le pronostic visuel du patient.

Une kératite ponctuée superficielle fréquente (**fig. 5**) et/ou chronique peut être identifiée, se compliquant d'ulcérations de la cornée, d'opacification de celle-ci et parfois d'une insuffisance en cellules souches limbiques en raison du processus inflammatoire chronique. Cette insuffisance en cellules souches de l'épithélium cornéen va se traduire par une néovascularisation cornéenne. La cornée pourra également être le lieu d'une surinfection bactérienne (en raison des ulcérations épithéliales associées à la stagnation lacrymale et l'utilisation fréquente de traitement immunosuppresseur local), fongique et virale (herpès fréquemment associé; **fig. 6**).

Les phénomènes de frottements itératifs, liés à un état de prurit oculaire fréquent, vont conduire à l'apparition, dans environ 15 % des cas, d'un kératocône (maladie ectasique de la cornée pouvant conduire à une greffe de celle-ci).

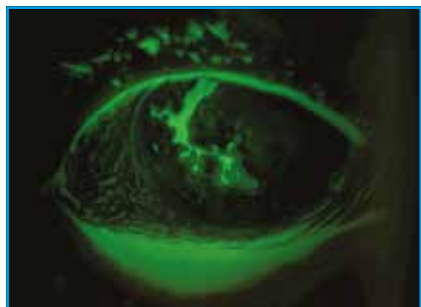


Fig. 6 : Image en fluorescence d'une kératite herpétique.

POINTS FORTS

- Les DA sont fréquemment associées à des atteintes ophtalmologiques.
- Les kératoconjunctivites atopiques sont des formes sévères d'atteintes de la surface oculaire pouvant mettre en jeu le pronostic visuel.
- Les corticoïdes ne sont pas nos amis malgré leur efficacité sur les kératoconjunctivites.
- Le tacrolimus pommade en application sur les paupières améliore aussi les signes conjonctivaux.
- L'arrêt du dupilumab en raison de la conjonctivite secondaire est rare.

D'autres atteintes oculaires sont à noter. Ainsi, l'altération du film lacrymal des patients, dont les manifestations seront celles d'une sécheresse oculaire malgré les larmoiements fréquents, est habituelle. La prévalence de la cataracte sous-capsulaire antérieure est relevée, qu'elle soit associée ou non à une cataracte sous-capsulaire postérieure iatrogène liée à l'utilisation régulière des corticoïdes. Enfin, en raison des frottements oculaires multiples et des micro-traumatismes de la base du vitré qu'ils induisent, les décollements de rétine seront également plus fréquents chez les patients souffrant de kératoconjunctivite du sujet atopique.

Traitements de la DA et iatrogénie oculaire

1. Les corticoïdes [5, 6]

Souvent utilisés dans les atteintes dermatologiques de la dermatite atopique, en particulier pour les eczémas des paupières, les corticoïdes sont la principale cause de complications iatrogènes oculaires. Le risque de survenue de ces effets secondaires existe quelle que soit la voie d'admission (avec cependant un risque plus élevé en cas d'utilisation topique). Il augmentera avec le pouvoir glucocorticoïde de la molécule.

De même, le terrain joue un rôle important dans l'apparition des phénomènes iatrogènes. La cataracte en est probablement le plus connu. Son risque d'apparition est d'environ 10 à 15 %. Son délai d'apparition et sa rapidité d'évolutivité sont variables mais semblent directement liés à un phénomène de dose cumulée et de durée d'application. Tous les corticoïdes peuvent en provoquer l'apparition. L'opacité est observée classiquement en sous-capsulaire postérieure mais d'autres formes peuvent être relevées. La progression de l'opacification est lente et cesse habituellement à l'arrêt de la corticothérapie. Il est à noter que cette opacité peut apparaître à distance de l'utilisation de la corticothérapie. En raison de la baisse d'acuité visuelle importante qu'entraîne la localisation de l'opacification du cristallin, une prise en charge chirurgicale sera souvent nécessaire. Le pronostic visuel post-chirurgical de ces cataractes est bon à la condition qu'il ne soit pas associé à une hypertension oculaire (autres effets secondaires des corticoïdes).

