

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N° 2020 -

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES d'ophtalmologie

par

Robin VASSEUR

né le 19 juin 1991 à Vannes

Présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2020 à Nantes

**Etude Dupi Oeil : étude observationnelle multicentrique
française prospective de survenue d'effets indésirables
ophtalmologiques chez les patients traités par dupilumab
(Dupixent®) pour dermatite atopique.
*Résultats intermédiaires***

Président : M. le Professeur Michel WEBER

Directeurs de thèse : M. le Dr Bertrand VABRES

M. le Dr Sébastien BARBAROT

Membres du jury : Mme la Dr Guylène LE MEUR

M. le Dr Pierre LEBRANCHU

Remerciements

Au Professeur Michel Weber,

merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et pour votre pédagogie tout au long de mon internat.

Au Docteur Bertrand Vabres,

merci pour votre aide sur ce travail de thèse et votre compagnonnage.

Au Docteur Sébastien Barbarot,

merci pour votre encadrement efficace sur ce travail transversal.

Au Docteur Pierre Lebranchu,

merci de participer à mon jury de thèse, pour votre enseignement et nombreux avis.

Au Docteur Guylène Le Meur,

merci de participer à mon jury de thèse et pour votre pédagogie.

Aux praticiens dermatologues et ophtalmologues des différents centres participants qui ont rendu ce travail possible.

Aux praticiens du service d'ophtalmologie du CHU de Nantes : Dr Isabelle Orignac, Dr Chloé Couret, Dr Hélène Massé, Dr Olivier Lebreton et au Pr Alain Péchereau.

Aux assistants actuels et passés du service d'ophtalmologie du CHU de Nantes : Dr Martin, Dr Bonissent, Dr Boulet, Dr Romieu, Dr Porphyre, Dr Blériot, Dr Lejeune, Dr Deltour, Dr Ducloyer, Dr Clément, Dr Bordereau, Dr Coeuru, Dr Fossum, Dr Guyot, Dr Peigne, Dr Varnier.

Aux médecins rencontrés pendant mes stages, notamment aux neurologues du CH de La Roche-sur-Yon et ophtalmologues du CH du Mans.

A mes co-internes de promotion Marion Servant, Victor Bielefeld et Maxime Routier.

A tous les internes d'ophtalmologie du CHU de Nantes.

A mes amis nantais, notamment ceux rencontrés à Saint-Nazaire, une belle équipe.

A mes amis Rennais rencontrés pendant l'externat, pensées pour Clément, Romain, Jalal et Massy.

A mes amis d'enfance d'Arradon et ses environs.

A mes parents Anne Marie et Hervé pour leur soutien dans ces longues études.

A ma sœur Laura, son mari Johann et leurs enfants Marin, Lise et Thomas.

A ma sœur Jeanne, disparue tragiquement et à qui je pense tous les jours.

A Clémence, avec qui je partage ma vie. Merci d'être là.

Table des matières

Liste des abréviations	4
I. Introduction	5
I. 1. Rappels et épidémiologie de la dermatite atopique	5
I. 2. Les traitements de la dermatite atopique et arrivée des biothérapies	6
I. 3. Hypothèses physiopathologiques de conjonctivites sous dupilumab	9
I. 3. 1. Colonisation par le <i>Demodex</i>	9
I. 3. 2. Raréfaction en cellules caliciformes et sécrétion de mucus	9
I. 3. 3. Niveau d'IgE et chimiokines	10
I. 3. 4. Activation de la voie des kérato-conjonctivites vernaes par le ligand OX40	10
I. 3. 5. Taux sanguins de Polynucléaires Eosinophiles	10
I. 3. 6. Rôle des récepteurs de l'IL-4 à la surface de cellules conjonctivales	11
I. 4. Objectifs de l'étude.....	11
II. Matériels et méthodes	12
III. Résultats.....	15
III. 1. Prévalence et caractéristiques des conjonctivites	15
III. 2. Délai de survenue de conjonctivite	20
III. 3. Identification de facteurs de risque de survenue de conjonctivite	20
III. 4. Traitements ophtalmologiques pendant l'étude.....	21
III. 5. Efficacité dermatologique du dupilumab	23
III. 6. Qualité de vie ophtalmologique pendant le traitement par dupilumab	23
III. 7. Arrêt du dupilumab pendant l'étude dupi œil.....	24
III. 8. Exemples d'événements indésirables ophtalmologiques sous dupilumab.....	24
III. 9. Cataractes parmi la population de l'étude	26

