Revues générales

Biothérapies et conjonctivites allergiques

RÉSUMÉ : Les biothérapies représentent un vaste groupe de traitements ciblés de plus en plus utilisés en ophtalmologie. Elles ont des indications dans le cadre des allergies oculaires sévères telles que les kératoconjonctivites vernales (KCV) et les kératoconjonctivites atopiques (KCA) afin d'éviter l'installation d'une corticodépendance et les complications qui en découlent. Ces traitements sont utilisés en l'absence d'AMM, à l'exception de la ciclosporine collyre, et requièrent fréquemment la collaboration avec d'autres spécialistes.
Prescrites de manière locale ou par voie générale, les biothérapies sont généralement bien tolérées et comportent globalement peu d'effets secondaires. Cependant, il faut rester vigilant devant le risque relativement fréquent de conjonctivites induites par le dupilumab.
Les biothérapies représentent de nouvelles armes thérapeutiques prometteuses, avec probablement des nouveautés dans les années à venir.

B. GARNOTEL, B. MORTEMOUSQUE
Cabinet d'ophtalmologie Foch, BORDEAUX.

Introduction aux biothérapies [1]

Les biothérapies représentent un vaste groupe de traitements issus de l'utilisation d'organismes vivants ou d'animaux modifiés. En pratique, lorsque l'on évoque les biothérapies, on désigne essentiellement les médicaments issus des biotechnologies et donc l'utilisation thérapeutique de substances d'origine biologique, moléculaire (ADN, protéines dont anticorps) ou cellulaire. Le mode de production des biothérapies est complexe et coûteux, leur principe d'action est ciblé.

Ces traitements ont bouleversé la prise en charge de pathologies oculaires inflammatoires sévères résistantes aux traitements conventionnels, parmi lesquelles certaines formes de conjonctivites allergiques. En allergo-ophtalmologie, ils sont utilisés en l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM), à l'exception de la ciclosporine collyre. C'est la raison pour laquelle il s'avère essentiel de collaborer avec d'autres spécialistes (allergologues, dermatologues, pédiatres…) afin de discuter et de valider les indications de traitement.

Les différentes formes de conjonctivites allergiques [2-3]

Les phénomènes oculaires allergiques sont très fréquents au sein de la population. Ils touchent toutes les tranches d'âge mais de préférence les enfants et les sujets jeunes (incidence d'allergies oculaires très variable, oscillant entre 24 et 42 % chez l'adolescent).

L'appellation "conjonctivite allergique" n'est pas constituée d'une simple entité clinique mais regroupe des formes de conjonctivites aux mécanismes, évolutions, pronostics et traitements très différents.

Il existe d'une part des conjonctivites plutôt bénignes, d'autre part des formes sévères.

Revues générales

1. Conjonctivites plutôt bénignes

Les conjonctivites saisonnières, perannuelles et giganto-papillaires répondent à des traitements de première intention (lavages oculaires, anti-H1, antidégranulants mastocytaires, désensibilisation…)

2. Formes sévères

Les kératoconjonctivites atopiques et les kératoconjonctivites vernales sont fréquemment résistantes aux traitements de première intention et corticodépendantes. Diverses biothérapies permettent alors une épargne cortisonique.

>>> La kératoconjonctivite vernale (KCV) est une forme rare d'allergie oculaire survenant principalement chez l'enfant, avec une prédominance masculine, dans les pays à climat chaud. Il s'agit d'une pathologie lourde, déscolarisante et affectant la qualité de vie de l'enfant. Elle se traduit par une inflammation chronique de la surface oculaire associée à des exacerbations saisonnières au printemps et en été (forte association entre l'exposition solaire et la survenue des crises).

Les signes caractéristiques sont une injection conjonctivale, des papilles géantes principalement sur la conjonctive tarsale supérieure (aspect de pavé), des infiltrats gélatineux limbiques (points de Horner-Trantas) et des signes variables d'atteinte cornéenne.

L'examen clinique permet de déterminer s'il s'agit d'une forme tarsale, limbique ou mixte. L'atteinte cornéenne doit être recherchée car elle fait toute la gravité de la maladie. Elle est la conséquence de la libération par une conjonctive pathologique de nombreux médiateurs de l'inflammation qui se retrouvent en concentration importante à la surface de l'épithélium cornéen et peuvent provoquer la survenue d'ulcères puis de plaques.

>>> La kératoconjonctivite atopique (KCA) est également une maladie allergique chronique rare (moins de 1 % des patients souffrant d'allergie oculaire) de la cornée et de la conjonctive. Il s'agit de formes sévères pouvant mettre en jeu le pronostic visuel, le plus souvent associées à une dermatite atopique (DA). La KCA touche en moyenne 25 à 40 % des patients souffrant de DA.

