

PATHOLOGIES OCULAIRES ALLERGIQUES ET BIOTHERAPIES

Dr Cécile HISS

Vendredi 11 Mars 2022

Allergologue, Saint-Etienne

DÉFINITION D'UNE BIOTHÉRAPIE

- Etymologiquement = traitement issu du vivant
- Le terme de biothérapies désigne essentiellement les médicaments issus des biotechnologies, donc produits par des bactéries ou des cellules animales génétiquement transformées pour produire ces substances (insuline, hormones/facteurs de croissance, anticorps monoclonaux,...)
- C'est donc l'utilisation thérapeutique de substances d'origine biologique, moléculaires (ADN, protéines dont anticorps) ou cellulaires.
- Mode de production complexe et coûteux



INDICATION EN ALLERGO- OPHTALMOLOGIE

- Les biothérapies sont parfois utilisées dans les pathologies inflammatoires de l'œil dont certaines formes de kératoconjonctivite (vernale et atopique) sévères, résistantes aux traitements conventionnels
- Absence d'AMM
- Discussion et validation des dossiers en RCP
- Intérêt d'une consultation en binome allergo-ophtalmo
- A l'exception, récemment, de la Ciclosporine collyre, préparation magistrale commercialisée



CEPENDANT...

- Certains patients atteints de pathologies ophtalmologiques allergiques sévères ne répondent pas aux traitements classiques.
- Nécessité d'éviter les cures de corticoïdes locaux (risque de cataracte, glaucome,...)
- Fort impact sur la qualité de vie

- Plusieurs biothérapies ont été étudiées à travers de nombreuses publications
- En pratique, elles sont prescrites :
 - - soit par voie locale,
 - - soit par voie générale

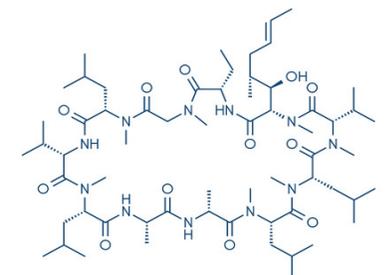
LES BIOTHÉRAPIE LOCALES

- 1- La Ciclosporine
 - Concentration de 0,05% à 2%
 - Préparation hospitalière (Paris, Clermont-Ferrand,..)
 - Préparations magistrales: Ikervis, Verkazia, Restasis
-
- 2- Tacrolimus
 - Sous forme de pommade
 - AMM dans la dermatite atopique



I - LA CICLOSPORINE COLLYRE

- La ciclosporine est un antibiotique de la classe des inhibiteurs de la calcineurine.
- Elle agit spécifiquement sur les lymphocytes T en inhibant principalement la transcription d'interleukine 2 (IL2), mais aussi d'IL3 et de $TNF\alpha$. Elle supprime ainsi les coopérations cellulaires médiées par les lymphocytes T.
- La ciclosporine en collyre huileux a une bonne pénétration tissulaire conjonctivale et cornéenne, mais n'a pas de passage intraoculaire.
- Elle est utilisée dans les pathologies inflammatoires de l'œil (syndrome sec, rejet, kératoconjonctivites,...)



ciclosporin

I- LA CICLOSPORINE COLLYRE: QUELS PRODUITS DISPONIBLES?

- Les formes commerciales:

- Verkazia 0,1% : unidoses, pour les VKC dès 4 ans, toutes pharmacies, remb 65%

- l'lkervis : une émulsion commerciale à 0,1 % pour l'œil sec, unidoses, disponible qu'en pharmacie hospitalière, non remboursée

- Restasis® : 0,05 %, disponible aux Etats-Unis.

- La forme hospitalière utilise la ciclosporine orale ou intraveineuse diluée dans un véhicule huileux.

Les concentrations varient de 0,05 à 2 %.

Elle est produite localement par certaines pharmacies hospitalières (Paris, Clermont-Ferrand,...).

