

## LE DOSSIER

### Œil et peau

# Thérapeutique en pathologie oculo-cutanée

**RÉSUMÉ :** Les manifestations ophtalmologiques des pathologies cutanées concernent surtout le segment antérieur de l'œil. La paupière a un revêtement cutané d'où le risque d'eczéma allergique, de dermatite atopique, de psoriasis...

Les conséquences sur la fonction visuelle de certaines pathologies dermatologiques courantes peuvent être majeures. La dermatite atopique, la rosacée ont des complications oculaires.

L'examen clinique spécialisé par l'ophtalmologiste devra donc être répété si nécessaire, pour guider la prise en charge thérapeutique.



→ J.-L. MICHEL  
Cabinet de Dermatologie,  
SAINT-ETIENNE.

La région orbitaire est limitée en haut par le sourcil, latéralement par la tempe et la région latéro-nasale et en bas par la joue [1]. L'épaisseur cutanée palpébrale supérieure s'établit entre 1 et 1,5 mm. La paupière inférieure est un peu plus épaisse. Les traitements vont rapidement être irritants dans cette zone par rapport au reste du revêtement cutané. De nombreuses molécules sont utilisées en ophtalmologie et en dermatologie. La brimonidine (Alphagan) 0,2 % est un traitement du glaucome. Ce collyre à 2 mg/mL date de 1998. C'est un agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques. Lors de son écoulement sur la peau couperosique, on s'est rendu compte qu'il réduit l'érythème par une vasoconstriction cutanée directe. De là est né le Mirvaso à 3 mg/g. Ainsi, le tacrolimus, le timolol et d'autres molécules sont partagées par les deux spécialités.

### Maladies infectieuses

#### 1. *Phthiriasis palpebrarum* : pédiculose ciliaire (fig. 1) :

On peut couper les cils après avoir enduit les ciseaux de pommade pour



FIG. 1: *Phthiriasis palpebrarum* : pédiculose ciliaire chez une enfant de 3 ans (coll. Dr J.-L. Perrot).

engluer les parasites. Les pommades à l'oxyde de mercure ont une indication. Il faut en appliquer largement sur les cils, ce qui étouffe les adultes. Les applications se font matin et soir pendant 3 semaines d'emblée en raison du cycle parasitaire. L'ivermectine *per os* peut constituer une alternative pour la pédiculose ciliaire en cas de résistance aux traitements conventionnels à la dose de 200 mg/kg/j 2 cures à 15 jours d'intervalle. La pilocarpine hydrochloride en gel à 4 % est un antiglaucomeux qui a une action sur les lentes et les adultes, à raison de 4 applications par jour pendant 7 jours. Elle a un effet cholinergique direct, causant la paralysie des poux ou une action pédiculicide. Elle peut entraîner une gêne liée au myosis. De ce fait, elle ne doit être utilisée chez les myopes

qu'après avoir vérifié l'état de la périphérie rétinienne (peut entraîner un décollement de la rétine).

### 2. *Demodex folliculorum*

Le traitement fait appel aux cyclines orales et locales, associé à des antiparasitaires. Le traitement par les pommades ophtalmiques à l'oxyde mercurique jaune 1 % (Ophtergine 1 % un grain de riz, 1 à 3 fois par jour) s'associe à l'élimination des manchons ciliaires par une toilette matinale. Localement, on peut aussi proposer la crème Eurax à base de crotamiton une application 2 à 3 fois par jour. Le traitement est habituellement limité à 7 jours. Par voie générale, on a le choix entre l'ivermectine orale à raison de 200 mg/kg en une seule prise, à refaire en cas de persistance des symptômes ; ou le métronidazole oral 1 g/j pendant 15 jours, ensuite 500 mg puis 250 mg pour une durée totale de 3 mois.