Bien que plus fréquente chez l'adulte jeune de sexe masculin, elle peut survenir dans tous les groupes d'âge, notamment chez l'enfant. Elle se caractérise par de fortes démangeaisons, une sensation de brûlure, une injection conjonctivale, une photophobie, un épaississement palpébral avec des cas graves provoquant une ulcération de la cornée, une fibrose conjonctivale voire des symblépharons pouvant entraîner la cécité.

Rôle des corticoïdes et indications de biothérapie [4]

Certains patients atteints des pathologies ophtalmologiques allergiques sévères et potentiellement cécitantes précédemment citées ne répondent pas aux traitements classiques. Il convient pour ces patients d'éviter les cures de corticoïdes locaux à répétition qui sont la principale cause de complications iatrogènes oculaires.

La cataracte peut être provoquée par tous les corticoïdes. Son risque d'apparition est d'environ 10 à 15 %. Son délai d'apparition varie selon la dose cumulée et la durée d'application. Typiquement sous-capsulaire postérieure, elle peut également apparaître à distance de la corticothérapie et requiert une prise en charge chirurgicale.

L'élévation de la pression intraoculaire (PIO) est l'autre complication redoutée avec l'usage des corticoïdes, et ce d'autant plus avec l'application topique qui est une des principales voies d'admission responsables de ces complications pressionnelles en raison des fortes concentrations de principe actif localement délivrées. Ces hausses pressionnelles sont liées à une modification de la maille trabéculaire (dépôts de matériel extracellulaire et inhibition de la phagocytose des cellules trabéculaires) et surviennent typiquement 10 à 20 jours après l'initiation de la corticothérapie. Ces variations pressionnelles peuvent être importantes et être responsables à terme de l'apparition d'un glaucome cortico-induit.

L'usage répété de corticoïdes fait également le lit d'infections bactériennes, virales et fongiques en diminuant la réponse immunitaire locale.

Par ailleurs, des complications choriorétiniennes à type de choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) sont couramment associées à l'usage répété des corticoïdes, notamment chez des sujets jeunes de sexe masculin qui sont plus fréquemment associés aux manifestations oculaires allergiques sévères.

Les biothérapies mises sur le marché trouvent leurs indications chez un nombre relativement important de patients ne répondant pas aux traitements conventionnels et chez lesquels on souhaite éviter les phénomènes iatrogènes potentiellement cécitants liés à une corticodépendance.

Ces dernières années, un nombre croissant de biothérapies a été étudié à travers de nombreuses publications. En pratique, elles peuvent être prescrites soit de manière locale, soit par voie générale.

Les biothérapies locales

1. La ciclosporine [5-7]

En collyre, la ciclosporine reste le traitement de référence dans ces formes de conjonctivites allergiques corticodépendantes et corticorésistantes. Il s'agit d'un inhibiteur de la calcineurine qui agit spécifiquement sur les lymphocytes T en inhibant principalement la transcription

d'interleukine 2 (IL2), mais aussi d'IL3 et de TNFα. Elle supprime ainsi les coopérations cellulaires médiées par les lymphocytes T.

La ciclosporine topique induit une immunodépression locale, sans effet systémique, ce qui permet le contrôle de l'inflammation de la KCV et de la KCA dans bon nombre de cas. Elle inhibe en outre la libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles en diminuant la production de l'IL5 ; elle réduit ainsi le recrutement des éosinophiles et protège la surface oculaire.

La ciclosporine est aussi fréquemment utilisée dans d'autres pathologies inflammatoires oculaires (syndrome sec, rejet, kératoconjonctivite…).

Elle présente globalement une bonne tolérance avec tout de même quelques effets indésirables plutôt bénins (irritation, larmoiement, hyperémie oculaire, érythème palpébral) et de rares contre-indications (hypersensibilité, tumeurs oculaires/périoculaires malignes ou lésions précancéreuses, infection oculaire/périoculaire active ou suspectée).

Il existe des formes commerciales :

- Verkazia 0,1 % : émulsion cationique en unidoses, sans conservateur. Il s'agit de la première spécialité de ciclosporine en collyre disposant d'une AMM depuis 2020 pour traiter les KCV sévères chez les enfants et les adolescents. Utilisable dès 4 ans jusqu'à 18 ans maximum, en traitement d'attaque à raison de 4 gouttes par jour au moins 6 semaines, puis 2 gouttes par jour au long cours, elle est délivrable dans toutes les pharmacies et remboursée à 65 %.