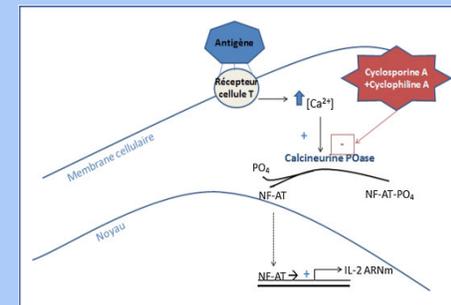


I - LA CICLOSPORINE COLLYRE

- **Efficacité ?**
- Immunodépression locale, sans effet systémique
- De nombreuses études, avec des cohortes variables, ont mis en évidence une réelle efficacité de cet immunosuppresseur local
- L'étude VEKTIS a révélé une meilleure efficacité de la Ciclosporine collyre à fortes doses (4 vs 2 instillations/j) (1)
- Etude italienne regroupe 156 enfants (2)

- **Tolérance?**

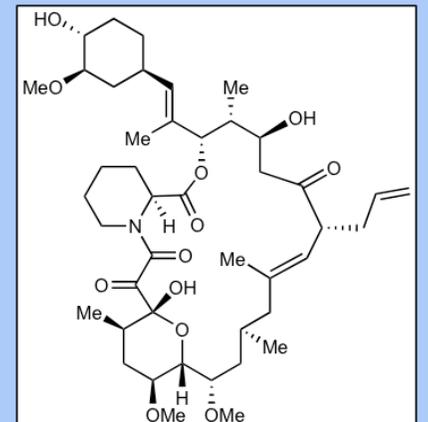
Effets secondaires: douleurs oculaires (19%), irritation (17,8%), larmoiement (6,2%),...



- (1) A Randomized, Controlled Trial of Cyclosporine A Cationic Emulsion in Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis: The VEKTIS Study. Leonardi A, Doan S, Amrane M, Ismail D, Montero J, Németh J, Aragona P, Bremond-Gignac D; VEKTIS Study Group. *Ophthalmology*. 2019 May;126(5):671-681. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.12.027. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30593775
- (2) Long-term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis, N Pucci I, R Caputo, F Mori, C De Libero, L Di Grande, C Massai, R Bernardini, E Novembre. *Int J Immunopathol Pharmacol*, Jul-Sep 2010;23(3):865-71. doi: 10.1177/039463201002300322.

2- TACROLIMUS POMMADE

- C'est également un macrolide appartenant aussi à la famille des inhibiteurs de la calcineurine
- Il est utilisé par voie générale en prévention du rejet des greffes, et en application cutanée pour la dermatite atopique
- La kératoconjonctivite atopique est associée dans 96% des cas, à de l'eczéma palpébral



2- TACROLIMUS POMMADE

- **Efficacité?**
- Une méta-analyse a étudié tous les articles évoquant l'utilisation du Tacrolimus dans la kératoconjonctivite vernale. Tous ont mis en évidence une efficacité significative de l'immunosuppresseur topique
- Importance de l'épargne cortisonique
- **Tolérance?**
- Effets secondaires: érythème, sensation de chaleur, douleur,...
- Therapeutic efficacy of tacrolimus in vernal keratoconjunctivitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. Zhao M, He F, Yang Y, Lin W, Qiu W, Meng Q, Zhang J, Zhou Z. Eur J Hosp Pharm. 2020 Nov 3;ejhpharm-2020-002447. doi: 10.1136/ejhpharm-2020-002447. Online ahead of print. PMID: 33144336