### 3. Mycose (fig. 2)

Le ciclopirox olamine crème à 1 % peut être utilisé sur les paupières (AMM pour la dermatite séborrhéique), mais on doit éviter le contact avec les yeux. Le kétoconazole crème à 2 % a été testé dans les blépharites de la dermatite séborrhéique avec une bonne tolérance.

Les *molluscum contagiosum* palpébraux sont de régression spontanée systématique (fig. 3). Sinon, les localisations palpébrales peuvent être traitées par laser à colorant pulsé sous protection oculaire



FIG. 2 : Blépharite mycosique à *Microsporum canis* chez un enfant de 4 ans.



FIG. 3 : *Molluscum contagiosum* palpébral (pas de perte des cils, contrairement aux carcinomes, et survenue chez un enfant avec conjonctivite inflammatoire).



FIG. 4 : Papillome conjonctival du canthus interne.

par coques métalliques. Les papillomes conjonctivaux sont surveillés par photographie tous les 3-4 mois (fig. 4). Leur régression survient en 2-3 ans. L'excision est proposée en cas de lésion proche des voies lacrymales.

### 4. Rosacée oculaire (fig. 5 et 6) [2]

#### ● Conseils hygiéno-diététiques

Sur le plan oculaire, on propose des soins d'hygiène palpébrale journalier dès le début des cyclines et à poursuivre à vie en entretien pour conserver l'amélioration. Au départ, on applique un coton Demak'Up avec de l'eau tiède, à laisser 10 minutes sur les paupières tous les soirs. L'eau doit être tiède pour faire fondre et ramollir les sécrétions lipidiques, mais pas brûlante pour ne pas majorer l'inflammation oculaire. Puis on effectue un massage palpébral de l'extérieure vers l'intérieur, du bas en haut pour la paupière inférieure et de haut en bas pour la paupière supérieure.



FIG. 5 : A. Blépharoconjonctivite bilatérale : rosacée oculaire chez une enfant de 6 ans avant traitement. B. Rosacée oculaire chez une enfant de 6 ans après traitement.



FIG. 6 : A. Blépharoconjonctivite bilatérale : rosacée oculaire granulomateuse chez une femme de 60 ans avant traitement. B. Guérison en deux poussées, même patiente 10 ans plus tard.

## LE DOSSIER

# Œil et peau

On rince au sérum physiologique unidose, et on termine en appliquant des larmes artificielles sans conservateurs. De nos jours, on préfère les larmes à base de carboxyméthylcellulose de sodium, enrichies en glycérine, car elles miment la stabilité du film lacrymal. Optive est une solution de confort lubrifiante et osmoprotectrice appliquée 1 ou 2 gouttes dans chaque œil 1 fois/jour (son conservateur Purite se dissout en composants naturels des larmes de l'œil).

### ● **Traitements généraux**

L'avantage du traitement oral est d'agir en même temps sur la composante cutanée et oculaire de la rosacée. En revanche, les effets secondaires seront plus fréquents qu'avec les soins locaux.

>>> **Les tétracyclines** de seconde génération agissent par leur action anti-inflammatoire, anti-enzymatique, anti-métalloprotéinase, anticollagénase, antiangiogène et antichimiotactique des polynucléaires neutrophiles, et pas seulement par la bactéricidie. C'est le traitement oral de référence (Tolexine, Doxylis, Granudoxy sont les trois doxycyclines à avoir l'AMM dans cette indication depuis 1998). La doxycycline (100 mg/j) est administrée pendant 6 à 12 semaines. Sous traitement, une amélioration survient en 1 à 3 semaines. La dose est ensuite réduite à 50 mg/j puis diminuée progressivement : 1 jour sur 2, puis 1 fois par semaine et arrêt. S'il n'y a pas d'amélioration au bout d'un mois, il est possible de doubler la dose. Passer ce délai, l'absence d'amélioration doit remettre en cause le diagnostic de rosacée oculaire et faire évoquer d'autres étiologies : bilan allergologique ophtalmique, pemphigoïde cicatricielle...