IV. Discussion	27
IV. 1. La population de l'étude	27
IV. 2. Survenue de conjonctivite pendant l'étude	28
IV. 3. Facteurs de risque de survenue de conjonctivite sous dupilumab	31
IV. 4. Autres comorbidités de la surface oculaire: blépharite, kératite et kératocône	32
IV. 5. BUT et test de Schirmer	33
IV. 6. Traitements ophtalmologiques	33
IV. 7. SCORAD : efficacité dermatologique confirmée	34
IV. 8. OSDI « qualité de vie et surface oculaire »	35
IV. 9. Cataractes.....	35
IV. 10. Forces et faiblesses de l'étude.....	35
IV. 11. Impact de l'épidémie de SARS CoV 2 sur l'étude dupi œil	36
V. Conclusion	37
VI. Bibliographie	38
VII. Annexes	43
VII. 1. Recueil ophtalmo-dermatologique de l'étude dupi œil	43
VII. 2. Résumé soumis à la SFO 2020.....	54

Liste des abréviations

ATCD: antécédent

BUT: Break-Up Time

DA: dermatite atopique

DM: différence de moyennes

IC: intervalle de confiance

IgE: Immunoglobuline E

IL: interleukine

j0, m4 et m12: visites pour examens ophtalmologiques et dermatologiques des patients à l'introduction du dupilumab (j0), à 4 mois (m4) et à 1 an (m12).

KCV: kérato-conjonctivite vernale

KPS: kératite ponctuée superficielle

OD: œil droit

OG: œil gauche

OSDI: Ocular Surface Disease Index

SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis

I. Introduction

I. 1. Rappels et épidémiologie de la dermatite atopique

La dermatite atopique (DA) est une maladie cutanée se manifestant par une xérose, un prurit et des plaques érythémateuses. Elle est fréquente chez l'enfant (10 à 20% [1]) dès l'âge de 3 mois, avec une prévalence en augmentation (multipliée par 2 en 20 ans). La moitié des DA disparaît à 5 ans mais 10 à 15% des cas persistent à l'âge adulte soit environ 4% de la population adulte française [2]. L'origine de cette maladie cutanée est à la fois génétique (polygénique, dont le gène de la filagrine [3]) et environnementale (influence des modes de vie de type « urbains »). Cette maladie est associée à un asthme dans 30 % des cas et parfois à d'autres maladies atopiques comme des allergies alimentaires ou des rhinites allergiques [4].

Les complications les plus fréquentes sont les surinfections des lésions cutanées par des bactéries (staphylocoques dorés) ou des virus (herpès), les troubles du sommeil dus au prurit chronique et de retards de croissance dans les formes sévères du nourrisson. La DA peut aussi avoir un retentissement psychologique important avec une altération de la qualité de vie des patients notamment chez les adolescents et adultes.

Les affections ophtalmologiques associées à la DA sont fréquentes. Les inflammations conjonctivales concerneraient entre 20 et 50 % des patients atopiques [5] et sont souvent classées ainsi : [6] conjonctivites allergiques saisonnières, chroniques, papillaires géantes et kérato-conjonctivites atopiques ou vernaies. De nombreuses études étayaient la fréquence de comorbidités ophtalmologique chez cette population. La prévalence de conjonctivites chroniques parmi des patients atteints de dermatite atopique peut varier de 31,8 % d'après une étude japonaise (sur 44 patients en 1980) [7] à 42,5 % [8]. Une étude italienne retrouvait 18 % de conjonctivite per-annuelle et 9 % de kérato-conjonctivite (patients souvent de moins de 18 ans) parmi des personnes allergiques [9]. Il a également été décrit une fréquence plus élevée de kératocône dans une étude sur la population adulte danoise [10] confirmée par une autre étude japonaise [11] bien que l'association ne soit pas systématiquement retrouvée [12]. Le principal facteur de risque serait les frottements mécaniques des yeux et donc des cornées

à cause du prurit oculaire induit par la dermatose [13]. A noter, la fréquence augmentée de complications rétinienne : déchirures rétinienne ou décollement de rétine [11] [14]. Sont également rapportés de rares cas de cataractes capsulaires antérieures (« syndermatotique »), sans lien avec l'utilisation de corticoïdes qui eux favorisent les cataractes capsulaires postérieures, plus fréquentes dans cette population avant 50 ans [7].