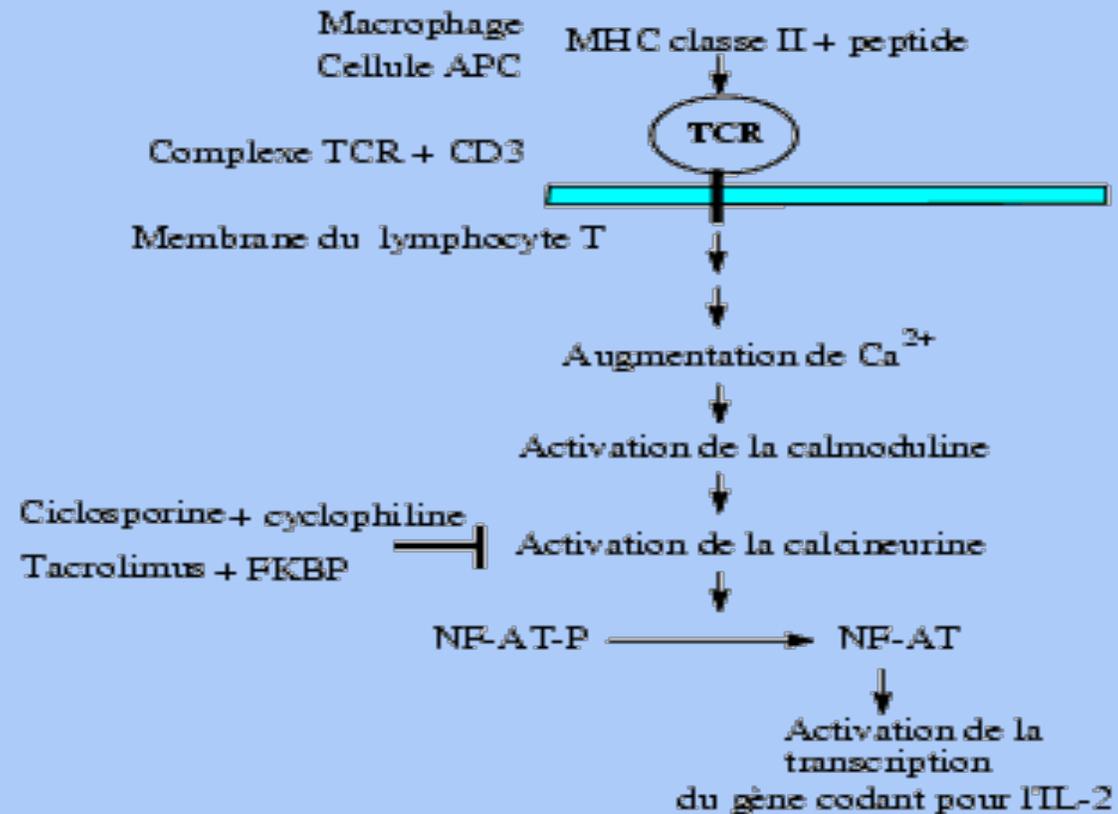
ÉTUDE COMPARATIVE TACROLIMUS ET CICLOSPORINE

- Cohorte de 59 enfants, égyptiens, atteints de VKC
 - Une diminution plus importante des symptômes et des signes inflammatoires oculaires, dans le groupe tacrolimus 0,03% pommade oculaire versus ciclosporine A 2% collyre, a été observée dès les premières semaines.
 - Nette épargne cortisonique chez les enfants atteints de VKC réfractaire.
 - Aucun effet secondaire grave
-
- A Randomized, Controlled Trial of Cyclosporine A Cationic Emulsion in Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis: The VEKTIS Study.Leonardi A, Doan S, Amrane M, Ismail D, Montero J, Németh J, Aragona P, Bremond-Gignac D; VEKTIS Study Group. Ophthalmology. 2019 May; 126(5):671-681. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.12.027. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30593775

DIFFÉRENCES DE MÉCANISME D'ACTION

- Les anticalcineurines sont des immunosuppresseurs dont le mécanisme d'action passe par l'inhibition de la calcineurine.
- La ciclosporine et le tacrolimus n'inhibent pas directement la calcineurine : leur activité inhibitrice nécessite une fixation préliminaire à une protéine récepteur cytoplasmique : la cyclophiline (pour la ciclosporine) ou la FKBP12 (pour le tacrolimus).
- C'est le complexe ainsi formé qui se lie et inhibe la calcineurine induisant une inhibition du signal de transduction des lymphocytes T ce qui empêche la transcription des gènes des cytokines.