Tout comme pour la cataracte, l'élévation de la pression intraoculaire peut être observée quel que soit le mode d'admission d'une corticothérapie. L'application topique reste cependant l'une des voies d'admission les plus responsables de complications en raison des fortes concentrations de principes

actifs observées. Cette montée de pression intraoculaire est liée à une résistance à l'évacuation de l'humeur aqueuse par des modifications mécaniques de la microstructure trabéculaire, par la facilitation de dépôts de matériel extracellulaire au niveau de ce trabéculum, par une inhibition des protéases et de la phagocytose des cellules du trabéculum. Le délai d'apparition de cette montée pressinnelle varie selon plusieurs facteurs dont la puissance et le dosage du corticoïde, la fréquence et la voie d'admission, la demi-vie du produit et sa vitesse de métabolisation, et l'existence ou non de pathologies oculaires concomitantes. Sa survenue est classiquement observée dans les 10 à 20 jours suivant le début du traitement mais peut apparaître beaucoup plus tardivement. Les valeurs pressinnelles peuvent être hautes, avec une atteinte possible du nerf optique conduisant à l'apparition d'un glaucome cortisonique.

Lors de l'utilisation d'une corticothérapie, 5 % de la population présenteraient des élévations de pression intraoculaire. Il est à noter que plusieurs facteurs de risque sont à connaître si l'on veut éviter cette iatrogénie. Ainsi, les patients souffrant de glaucome primitif à angle ouvert, les personnes âgées et les enfants, les sujets mélanodermes, les patients souffrant de connectivites ou de diabète de type I et, enfin, les myopes forts sont davantage exposés à la survenue de cette complication. En cas d'apparition, l'arrêt des corticoïdes va s'imposer, permettant dans la grande majorité des cas de rétablir une pression intraoculaire acceptable. Cependant, plusieurs patients vont garder une élévation pressinnelle devant conduire à la mise en place d'un traitement médical hypotonisant voire, dans de rares cas, à la réalisation d'une chirurgie du glaucome.

Les infections bactériennes virales et fongiques font également partie des effets iatrogènes de l'utilisation d'une corticothérapie. Le but de cette dernière étant de diminuer la réponse immunitaire locale, il est facile de comprendre que de telles

complications puissent apparaître. Pour les sujets souffrant de DA, la prévalence des affections herpétiques est supérieure à celle de la population générale. La corticothérapie, locale en particulier, est un facteur supplémentaire de réactivation virale. Ainsi, tout patient présentant un œil rouge devra être référencé à un ophtalmologiste avant qu'une corticothérapie soit mise en place ou si cette rougeur survient sous corticoïdes.

Pour finir, l'usage d'une corticothérapie peut également être responsable de complications chorioretiniennes. Celles-ci s'observent plutôt lors de l'utilisation de corticoïdes par voie systémique. L'anomalie la plus fréquente est l'apparition d'une chorioretinite séreuse centrale correspondant à un décollement séreux rétinien maculaire secondaire à des points de fuite de l'épithélium pigmentaire. Elle survient habituellement chez les sujets jeunes de sexe masculin et va avoir pour effet d'entraîner une baisse d'acuité visuelle et des métamorphopsies (déformations des images) le plus souvent unilatérales. Les hypothèses pathogéniques sont nombreuses sur l'accumulation du fluide sous-rétinien et cette complication reste rare mais doit être connue.

2. Dupilumab et œil [7-11]

En raison du nombre relativement important de patients ne répondant pas au traitement conventionnel de la DA, les biothérapies comme le dupilumab ont été mises sur le marché. Par son action anti-interleukine, cette biothérapie a montré une efficacité dans le traitement des sinusites chroniques, des asthmes sévères, de la polyposse chronique et de la DA. Dans les études de phase II puis III et dans les études de vraie vie, des effets indésirables ophtalmologiques à type de conjonctivite ont été rapportés de façon plus importante dans les groupes de DA recevant le dupilumab par rapport au placebo. Ces manifestations oculaires ont été rapportées dans les différentes études rétrospectives de vraie vie entre 11 et 38 %.

Plusieurs hypothèses ont été évoquées, allant de la colonisation palpébrale par le *Demodex*, en passant par la raréfaction des cellules caliciformes et de la sécrétion de mucus permettant l'accroche lacrymale, par des modifications du niveau des IgE et des chimiokines, par l'augmentation de l'activité de ligand spécifique comme l'OX40, par l'augmentation du taux sanguin des polynucléaires jusqu'à l'implication des récepteurs IL4 de la conjonctive humaine dont l'inhibition pourrait réactiver certaines voies de l'inflammation.