I. 2. Les traitements de la dermatite atopique et arrivée des biothérapies

Des mesures d'hygiène sont classiquement recommandées aux patients atteints de DA : éviter les textiles irritants, éviction du tabagisme actif et passif, éviter les bains chauds prolongés, contrôler l'humidité de son logement, etc. Ces mesures font partie de l'éducation du patient ou des parents.

Les traitements conventionnels consistent en l'application de crèmes émoullientes pour hydrater la peau quotidiennement et de dermocorticoïdes en application sur les zones cutanées affectées [15,16]. Lorsque ces derniers ne suffisent plus, le recours aux immunomodulateurs topiques (tacrolimus) est envisagé. La photothérapie est également parfois proposée chez les patients avec amélioration estivale en respectant une « dose » totale (risque carcinogène). Dans les formes sévères, des traitements immunosuppresseurs systémiques (ciclosporine, méthotrexate) peuvent être essayés. Ils justifient d'une surveillance rapprochée en raison de leurs possibles effets indésirables systémiques (toxicité rénale, immunosuppression ou hypertension artérielle sous ciclosporine ; cytolysse hépatique, troubles digestifs et asthénie sous méthotrexate par exemple). Toutefois, une partie des patients (environ 10%) ne répond pas suffisamment à cet arsenal thérapeutique ou bien est contre indiqué à le recevoir.

C'est dans ce contexte que des biothérapies comme le dupilumab (Dupixent®), un anti corps monoclonal, ont été développées. Le dupilumab inhibe la sous-unité alpha de l'interleukine 4 en se fixant à elle. Cette dernière sous-unité est commune avec une partie de l'interleukine 13. Ces interleukines 4 et 13 sont produites essentiellement par les lymphocytes T « helper » de type 2 au cours du processus inflammatoire des pathologies

atopiques (asthme, rhinite, conjonctivite) (voir Figure 1). Appliqué à l’oeil, les lymphocytes T de type-2 « helper » sont abondants au sein des tissus conjonctivaux inflammés au cours des allergies. Ils sécrètent des interleukines de type 4, 5 et 13 [17]. Ces dernières activent les eotaxin-1 et 2 qui sont des chimiokines attirants les éosinophiles qui entretiennent l’inflammation oculaire au cours des allergies [18].

Figure 1. Rôle des lymphocytes T helper type 2 et interleukines (dont 4 et 13) dans le développement des allergies. (Tirée de Bieber et al.)