DIFFÉRENCES DE MÉCANISME D'ACTION



LES BIOTHÉRAPIES SYSTÉMIQUES

- Aucune n'a l'AMM dans le traitement des kératoconctivites atopiques ou vernaes
- Mais elles sont utilisées en pratique clinique
- - Omalizumab
- - Ciclosporine
- - Méthotrexate
- - Dupilumab
- - Autres...

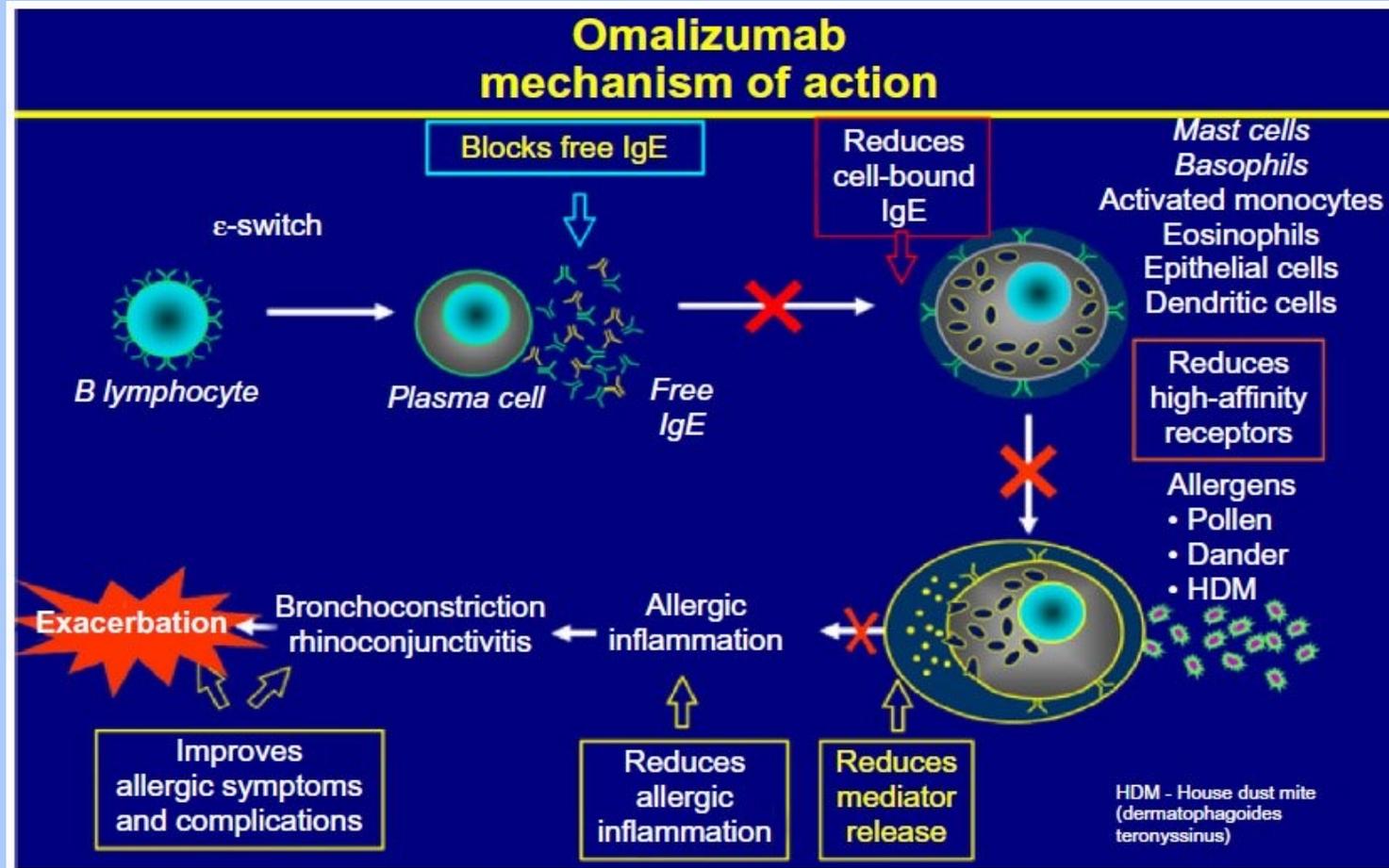


I - L'OMALIZUMAB

- C'est un anticorps monoclonal humanisé produit par ADN recombinant, qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines
- AMM en 2005 en France pour l'asthme persistant sévère d'origine allergique
- Puis, secondairement, en traitement additionnel de l'urticaire chronique spontanée
- Administration par voie sous-cutanée, seringues pré-remplies de 75mg et 150mg
- Toutes les 2 à 4 semaines
- Dosage en fonction du poids et du taux d'IgE totales