Les atteintes granulomateuses des paupières nécessitent des traitements prolongés sur plusieurs mois (jusqu'à 6 mois). Lorsque la sécrétion lacrymale est diminuée, les cyclines restaurent le temps de rupture du film lacrymal

après 5 mois de traitement, mais pas la sécrétion lacrymale. On peut aussi proposer un traitement discontinu 1 mois sur 2 initialement, puis plus espacé. La plupart des patients nécessitent un traitement quotidien à vie par des soins d'hygiène palpébrale journaliers. En effet, après rémission, on observe une rechute dans 25 % des cas à 1 mois et de 66 % à 6 mois. Le traitement doit être poursuivi quelques mois et ne doit pas être arrêté brutalement. Un arrêt brutal du traitement peut être à l'origine d'une rechute de la maladie, qui peut devenir résistante aux tétracyclines.

>>> Les **cyclines** sont contre-indiquées en cas de grossesse et chez l'enfant de moins de 8 ans (en raison du risque de dyschromie dentaire). Il faut les prescrire sous contraception orale chez la femme jeune. Des comprimés à 40 mg à libération prolongée en cours d'évaluation dans l'atteinte cutanée semblent prometteurs car mieux tolérés au long cours que les formes à 100 mg, et avec une efficacité similaire. Oracea est une capsule à 40 mg de doxycycline monohydrate, contenant 30 mg de doxycycline à libération immédiate et 10 mg à libération retardée ("dose anti-inflammatoire de doxycycline"). Cette dose anti-inflammatoire de doxycycline n'est pas antibiotique et ne conduit pas au développement de résistance. Ce produit est déjà approuvé par la FDA et disponible aux États-Unis.

### ● **Les macrolides et les autres**

>>> L'**érythromycine** ou le métronidazole par voie générale sont reconnus comme efficaces. L'érythromycine a également fait preuve de son efficacité même si elle semble moins active. Elle est utilisée en cas de contre-indication aux tétracyclines. C'est une bonne alternative, en particulier chez l'enfant et la femme enceinte. En effet, elle a l'avantage par rapport au métronidazole d'avoir à disposition des formes commerciales pour tous les âges et tous les poids. On la

donne à la moitié de la dose normalement nécessaire pour une infection, comme dans l'acné. Il n'y a pas d'AMM dans cette indication. On utilise chez le petit enfant de la Josacine en granulés pour suspension buvable à 250 mg/5 mL qui est réservée à l'enfant de 5 à 20 kg : 1 matin et soir avant le repas pendant 1 mois, ensuite 1 le soir pendant 1 mois, puis 1 soir sur 2 pendant 15 jours, enfin 1 fois par semaine pendant 15 jours. Pour l'enfant plus grand, tant que les cyclines sont contre-indiquées (chez l'enfant de moins de 8 ans en raison du risque de dyschromie dentaire) ou en cas de grossesse, on propose l'Ery 500 mg (aux mêmes doses que pour l'acné) : 1 matin et soir avant le repas pendant 1 mois, 1 le soir pendant 1 mois, puis 1 soir sur 2 pendant 15 jours, enfin 1 fois par semaine pendant 15 jours.

>>> L'**azithromycine** est intéressante en raison de propriétés antibactériennes, anti-inflammatoires et de sa demi-vie longue. C'est le Zithromax (azithromycine) 500 mg (soit 2 comprimés à 250 mg) 3 jours consécutifs par semaine à la dose de 500 mg/j pendant 4 semaines, ou tous les 10 jours, voire à 250 mg/j 10 jours par mois en cas d'intolérance. Il a une efficacité sur les symptômes oculaires dans 90 % des cas, avec normalisation du test de Schirmer. Il serait aussi efficace que les cyclines avec moins de contre-indication et d'effets secondaires, mais a un coût plus élevé 4,81 € CTJ (coût total journalier) versus 7,77 € la boîte de doxycycline à 100 mg pour 30 jours, soit un CTJ de 0,17 €. Ses effets secondaires sont surtout gastro-intestinaux : diarrhée, douleurs abdominales, nausées, flatulences.