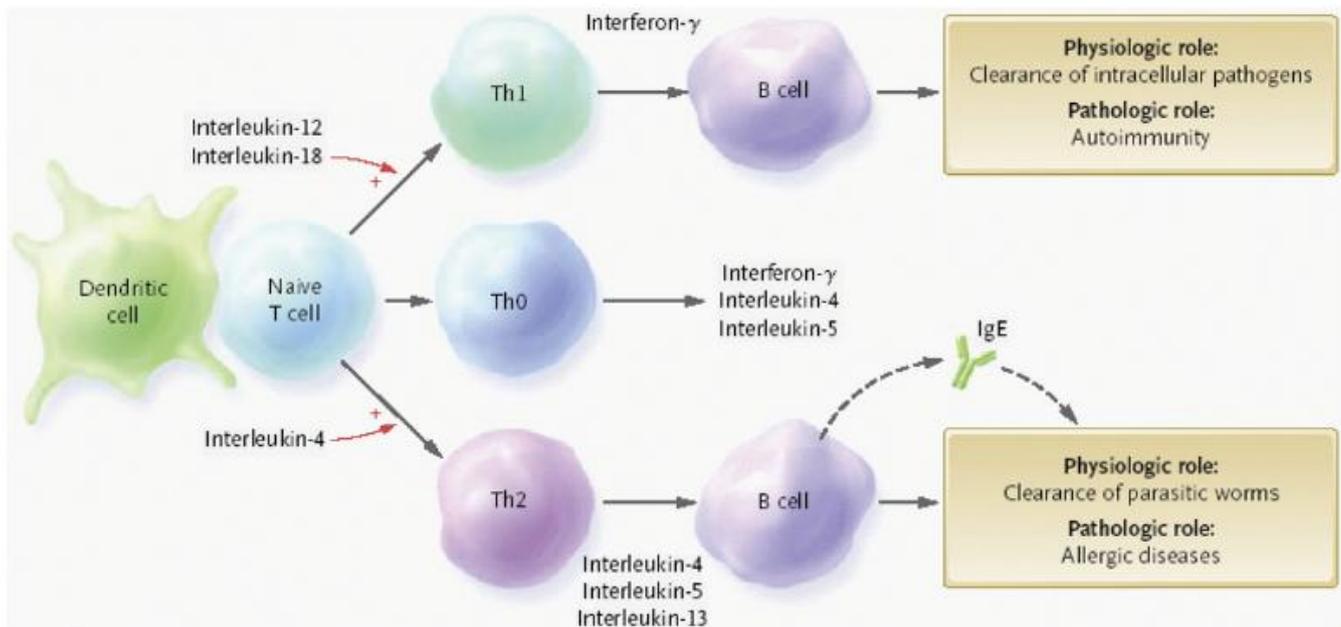


Figure 1. Role of T_H2 -like cytokines, B cells, and IgE in the development of allergy. Reproduced with permission from Bieber.¹³

Par son action « anti-interleukines pro-inflammatoires », le dupilumab a été montré initialement efficace dans le traitement de l’asthme sévère [19] [20] mais aussi dans la réduction de la sévérité des maladies atopiques comme la sinusite chronique, la polypose chronique et la DA.

Des études de phase II [21] [22] puis de phase III [23] [24] ont confirmé le rôle bénéfique du dupilumab dans le traitement de la DA modérée à sévère de l’adulte. Une amélioration significative de l’indice de sévérité de l’atteinte cutanée (Eczema Area and Severity Index) après 16 semaines de traitement est constatée, comparé contre placebo. Le dupilumab s’est avéré plus efficace et mieux toléré que d’autres biothérapies ciblant l’IL-4 et /

ou IL-13 (tralokinumab ou lebrikizumab) [25] et fait aujourd’hui référence parmi les dernières thérapies développées dans la DA.

Toutefois, des effets indésirables ophtalmologiques type conjonctivites ont été rapportés dans des proportions supérieures (de l’ordre de 20%) parmi les groupes traités par dupilumab comparés aux groupes placebo (autour de 10%) dans de nombreuses études de phase III. Les études rétrospectives de vraie vie confirment une survenue fréquente de conjonctivites allant de 11 % à 38,2 % (Tableau I). Cependant, l’évaluation ophtalmologique n’était pas systématique et parfois menée par des dermatologues ou sur déclaration du patient. La survenue de ces effets indésirables a conduit à inscrire dans les caractéristiques du produit que « les patients traités par dupilumab présentant une conjonctivite qui ne guérit pas après un traitement standard doivent passer un examen ophtalmologique. »

Il n’y a actuellement pas dans la littérature d’étude prospective en vie réelle comprenant une évaluation ophtalmologique systématique standardisée avant et au cours du traitement par dupilumab.

Tableau I. Proportion de conjonctivites sous dupilumab pour DA parmi plusieurs études.

	Effectif total de l’étude	Conjonctivites sous dupilumab	Conjonctivites dans le bras placebo
<u>Etudes phase III</u>			
LIBERTY AD	740	17,9 %	7,9 %
CHRONOS			
CAFE	542	25,8 %	13,9 %
CHRONOS	1165	26,8 %	9,2 %
SOLO	758	5,9 %	4,9 %
<u>Etudes de vraie vie</u>			
GREAT (France) [26]	241	38,2 %	
Ariens et al. (Pays Bas)	138	34,0 %	
Uchida et al. (Japon)[27]	22	36,0 %	Non disponible
Maudinet et al. (France)[28]	18	27,0 %	
Fagnoli et al. (Italie) [29]	109	11,0 %	
Bekker et al. (Pays Bas)	74	23,0 %	

I. 3. Hypothèses physiopathologiques de conjonctivites sous dupilumab

Plusieurs hypothèses existent pour expliquer ces cas plus fréquents de conjonctivites sous dupilumab [30]. Il est intéressant de noter que parmi les patients traités par dupilumab pour asthme grave il n'y a pas de survenue accrue de conjonctivite [19].