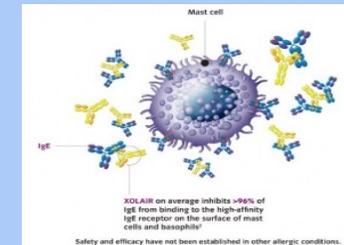


I- L'OMALIZUMAB: MÉCANISME D'ACTION



I - L'OMALIZUMAB

- De nombreuses études ont mis en évidence l'efficacité de l'Omalizumab chez les patients atteints de kératoconjonctivite vernale résistante aux thérapeutiques conventionnelles
- Petites cohortes (1 à 4 enfants)
- Etude clermontoise importante (CFA 2022)



1. Heffler E, Picardi G, Liuzzo MT, Pistorio MP, Crimi N. Omalizumab treatment of vernal keratoconjunctivitis. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:461-463.
2. Occasi F, Duse M, Nebbioso M, et al. Vernal keratoconjunctivitis treated with omalizumab: a case series. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28:503-505.
3. De Klerk TA, Sharma V, Arkwright PD, Biswas S. Severe vernal keratoconjunctivitis successfully treated with subcutaneous omalizumab. *J AAPOS.* 2013;17:305-306.
4. Sanchez J, Cardona R. Omalizumab: an option in vernal keratoconjunctivitis. *Allergol Immunopathol.* 2012;40:319-320.
5. Doan S, Amat F, Gabison E, Saf S, Cochereau I, Just J. Omalizumab in severe refractory vernal keratoconjunctivitis in children: case series and review of the literature. *Ophthalmol Ther.* 2017;6:195-206.
6. Simpson RS, Lee JK. Omalizumab as single-dose therapy for vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122:117-123.

2- LA CICLOSPORINE

- Anticalcineurine = immunosuppresseur
- Ses indications : prévention du rejet de greffe, uvéites, syndrome néphrotique, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, dermatite atopique.
- Voie orale et injectable
- Elle peut être utilisée pour les kératoconjunctivites atopiques sévères associées à de l'eczéma



4- LE DUPILUMAB

- C'est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe les voies de signalisation de l'interleukine 4 (IL4) et 13 (IL13), cytokines majeures de l'inflammation Th2.
- Ses indications: dermatite atopique modérée à sévère, asthme sévère, polypose naso-sinusienne
- Voie injectable, seringue pré-remplie de 300mg (1 dose initiale de 600mg)
- Fréquence toutes les 2 semaines
- Adolescent et adulte



4- LE DUPILUMAB: BÉNÉFICES/RISQUES?

- Quelques articles, peu nombreux, révèlent une efficacité du Dupilumab chez les patients atteints de KCA
 - Pas d'étude sur la KCV
 - Expérience stéphanoise
-
- Amelioration of conjunctival giant papillae by dupilumab in patients with atopic, J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Mar;8(3):1152-1155. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.011. Epub 2019 Oct 31
 - Dupilumab therapy in a patient with atopic dermatitis and severe atopic keratoconjunctivitis J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Jun;34(6):e281-e283. doi: 10.1111/jdv.16278. Epub 2020 Mar 6

4- LE DUPILUMAB: BÉNÉFICES/RISQUES?