- Ikervis : il s'agit d'une émulsion commerciale à 0,1 % initialement destinée à la sécheresse oculaire, hors AMM, en unidoses, non remboursée depuis 2021.

- Il existe également des formes produites par certaines pharmacies hospitalières à partir de ciclosporine orale ou intraveineuse diluée, obtenues à l'aide d'huile de ricin (Paris) ou par procédé physique (Clermont-Ferrand) avec des concentrations variant de 0,05 à 2 %.

POINTS **FORTS**

- Vaste groupe de traitements ciblés et novateurs, avec un usage de plus en plus courant en ophtalmologie.
- Alternative dans le cadre des allergies oculaires sévères (KCV, KCA) résistantes aux traitements de première intention.
- Ils évitent l'installation d'une corticodépendance et les complications qui en découlent (glaucome, cataracte…).
- Usage hors AMM nécessitant une étroite collaboration avec d'autres spécialistes, à l'exception de la ciclosporine collyre.
- Risque relativement fréquent de conjonctivites induites par le dupilumab.

De nombreuses études, avec des cohortes variables, ont mis en évidence une réelle efficacité de cet immunosuppresseur local dans les allergies oculaires sévères. Mais dans des formes d'extrêmes résistances de KCV et de KCA, la ciclosporine collyre peut tout de même s'avérer insuffisante.

2. Tacrolimus [8-10]

Le tacrolimus appartient également à la famille des inhibiteurs de la calcineurine, mais avec une puissance supérieure. Il est utilisé par voie générale en prévention du rejet des greffes et en application cutanée pour la dermatite atopique.

Deux formes présentent un intérêt en ophtalmologie :

- Tacrolimus 0,1 % collyre : soumis à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative dans la kératoconjonctivite vernale corticodépendante et résistante à la ciclosporine. La posologie est de 1 goutte dans chaque œil affecté 2 fois par jour. Dans une méta-analyse étudiant l'utilisation du tacrolimus dans la kératoconjonctivite vernale, tous les articles ont mis en évidence une efficacité significative de l'immunosuppresseur topique avec l'importance capitale de l'épargne cortisonique.

- Tacrolimus pommade cutanée 0,03 % et 0,1 % : traitement de la dermatite atopique de l'enfant et de l'adulte en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements tels que les dermocorticoïdes. La posologie est de 2 applications par jour en traitement d'attaque, puis 1 application 2 fois par semaine en entretien. Ce médicament ne doit jamais être utilisé au long cours en continu. Sa prescription est restreinte, il s'agit d'un médicament d'exception, obligatoirement prescrit par un médecin spécialiste en dermatologie ou en pédiatrie. En cas d'eczéma palpébral sévère corticodépendant, le tacrolimus en pommade cutanée est très efficace sur l'eczéma mais aussi sur l'atteinte oculaire.

Une étude comparative ciclosporine topique 2 % *versus* tacrolimus pommade 0,03 % chez des enfants atteints de KCV réfractaire rapporte une diminution plus importante des symptômes et des signes inflammatoires oculaires dans le groupe tacrolimus 0,03 % pommade oculaire *versus* ciclosporine 2 % collyre.

Revues générales

Doté d'effets plus puissants que la ciclosporine, le tacrolimus a son intérêt dans la KCV réfractaire mais surtout dans la KCA puisqu'il agit sur l'eczéma palpébral. Généralement bien toléré, il comporte tout de même quelques effets secondaires : irritation ou éruption cutanée, sensation de brûlure, rougeur, démangeaisons, sensibilité accrue au chaud et au froid.

Les biothérapies systémiques

Aucune n'a d'AMM dans le traitement des allergies oculaires même sévères, mais elles sont tout de même de plus en plus utilisées en pratique clinique.

1. L'omalizumab [11-14]

Il s'agit d'anticorps monoclonaux humanisés anti-IgE. Ceux-ci se lient au domaine du C3 des IgE circulants puis forment un complexe immun inactif dans le plasma qui est éliminé. Ce traitement permet de réduire jusqu'à 99 % des IgE libres.

L'omalizumab s'oppose ainsi à l'activation des mastocytes, des basophiles, des cellules présentatrices d'antigènes, ce qui limite la libération de médiateurs inflammatoires et l'infiltration tissulaire par les éosinophiles. Il bénéficie d'une AMM en France depuis 2005 pour l'asthme persistant sévère d'origine allergique, puis secondairement en traitement additionnel de l'urticaire chronique spontanée et de la polypose naso-sinusienne réfractaires aux traitements habituels. Il s'administre par voie sous-cutanée toutes les 2 à 4 semaines avec un dosage adapté au poids et au taux d'IgE total.