I. 3. 1. Colonisation par le *Demodex*

Le *Demodex* est un arthropode qui se nourrit de sébum et est fréquemment retrouvé dans les cils. Il prolifère avec l'âge et surtout au cours des rosacées oculaires en raison de la sécheresse et de l'élévation du pH. Il entretient ainsi l'inflammation palpébrale chronique et l'instabilité du film lacrymal à l'origine de conjonctivites. Sa prolifération pourrait être facilitée par la diminution des quantités d'interleukine 4 et 13 de la surface oculaire et l'élévation d'IL-17. Ces 2 premières cytokines sont justement ciblées et inhibées par le dupilumab. Cette hypothèse reste à être confirmée par des preuves plus tangibles. Les traitements usuels comprennent les soins de paupières, larmes artificielles, cure courte d'azyter, ciclosporine en collyre ou doxycycline PO [31].

I. 3. 2. Raréfaction en cellules caliciformes et sécrétion de mucus

Une étude avec biopsies conjonctivales a comparé 3 patients avec conjonctivites contre 3 autres sans conjonctivite sous dupilumab parmi 74 patients traités (23 % de survenue de conjonctivites). La principale différence anatomopathologique retrouvée a été la pauvreté en cellules caliciformes parmi les patients avec conjonctivite. Il a été montré chez la souris et chez l'homme (Barnett et Afshari Dupilumab Associated Mucin Deficiency) que ces cellules prolifèrent sous l'influence de l'interleukine 13 que le dupilumab inhibe. La raréfaction en cellules caliciformes est à l'origine d'une moindre sécrétion de mucus et d'une réduction du taux de la protéine Mucin 5AC dans les larmes des patients sous dupilumab [32]. Cette instabilité du film lacrymal peut mener à des conjonctivites [33].

Pour autant, le lebrikizumab qui inhibe l'interleukine 13 seule n'était pas associé à un plus grand risque de conjonctivite parmi les patients traités pour dermatite atopique [34]. L'inhibition conjointe de l'interleukine 4 serait nécessaire [35] à la survenue de conjonctivite en favorisant la sécrétion d'interféron gamma par les lymphocytes T « helper » type 1. L'interféron gamma s'avère être un médiateur et un marqueur des syndromes secs évaporatifs en inhibant l'effet de l'interleukine 13 et donc le développement des cellules calciformes.

I. 3. 3. Niveau d'IgE et chimiokines

Un travail sur 57 adultes japonais, dont 49 hommes, retrouve des taux sanguins d'IgE et de chimiokines CL17 (ou TARC) plus élevés à j0 (« baseline ») parmi les patients avec survenue de conjonctivites sous dupilumab (n=13/57) que ceux sans survenue de conjonctivite [36]. Le taux sanguin de ces biomarqueurs augmente avec la sévérité de la DA. Cependant, aucun lien n'est établi entre risque d'atteinte ophtalmologique et sévérité clinique initiale de la dermatite atopique. Les auteurs proposent que ce dosage basal soit réalisé pour prédire le risque de survenue de conjonctivites.

I. 3. 4. Activation de la voie des kérato-conjonctivites vernaes par le ligand OX40

L'inhibition de l'effet des IL4 et 13 pourrait augmenter l'activité de ligands spécifiques comme OX40, un des récepteurs de la famille des TNF. Cela a déjà été montré expérimentalement dans des modèles murins [37]. Par ailleurs, l'activation du ligand OX40 est génératrice d'inflammation de la surface oculaire. Son inhibition a déjà été étudiée avec succès pour réduire le risque de rejet de cornée greffée [38]. Plus récemment, la stimulation du ligand OX40 a été associée à la voie d'activation de kérato-conjonctivites vernaes [39].

I. 3. 5. Taux sanguins de Polynucléaires Eosinophiles

Un taux sanguin plus élevé de polynucléaires éosinophiles est retrouvé chez les patients atopiques avec une DA mais également ceux souffrant d'asthme. Ce taux sanguin de PNEo est augmenté par le dupilumab [40] (attraction des éosinophiles par molécules

d'adhésion et de chémokines). Le nombre d'éosinophiles est plus important dans les larmes des patients en période de conjonctivites allergiques ou de kérato-conjonctivites vernoales que sans [41]. Il y a un lien hypothétique entre ces 2 données.

I. 3. 6. Rôle des récepteurs de l'IL-4 à la surface de cellules conjonctivales

La présence des récepteurs de l'IL-4 à la surface de la conjonctive humaine a été confirmée avec un possible rôle anti-inflammatoire incomplètement élucidé [42].