>>> Le **métronidazole** (Flagyl) par voie générale permettrait d'obtenir des rémissions plus longues qu'avec les cyclines. Mais il n'a pas d'AMM dans cette indication. Il est rarement prescrit du fait de son action antabuse.

>>> La **vitamine B2** est réputée avoir une efficacité. Une seule étude a été

rapportée, très ancienne (1943), sur un faible nombre de cas. La carence en vitamine B2 est suspectée donner des tableaux cliniques similaires à la rosacée oculaire. L'apport de vitamine B2 orale dans la rosacée oculaire n'a pas fait la preuve de son efficacité. La vitamine B2 orale n'a pas de remboursement et peut se prendre sous forme de monovitamine ou de polyvitamine quand on est face à un contexte de dépression modérée ou d'asthénie psychique et physique: Bêflavine riboflavine (vitamine B2): voie orale. Réservé à l'adulte. 2 à 3 comprimés par jour à avaler, sans croquer, avec un peu d'eau; Berocca polyvitamine B2 + Mg par voie orale (nervosité, irritabilité, anxiété légère, émotivité): 1 à 2 comprimés par jour (en comprimé effervescent, à dissoudre dans un verre d'eau) pendant 1 mois; ou Béczyme comprimé (asthénie fonctionnelle): thiamine ou vitamine B1 15 mg, riboflavine ou vitamine B2 15 mg, nicotinamide ou vitamine PP 50 mg, pyridoxine ou vitamine B6 10 mg, pantothénate de calcium ou vitamine B5 25 mg = 2 à 4 cp/j pendant 4 semaines.

#### ● Traitements locaux

>>> Une **antibiothérapie locale séquentielle** par macrolides à visée anti-inflammatoire peut être proposée en traitement d'attaque. L'azithromycine collyre à 1,5 % (Azyter) à l'agrément de la FDA en traitement des blépharites. Son effet antibiotique et anti-enzymatique permet d'améliorer la qualité du meibum en diminuant la charge bactérienne, d'où inhibition des lipases bactériennes qui altèrent les lipides meibomiens. L'accumulation intratissulaire de l'azithromycine permet des traitements intermittents. En général, on utilise 1 goutte 2 fois par jour 3 jours de suite tous les 10 jours pendant 3 à 6 mois, diminué selon l'efficacité à une instillation tous les 15 jours, puis tous les mois, voire si mal toléré 1 instillation au coucher 6 jours de suite. Le coût de ce traitement est de 6,10 € la boîte de 6 unidoses (soit pour 3 jours de traitement tous les 10 jours).

>>> La **corticothérapie locale** peut être utilisée pour réduire l'inflammation mais uniquement sous contrôle ophtalmologique. En cas d'aggravations sous ce traitement, il faudra rechercher une infection associée par herpès, *Aspergillus flavus*. On pourra utiliser les autres immunosuppresseurs, notamment le tacrolimus en pommade à appliquer localement sur les paupières ou directement sur la conjonctive. On privilégie le dosage à 0,03 %.

#### 5. Hémangiomes (fig. 7 A et B) [3, 4]

C. Léauté-Labrèze a montré la régression d'un hémangiome palpébral dans sa série initiale. Après le début du traitement oral, avant 5 mois, avant la fin de la phase proliférative, l'involution est rapide. Deux séries de 17 nourrissons présentant 19 hémangiomes palpébraux et une autre sur 15 nourrissons ont montrées une efficacité pour tous les patients à des doses maximales de 2 mg/kg/j. Dans la littérature, au total, 24 nourris-

sons ont été traités selon ces modalités avec un taux de succès de 100 %.