- Le traitement par Dupilumab est pourvoyeur d'effets secondaires ophtalmologiques.
- 28% de risque de développer une conjonctivite légère à modérée (1)
- Risque associé à la sévérité de la DA, aux antécédents de conjonctivite, et à certains biomarqueurs (thymus, chimiokines,...) (2)
- Nécessité d'avoir recours à des traitements locaux, peu d'arrêt définitif du Dupilumab
- Revue de la littérature : 29 études (3), les taux varient entre 4,7 et 28%

(1) Management of dupilumab-associated conjunctivitis in atopic dermatitis [Nora Aszodi 1](#), [Stephan Thurau 2](#), [Marlene Seegräber 1 3](#), [Marjolein de Bruin-Weller 4](#), [Andreas Wollenberg 1 3](#) | *Dtsch Dermatol Ges.* 2019 May;17(5):488-491. doi: 10.1111/ddg.13809.

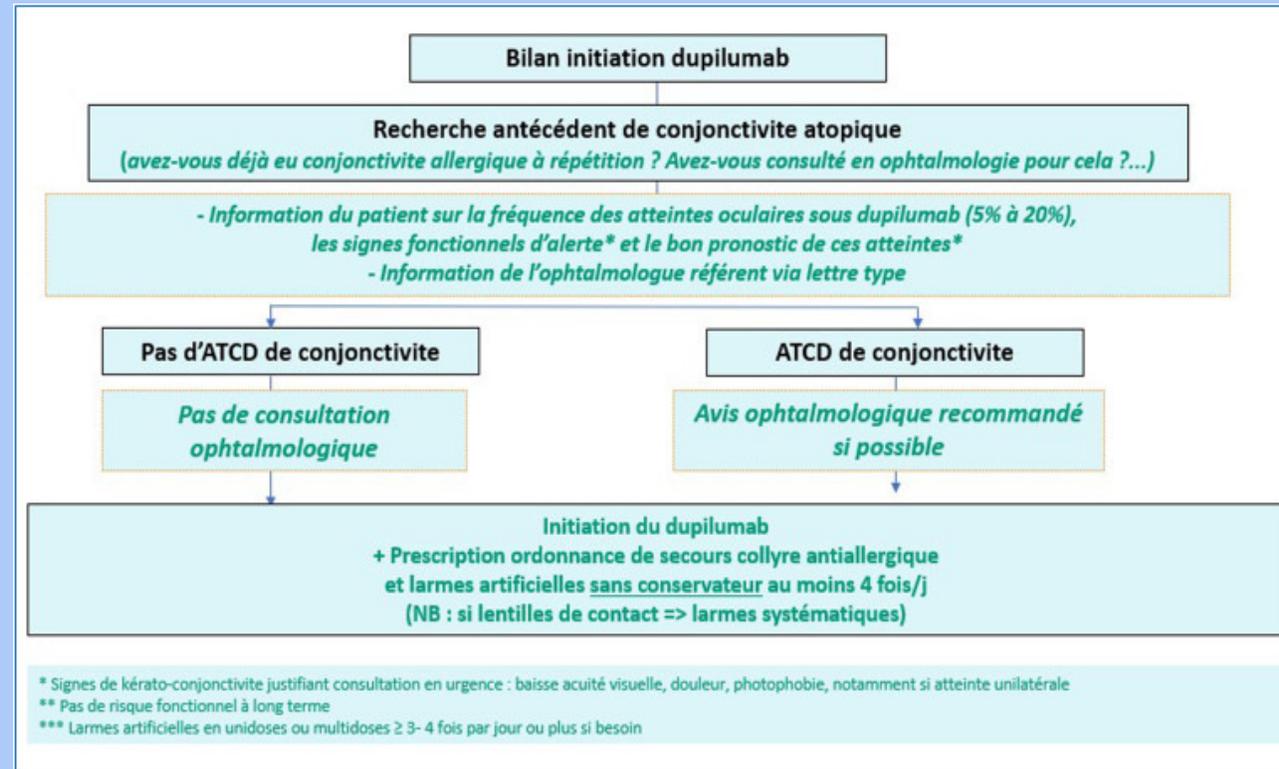
(2) Conjunctivitis in dupilumab clinical trials [B Akinlade 1](#), [E Guttman-Yassky 2](#), [M de Bruin-Weller 3](#), [E L Simpson 4](#), [A Blauvelt 5](#), [M J Cork 6](#), [E Prens 7](#), [P Asbell 8](#), [E Akpek 9](#), [J Corren 10](#), [C Bachert 11 12](#), [I Hirano 13](#), [J Weyne 1](#), [A Korotzer 1](#), [Z Chen 1](#), [T Hultsch 14](#), [X Zhu 1](#), [J D Davis 1](#), [L Mannent 15](#), [J D Hamilton 1](#), [A Teper 16](#), [H Staudinger 16](#), [E Rizova 14](#), [G Pirozzi 16](#), [N M H Graham 1](#), [B Shumel 1](#), [M Ardeleanu 1](#), [A Wollenberg](#) | *Br J Dermatol.* 2019 Sep;181(3):459-473. doi: 10.1111/bjd.17869