Son inhibition localement par le dupilumab pourrait activer certaines voies de l'inflammation [35].

I. 4. Objectifs de l'étude

Etudier l'épidémiologie (fréquence, facteurs de risque), les caractéristiques cliniques et l'impact sur la qualité de vie des effets indésirables ophtalmologiques survenus sous dupilumab chez les patients atteints de DA.

II. Matériels et méthodes

Il s'agissait d'une étude observationnelle prospective multicentrique au sein de différents CHU Français : Bordeaux, Clermont-Ferrand, Lille (CHRU et université catholique de Lille), Lyon, Nantes, Nice, Paris (AP-HP), Reims, Rouen et Toulouse. Les patients ont été inclus d'avril 2019 à Novembre 2020.

L'objectif principal était d'évaluer la fréquence des effets secondaires ophtalmologiques sous dupilumab à 4 mois.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la prévalence d'autres comorbidités ophtalmologiques au sein d'une population atteinte de DA avant et après mise sous dupilumab (kératite et blépharite), les caractéristiques cliniques ophtalmologiques de la surface oculaire (BUT et Schirmer), de décrire la prise de traitements ophtalmologiques locaux pendant la durée du traitement, d'évaluer la qualité de vie ophtalmologique au cours du traitement par dupilumab (OSDI), de vérifier l'efficacité dermatologique du dupilumab (SCORAD) et d'identifier des facteurs de risque de survenue de conjonctivites sous dupilumab.

Etaient inclus des patients majeurs (ou âgé de plus de 15 ans avec accord parental) atteints de D.A. modérée ($SCORAD \geq 25$) à sévère ($SCORAD \geq 50$) ou résistante aux traitements conventionnels justifiant l'instauration du dupilumab. Etaient exclus les femmes enceintes ou allaitantes, patients de moins de 15 ans, patients sous tutelles ou curatelles. Les patients étaient examinés sur le plan ophtalmologique avant, ou le jour de la première injection sous-cutanée de dupilumab (j0). Une évaluation médicale à 4 mois (m4, \pm 8 semaines) était réalisée pour juger de l'efficacité dermatologique et de la tolérance ophtalmologique du traitement. Une 3ème et dernière visite à 1 an était préconisée (m12). En cas de symptômes ophtalmologiques nouveaux ou invalidants survenant entre les visites, les patients étaient informés de la nécessité de consulter en ophtalmologie au sein de leur centre investigateur. Le nombre de patients à inclure pour une puissance supérieure à 80% était de 233.

Un formulaire commun à tous les centres permettait le recueil de données.

Concernant la partie ophtalmologique :

- les antécédents ophtalmologiques étaient évalués par un critère composite : antécédents déclarés par le patient de conjonctivite, blépharite, kératite et/ou prise d'un traitement pour ces pathologies respectives. Une recherche dans le dossier médical si le patient était déjà connu du service était également possible.

- le score clinique ophtalmologique évaluait la sévérité de l'atteinte anatomique ophtalmologique. L'évaluateur cotait de 0 (normal) à 2 (atteinte sévère), structure par structure : plan cutané palpébral, paupières inférieures et supérieures (présence d'inflammation, papilles, follicules, fibrose conjonctivale), limbe (nodules, néovaisseaux), cornée (présence d'une kératite ponctuée superficielle, néovaisseaux, opacités et taies cornéennes), etc. Un score total « d'atteinte ophtalmologique clinique » consistait en la somme des différentes atteintes. Un score ≥ 15 signalait une conjonctivite modérée à sévère (≥ 30). Entre 7 et 14 il s'agissait « d'irritation conjonctivale » ou « conjonctivite minimale ». Ce score se voulait simple, accessible à une cotation clinique rapide et n'a pas été validé par d'autres études.

Étaient également recueilli la meilleure acuité visuelle corrigée, les traitements ophtalmologiques existants, le Break Up Time, le test de Schirmer et la pression intra-oculaire. Un formulaire de qualité de vie « ophtalmologique » validé [43] était complété par le patient à chaque consultation : le score OSDI. Plus le score était élevé (de 0 à 100) et plus le patient était symptomatique.

Pour la partie dermatologique du recueil :

Deux scores validés de sévérité de la DA étaient recueillis à chaque visite : le SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) et l'IGA (*Investigator Global Assessment*) ainsi que la forme clinique de la DA.