De nombreuses études ont mis en évidence l'efficacité de l'omalizumab chez les patients atteints de KCV résistante aux thérapeutiques conventionnelles. La prescription est hospitalière et réservée aux pneumologues, pédiatres, dermatologues, internistes et allergologues hors AMM pour la KCV.

Pour certaines KCV, ce traitement peut s'avérer insuffisant (car le mécanisme prédominant peut être non IgE médié) voire même inducteur d'effets secondaires non négligeables (céphalées, douleurs abdominales et articulaires, fièvre, thrombopénie). L'omalizumab fait donc figure d'alternative de dernier recours en cas de KCV sévère et résistante, administré à titre exceptionnel hors AMM, notamment en cas de pathologie asthmatique sévère associée.

2. Le dupilumab [15-17]

Il s'agit d'anticorps monoclonaux inhibant la signalisation de l'IL4 et de l'IL13 (cytokines majeures de l'inflammation Th2). Le dupilumab est utilisé pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère mais aussi dans certains asthmes ou polyposes naso-sinusiennes sévères. Il s'administre par voie sous-cutanée, avec 2 injections initiales puis 1 injection toutes les 2 semaines à partir de 6 ans.

Quelques articles révèlent une efficacité du dupilumab chez les patients atteints de KCA associée à la dermatite atopique.

La prescription initiale en tant que médicament d'exception est hospitalière, réservée aux spécialistes en dermatologie, pneumologie, pédiatrie ou médecine interne. Les principaux événements indésirables sont des rhinopharyngites, des réactions au site d'injection, des infections herpétiques et une hyperéosinophilie transitoire.

Un effet secondaire concerne cependant plus particulièrement les ophtalmologistes puisqu'il s'agit de conjonctivites induites par le dupilumab ± associées à une kératite et une blépharite (***fig. 1 et 2***). Ces manifestations oculaires concerneraient tout de même 11 à 38 % des patients selon différentes études rétrospectives de vraie vie et seraient plus marquées chez les patients aux antécédents de conjonctivite. Elles sont observées chez les patients traités avec le dupilumab pour une DA, mais pas pour un asthme ni une polypose naso-sinusienne. Elles apparaissent classiquement dans les 4 premiers mois, faisant évoquer à tort une réactivation atopique. Elles peuvent être de localisation conjonctivale ou limbique.

Les facteurs influençant le risque de conjonctivite seraient la sévérité de la maladie, la préexistence d'une conjonctivite et de faibles concentrations de dupilumab. Heureusement, elles répondent habituellement aux corticoïdes, à la ciclosporine collyre voire au tacrolimus en cas d'eczéma palpébral associé, ce qui rend l'arrêt du dupilumab exceptionnel dans ces cas.

L'association de la dermatite atopique et du dupilumab avec des manifestations ophtalmologiques potentiellement graves souligne l'importance du rôle de l'ophtalmologiste chez ces patients.

3. La ciclosporine [18]

Il s'agit de la ciclosporine utilisée cette fois par voie orale ou injectable. Ses

Fig. 1 : Conjonctivite induite par le dupilumab.

Fig. 2 : Blépharo-conjonctivite induite par le dupilumab.

indications habituelles sont la prévention du rejet de greffe, certaines uvéites non infectieuses sévères (menaçant la vision, en cas d'échec de la corticothérapie), le syndrome néphrotique, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis… Elle peut également être utilisée pour les kérato-conjonctivites atopiques sévères associées à l'eczéma.

Son usage par voie systémique présente cependant beaucoup plus d'effets indésirables et de contre-indications, nécessitant entre autres un contrôle rapproché de la fonction rénale, hépatique et de la pression artérielle.

Du fait du risque accru de survenue de cancer cutané, il est fortement déconseillé aux patients traités de s'exposer de façon prolongée au soleil sans protection.

Une attention particulière doit être portée chez les patients atopiques au risque d'infections herpétiques sous immunosuppresseurs qui peuvent s'avérer particulièrement sévères.

4. Des nouveautés à venir ? [19]

L'interleukine 5 (IL5) est la principale cytokine impliquée dans la prolifération, la maturation, l'activation et la survie des éosinophiles, qui provoquent une inflammation des voies respiratoires et sont une caractéristique classique de l'asthme.