(3) A Clinician's Guide to the Recognition and Management of Dupilumab-Associated Conjunctivitis [Gaurav Agnihotri 1](#), [Katherine Shi 2](#), [Peter A Lio 3 4](#) | *Drugs R D.* 2019 Dec;19(4):311-318. doi: 10.1007/s40268-019-00288-x.

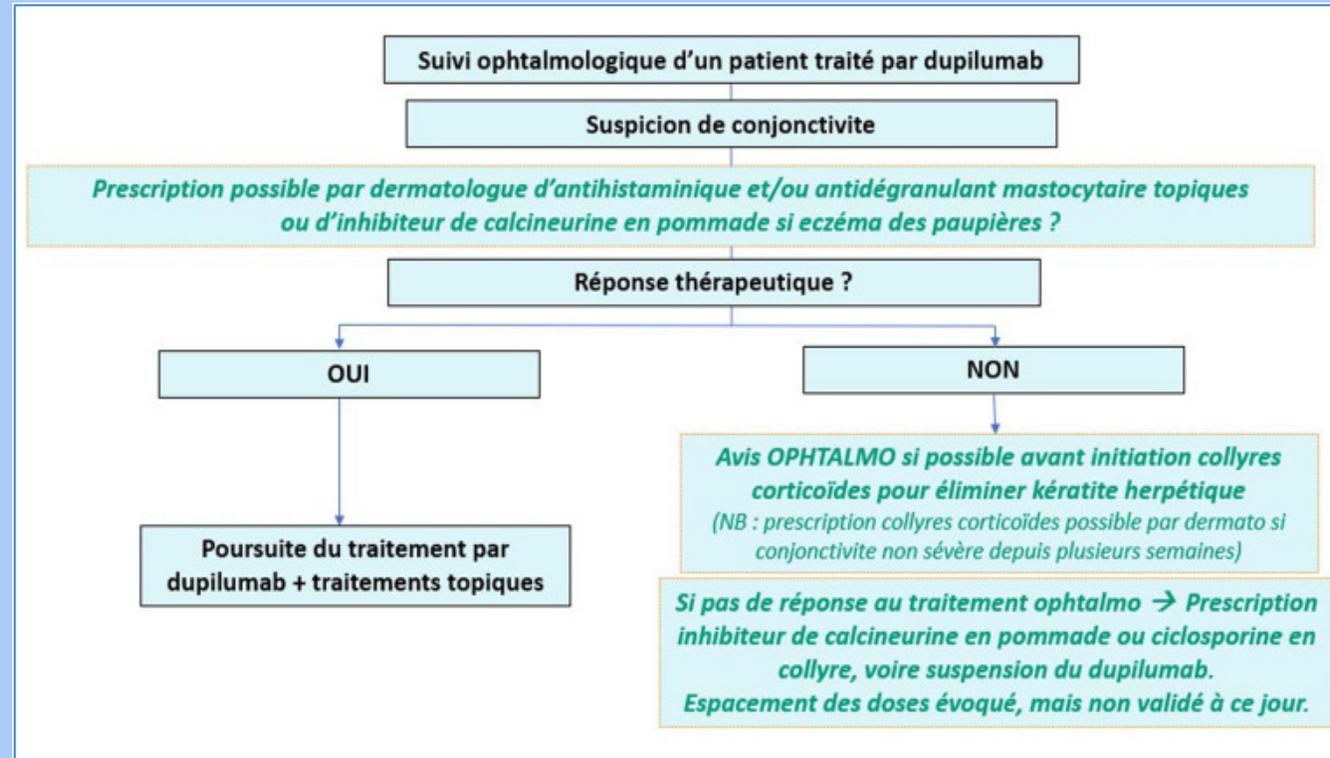
BLÉPHARO-CONJONCTIVITES SOUS DUPILUMAB :
RECOMMANDATIONS DU GROUPE CEDRE. DERMATITE
ATOPIQUE, CONJONCTIVITES ET DUPILUMAB : QUELLE
PRISE EN CHARGE ?