Les bêtabloquants non cardiosélectifs peuvent aussi être utilisés en collyre (timolol, Timoptol 0,25 % puis si besoin 0,50 %). Ce collyre n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez le prématuré, le nouveau-né et l'enfant. Il n'est donc pas recommandé chez ces patients (Vidal). Les ophtalmologistes pédiatriques l'utilisent pour le glaucome congénital. Les effets systémiques des collyres bêtabloquants restent exceptionnels, par passage systémique. La surveillance est donc similaire à celle instaurée pour le traitement oral. On prévoit la première instillation au cours d'une hospitalisation de jour en service de Pédiatrie. Le traitement est initié sous *monitoring* de la fréquence cardiaque (pour obtenir une FC  $\geq$  90 bpm), de la tension artérielle et de la glycémie. On tient compte des contre-indications des bêtabloquants chez l'enfant: l'insuffisance cardiaque non contrôlée, un bloc auriculo-ventriculaire de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> degré non appareillé, un bloc sinusal, un asthme non équilibré, une dysrégulation de la glycémie.

Le traitement local a moins d'effet secondaire et une concentration plus efficace. Le gel de timolol a une bonne pénétration à travers un épiderme de porc. Deux cas de traitement local d'un hémangiome palpébral ont été rapportés. Ce traitement est bien toléré sur le plan ophtalmologique et général. Un collyre à 0,5 % et 0,25 % 2 instillations/jour ont été utilisés. Pour les hémangiomes cutanés, le traitement local par timolol en gel à 0,5 % montre un faible taux d'amélioration. La barrière cutanée empêche un passage satisfaisant. Cette molécule est habituellement bien tolérée, et les complications sont rares (insomnie, cauchemar liés à son caractère lipophile, gastralgie, nausée, vomissement, diarrhée, syndrome de Raynaud des extrémités, majoration d'un BAV, hypoglycémie) en regard des effets secondaires habituels de la corti-



**FIG. 7.** A. Hémangiome palpébral supérieur droit chez un enfant de 5 mois avant traitement. B. Même enfant après traitement par collyre Timoptol 0,25 % (timolol) 2 fois par jour: nette diminution de l'hémangiome palpébral libérant l'axe visuel, poursuivi jusqu'à l'âge de 15 mois (soit 10 mois de traitement local).

## LE DOSSIER

# Œil et peau

cothérapie. En dehors de la surveillance cardiologique, un traitement par propranolol chez le nourrisson impose également une surveillance de la glycémie en cas de gastroentérite ou de modification de la ration alimentaire. L'effet bronchoconstricteur peut être gênant chez des enfants atopiques ou lors d'épisodes de bronchiolites.

### Thérapeutiques dermatologiques

#### 1. Dermocorticoïdes [5-6]

Les corticoïdes appliqués sur les paupières ou la région périorbitaire peuvent favoriser un herpès ophtalmique, une atrophie cutanée, un glaucome ou une cataracte (**fig. 8**). La cataracte atopique dite "syndermatotique", sous-capsulaire antérieure pourrait être déclenchée par les frottements palpébraux liés au prurit. Elle est retardée par rapport aux signes cutanés (plus de 10 ans). Les premiers symptômes n'apparaissent que vers 15-25 ans, bien après la disparition de l'éruption cutanée. La moitié des cas sont bilatéraux et symétriques. Cette cataracte évolue vite vers la maturité. Elle semble favorisée par les corticoïdes systémiques ou injectables plus que par les dermocorticoïdes. Tous les patients atteints de DA sévère, notamment ceux ayant reçu des corticoïdes systémiques, doivent être interrogés à la recherche de troubles de vision, diminution de la vision nocturne, flou et difficulté de lecture.