Dix ans après l'enregistrement de l'anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab) dans l'asthme allergique sévère persistant, les anticorps monoclonaux anti-IL5 (mépolizumab, reslizumab ou benralizumab) offriraient une nouvelle option thérapeutique prometteuse aux patients atteints d'asthme éosinophilique sévère non contrôlé. Les études n'ont pas signalé de problèmes d'innocuité ni aucun excès d'événements indésirables graves avec ces traitements. Des recherches supplémentaires sont encore nécessaires pour évaluer de nombreux paramètres et pour comparer les traitements anti-IL5 entre eux.

Étant donné le rôle des éosinophiles et l'impact de l'omalizumab dans les allergies oculaires graves, ces traitements pourraient-ils représenter une nouvelle piste prometteuse ? Des travaux dans les années à venir permettront peut-être de répondre à cette question…

Conclusion

Les biothérapies représentent donc de nouvelles armes thérapeutiques, pleines d'avenir pour les pathologies ophtalmologiques inflammatoires. Dans le cadre des conjonctivites allergiques, leur intérêt est important dans le traitement des kératoconjonctivites atopiques et vernales car elles permettent, avec peu d'effets secondaires, une épargne cortisonique limitant les complications cortico-induites (cataracte, glaucome…). Prudence cependant chez les patients sous dupilumab avec le risque de conjonctivites induites par le traitement !

BIBLIOGRAPHIE

1. Tout savoir sur les biothérapies [Internet]. [cited 2022 Oct 18]. Available from: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/biotherapies/tout-savoir-sur-les-biotherapies
2. Chiambaretta F, Lazreg S. *Kérato-conjonctivite vernale*. In: Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T Eds. Surface oculaire. Rapport SFO 2015. Elsevier, 247-252.
3. Chiambaretta F, Lazreg S. *Kérato-conjonctivite atopique*. In: Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T Eds. Surface oculaire. Rapport SFO 2015. Elsevier, 253-258.
4. Lebreton O, Weber M. Complications ophtalmologiques des corticoïdes systémiques. *Rev Med Int*, 2011;32:506-512.
5. Leonardi A, Doan S, Amrane M *et al.*; VEKTIS Study Group. A Randomized, Controlled Trial of Cyclosporine A Cationic Emulsion in Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis: The VEKTIS Study. *Ophthalmology*, 2019;126:671-681.
6. Pucci N, Caputo R, Mori F *et al.* Long-term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2010;23:865-71.
7. Kératoconjonctivite vernale de l'enfant : VERKAZIA, premier collyre à base de ciclosporine [Internet]. VIDAL. [cited 2022 Oct 2]. Available from: https://www.vidal.fr/actualites/26007-keratoconjonctivite-vernale-de-l-enfant-verkazia-premier-collyre-a-base-de-ciclosporine.html
8. 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.
9. Heikal MA, Soliman TT, Abousaif WS *et al.* A comparative study between ciclosporine A eye drop (2%) and tacrolimus eye ointment (0.03%) in management of children with refractory vernal keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022;260:353-361.
10. TALYMUS 1 mg/ml, collyre en suspension - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2022 Oct 4]. Available from: https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/TALYMUS-1-mg-ml-collyre-en-suspension
11. Heffler E, Picardi G, Liuzzo MT *et al.* Omalizumab treatment of vernal keratoconjunctivitis. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:461-463.
12. Doan S, Amat F, Gabison E *et al.* Omalizumab in severe refractory vernal keratoconjunctivitis in children: case series and review of the literature. *Ophthalmol Ther*, 2017;6:195-206.
13. Simpson RS, Lee JK. Omalizumab as single-dose therapy for vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019;122:119-120.
14. Callet M, Stolowy N, Zanin E *et al.* Interêt de l'omalizumab dans le traitement de la kérato-conjonctivite vernale sévère. Quand une kérato-conjonctivite vernale résiste aux traitements classiques. *J Fr Ophtalmol*, 2018;41:e499-e500.
15. Fukuda K, Ebihara N, Kishimoto T *et al.* Amelioration of conjunctival giant papillae by dupilumab in patients with atopic keratoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:1152-1155.

16. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M *et al.* Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*, 2019;181:459-473.
17. Doan S, Arnould L, Febvay C *et al.* Blépharo-conjonctivites sous dupilumab : recommandations du groupe CEDRE. Dermatite atopique, conjonctivites et dupilumab : quelle prise en charge ? *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:277-287.
18. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2022 Oct 19]. Available from: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0197414.htm
19. Farne HA, Wilson A, Milan S *et al.* Anti-IL-5 therapies for asthma. Cochrane Airways Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2022 Jul 12 [cited 2022 Oct 18];2022(7). Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010834.pub4

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