- Effets secondaires : conjonctivites et blépharoconjonctivites 4,7 à 28 % des patients
 - Ils sont observés chez les patients traités avec le dupilumab pour une DA, pas pour un asthme ni une polypose nasosinusienne
 - Les facteurs influençant le risque de conjonctivite sont : la sévérité de la maladie, la préexistence d'une conjonctivite et de faibles concentrations de dupilumab
 - La physiopathologie de cette pathologie reste mal connue
 - But : établir des recommandations pour la prise en charge de ces patients
-
- Blépharo-conjonctivites sous dupilumab : recommandations du groupe CEDRE. Dermatite atopique, conjonctivites et dupilumab : quelle prise en charge ? [S.DoanaL.ArnouldbC.FebvaycP.FourniéJ.GueudryeP.LabalettefC.OuilhonghT.-H.-C.TraniB.VabresjS.Barbarotk.-D.BouazizlA.Du-ThanhmM.JachietlJ.SeneschalnA.SoriaopD.Staumont-SalléqC.BaudouinrB.Mortemousques](https://doi.org/10.1016/j.jfo.2021.12.007) Journal Fr d'ophtalmologie, Mars 2022, doi.org/10.1016/j.jfo.2021.12.007

ARBRE DÉCISIONNEL BILAN ET CONDUITE À TENIR À L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR DUPILUMAB.



ARBRE DÉCISIONNEL DE SUIVI ET PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT ATTEINT DE DA ET PRÉSENTANT UNE CONJONCTIVITE SOUS DUPILUMAB



QUI PEUT PRESCRIRE CES BIOTHÉRAPIES?

- Ciclosporine collyre : réservée aux ophtalmologues
- Tacrolimus pommade : dermatologues et pédiatres
- Ordonnance sécurisée, d'exception

- Prescription initiale hospitalière pour les biothérapies systémiques
- Omalizumab : un médecin spécialiste en pneumologie, en pédiatrie, en dermatologie, en médecine interne, et récemment en allergologie!
- Ciclosporine : médecin expert
- Méthotrexate : médecin expert
- Dupilumab : un médecin spécialiste en pneumologie, en pédiatrie, en dermatologie, en médecine interne, et récemment en allergologie!



QUELLES BIOTHÉRAPIES PEUVENT PRESCRIRE LES ALLERGOLOGUES?

- Après l'accord de l'ANSM, les spécialistes hospitaliers en allergologie peuvent dorénavant prescrire les spécialités suivantes :
 - – Dupilumab (Dupixent)
 - – Omalizumab (Xolair)
 - – Benralizumab (Fasenra)
 - – Mepolizumab (Nucala)
 - – Reslizumab (Cinqaero)
 - – Upadacitinib (Rinvoq).



EN CONCLUSION...

- Les biothérapies sont une nouvelle arme thérapeutique, pleine d'avenir, pour les pathologies ophtalmologiques inflammatoires
- Intérêt important dans le cadre des kératoconjonctivites atopiques et vernaies
- Permet une épargne cortisonique donc des risques afférents (cataracte, glaucome,...)

- Peu d'effets secondaires
- Se méfier du Dupilumab!

- Intérêt d'une consultation multidisciplinaire