Ces conjonctivites ont tendance à apparaître de façon plus marquée chez les patients aux antécédents de manifestations oculaires (conjonctivite ou kératoconjonctivite). Elles apparaissent classiquement dans les 4 premiers mois de prise. Elles vont prendre des formes évoquant la réactivation de manifestations atopiques (**fig. 7**). Elles peuvent être de localisation conjonctivale ou limbique. Elles peuvent également présenter un tableau de rougeur conjonctivale

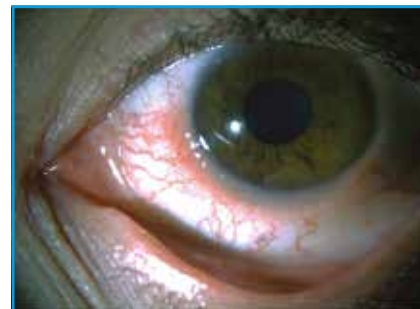


Fig. 7 : Réactivation d'une atteinte limbique de kératoconjonctivite atopique après injection de dupilumab.



Fig. 8 : Conjonctivite "simple" post-injection de dupilumab.

diffuse avec présence de follicules et papille simple sans atteinte cornéenne (**fig. 8**). En l'absence d'antécédents de conjunctivite chez les patients mis sous dupilumab, leur prévention passe par la prescription de larmes artificielles sans conservateur. En cas d'antécédent de manifestations oculaires associées à la DA, une consultation auprès d'un ophtalmologiste est préférable. Ces conjunctivites répondent habituellement aux traitements "immunomodulateurs" conjonctivaux comme les corticoïdes et la ciclosporine en collyre ou, en cas d'eczéma des paupières associé, à l'application de tacrolimus. Ces manifestations oculaires ne conduisent qu'exceptionnellement à l'arrêt du dupilumab.

■ Conclusion

La DA a permis de prendre conscience de l'association œil et peau. Cette intrication n'est pas limitée à cette maladie rare mais elle est fréquemment présente dans de nombreuses affections cutanées. Ce lien entre les deux organes doit conduire à davantage de collaboration entre les deux disciplines afin d'offrir une meilleure prise en charge à nos patients communs.

BIBLIOGRAPHIE

1. DOAN S, BREMOND-GIGNAC D, CASTELAIN M *et al.* Dysfonctionnements meibomiens et blépharites. In: PISELLA PJ, BAUDOUIN C, HOANG-XUAN T Eds. *Surface oculaire*. Rapport SFO 2015 ; Elsevier: 213-228.
2. CHIAMBARETTA F, LAZREG S. Kératoconjunctivite atopique. In: PISELLA PJ, BAUDOUIN C, HOANG-XUAN T Eds. *Surface oculaire*. Rapport SFO 2015 ; Elsevier: 253-258.
3. IMBERT P, LONGUEVILLE E. Ectropion. *Chirurgie du regard*. Elsevier, 2016:97-110.
4. BERNARD JA, RITLENG P, DUCASSE A *et al.* Physiologie de l'excrétion des larmes : les voies lacrymales. *EMC ophtalmo*, 2008 [21-020-B-10].
5. LEBRETON O, WEBER M. Complications ophtalmologiques des corticoïdes systémiques. *Rev Med Int*, 2011;32:506-512.
6. ABITBOL O, LACHKAR Y. Traitement corticoïdes et glaucome. *Réalités Ophtalmologiques*, 2011;187:29-32.
7. SCHMUTZ JL. Risk of conjunctivitis associated with dupilumab (Dupixent®). *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:556-558.
8. UTINE CA, LI G, ASBELL P, PFLUGFELDER S *et al.* Ocular surface disease associated with dupilumab treatment for atopic diseases. *Ocul Surf*, 2021;19:151-156.
9. AKINLADE B, GUTTMAN-YASSKY E, DE BRUIN-WELLER M *et al.* Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*, 2019;181:459-473.
10. AGNIHOTRI G, SHI K, LIO PA. A Clinician's Guide to the Recognition and Management of Dupilumab-Associated Conjunctivitis. *Drugs RD*, 2019;19:311-318.
11. WOLLENBERG A, ARIENS L, THURAU S *et al.* Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018;6:1778-1780.e1.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.