La prise de corticoïdes induit une augmentation de la pression intraoculaire dans 40 % des cas après quelques semaines seulement de traitement. Le glaucome est plus souvent associé à l'application topique intraoculaire ou péri-oculaire de corticoïdes. Ce traitement doit faire l'objet d'une surveillance de la tension intraoculaire lorsqu'il va être prescrit au long cours. Au départ, la surveillance est hebdomadaire puis mensuelle. Même si ces deux dernières



**Fig. 8 :** Blépharite psoriasique unilatérale chez un adulte.

atteintes sont remises en cause, la mesure de la pression oculaire doit être systématique quel que soit le mode d'administration des corticoïdes en cas de facteur de risque de glaucome : glaucome familial, myopie forte, diabète sucré, connectivite. Tous les patients ayant appliqué plus de 4 semaines où chroniquement des corticoïdes sur les paupières doivent avoir une mesure de la pression intraoculaire et, si possible, doivent être traités par les inhibiteurs de la calcineurine en topique.

#### 2. Tacrolimus topique [7-9]

C'est une molécule d'avenir pour de nombreuses pathologies inflammatoires oculo-cutanées : pemphigoïde cicatricielle, blépharoconjunctivite atopique, rosacée oculaire. Son action est immunomodulatrice et anti-inflammatoire. Elle est similaire à celle obtenue avec des collyres cortisoniques. Le tacrolimus se révèle efficace chez des modèles animaux résistants à la bêta-méthasone en collyre. Par voie conjonctivale ou injection intravitréenne, il n'a pas de toxicité rétinienne chez l'animal aux doses thérapeutiques. Il a une très bonne pénétration dans la conjonctive. En comparaison avec les corticoïdes locaux, il n'y a pas de risque d'atrophie cutanée palpébrale, pas de risque de cataracte ou de glaucome même en utilisation au long cours.

Une étude pilote utilisant du tacrolimus topique à 0,06 % 3 fois par jour chez 15 patients présentant des maladies

inflammatoires de la conjonctive ou de la cornée (blépharoconjunctivite atopique, pemphigoïde cicatricielle, réaction du greffon contre l'hôte) a apporté une amélioration et une stabilisation dans 2/3 des cas. Dans 34 cas de blépharoconjunctivite atopique, un traitement par tacrolimus topique à 0,1 %, 2 fois par jour pendant 8 semaines, a permis une amélioration dans 80 % des cas avec, pour effets secondaires, une sensation de brûlure (60 % des cas) ou un prurit (25 % des cas). La pression intraoculaire n'a pas été modifiée. Il n'y a pas eu de cataracte ou de glaucome. Ce traitement local pour une pathologie oculo-cutanée permet de limiter les effets secondaires.

#### Bibliographie

- MICHEL JL. Œil et peau. EMC—Dermatologie, 2013;1-12 [Article 98-862-A-10].
- MICHEL JL, CABIBEL F. Fréquence, gravité et traitement de la rosacée oculaire au cours de la rosacée cutanée. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2003;130:20-24.
- MICHEL JL, MANOLI P. Traitement par collyre bêtabloquant d'un hémangiome infantile palpébral. *Nouv Dermatol*, 2013; 32:19-22.
- GUO S, NI N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using B-blocker solution. *Arch Ophthalmol*, 2010;128:255-256.
- HAECK IM, ROUWEN TJ, TIMMER-DE MIK L *et al.* Topical corticosteroids in atopic dermatitis and the risk of glaucome and cataracts. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:275-281.
- BAIR B, DODD J, HEIDELBERG K *et al.* Cataracts in atopic dermatitis: a case presentation and review of the literature. *Arch Dermatol*, 2011;147:585-588.
- NIVENIUS E, VAN DER PLOEG I, JUNG K *et al.* Tacrolimus ointment vs steroid ointment for eyelid dermatitis in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Eye*, 2007;21:968-975.
- KHEIRKHAH A, ZAVAREH MK, FARZBOD F *et al.* Topical 0.005% tacrolimus eye drop for refractory vernal keratoconjunctivitis. *Eye*, 2011;25:872-880.
- MICHEL JL, GAIN P. Traitement d'une localisation oculaire de pemphigoïde cicatricielle par tacrolimus topique. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2006;133:161-164.

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