Le recueil patient était anonymisé et les données étaient conservées sous forme de tableau Excel. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce aux tests de Student et Mann-Whitney pour les comparaisons de chiffres et pourcentages (différence de moyenne). Des modèles linéaires généralisés mixtes sont employés pour le calcul de coefficient. Le seuil de significativité statistique retenu était $p < 0,05$.

Le comité d'éthique local (Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé, GNEDS) avait donné son accord pour la réalisation de cette étude multicentrique.

En raison de la survenue de la pandémie à Coronavirus SARS CoV 2, les inclusions ont été arrêtées de mars à mai 2020. Ces 3 mois d'arrêt nous obligent à présenter ce jour des résultats intermédiaires. Les inclusions ont repris mais avec un retard sur les prévisions initiales.

III. Résultats

A la date du 3 juillet 2020, un total de 173 patients a été inclus, âgés en moyenne de 38,3 ans (\pm 15,6 ans). Parmi eux, 59 patients (34,1 %) ont été revus à m4 (\pm 2 mois) et 13 à m12 (7,5 %; données non exploitées). Huit patients ont été revus prématurément ($<$ 2 mois).

III. 1. Prévalence et caractéristiques des conjonctivites

Les caractéristiques principales de la population à l'inclusion sont détaillées dans le Tableau II. Nous comparons ces caractéristiques à l'inclusion et à m4 dans le Tableau III.

Tableau II. Caractéristiques principales de la population à l'inclusion (j0).

	j0
Effectif	n= 173
Âge moyen (écart type)	38,3 (± 15,6) ans
Sexe : homme / femme	59,1 % / 40,9 %
ATCD ophtalmo avant dupilumab :	
- Conjonctivite	43,0 %
- Blépharite	19,6 %
- Kératite	10,0 %
Traitements ophtalmologiques	24,1 %
Conjonctivites diagnostiquées	17,3 %
Blépharites diagnostiquées	33,3 %* à 54,9 %**
Kératites (ou KPS) diagnostiquées	9,36 %* à 33,1 %**
Kératocône	2,3 %
Moyennes de différents paramètres :	
BUT OD (secondes)	7,62 (± 6,72)
BUT OG (secondes)	8,00 (± 6,93)
Schirmer OD (mm)	18,11 (± 8,60)
Schirmer OG (mm)	18,74 (± 8,59)
OSDI	13,41 (± 12,25)
SCORAD	47,31 (± 15,00)

* formes sévères ; ** formes mineures

Parmi les 173 patients examinés à l'inclusion, une conjonctivite était cliniquement diagnostiquée (formes modérées à sévères) chez 30 patients (17,3 %). A noter 50/173 patients à l'inclusion (28,9%) avaient quelques signes d'irritations de la surface oculaire sans que l'on puisse parler de conjonctivite franche (conjonctivite « minime » avec quelques papilles aux paupières, blépharite modérée, pas d'hyperhémie conjonctivale, pas de sécrétions, etc.). A m4, 17 patients avaient une conjonctivite (28,8 %). A m12, seuls 13 patients ont été revus en date

du 7 juillet 2020 (3 conjonctivites) ce qui est insuffisant pour l'analyse (Tableau III). La comparaison des données recueillies à l'inclusion et à m4 est résumée dans le tableau III.

Tableau III. Données cliniques ophtalmologiques et dermatologiques à l'inclusion et à m4 (m12 à titre indicatif).

	j0	m4	p	m12
Effectif	n= 173	n= 59		n= 13
Conjonctivites diagnostiquées	17,3 %	28,8 %	ns	23,1 %
Blépharites diagnostiquées	33,3 %* à 54,9 %**	26,8 %* à 53,6 %**		
Kératites (ou KPS) diagnostiquées	9,36 %* à 33,1 %**	10,9 %* à 43,6 %**		
Kératocône	2,3 %	3,4 %	ns	
Traitements ophtalmologiques	24,1 %	54,8 %	<0,05	61,5 %
Moyennes de différents paramètres :				
BUT OD (secondes)	7,62 (± 6,72)	6,37 (± 3,04)	ns	9
BUT OG (secondes)	8,00 (± 6,93)	6,41 (± 2,80)	ns	9
Schirmer OD (mm)	18,11 (± 8,60)	20,91 (± 10,11)	<0,05	23
Schirmer OG (mm)	18,74 (± 8,59)	21,81 (± 9,24)	<0,05	23,7
OSDI	13,41 (± 12,25)	17,86 (± 17,80)	ns	15,4
SCORAD	47,31 (± 15,00)	24,49 (± 15,77)	< 0,001	18 (± 13)

* formes sévères ; ** formes mineures

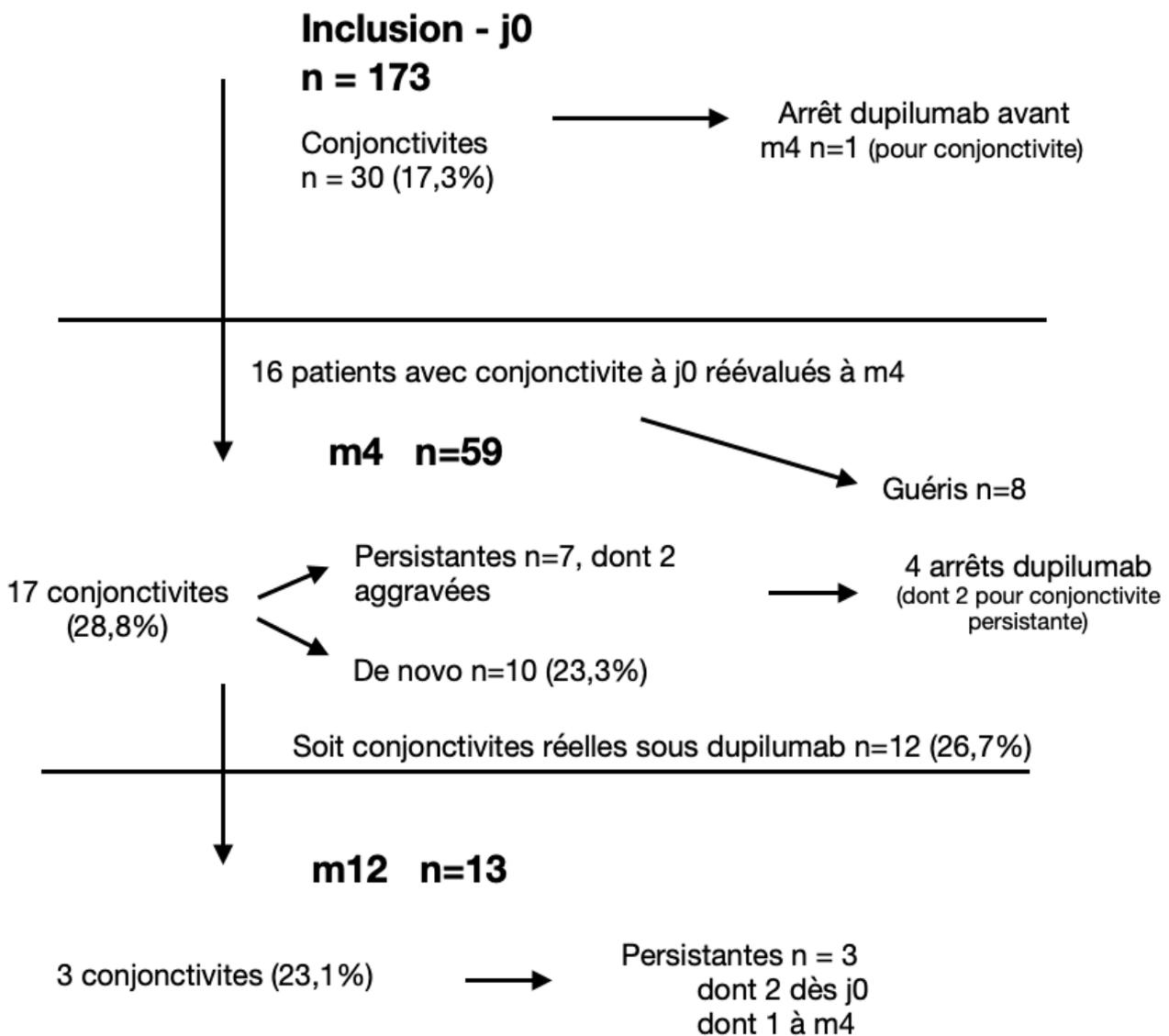
Parmi les 30 patients avec conjonctivite à l'inclusion, 16 ont été revus à m4 (53,3%) (voir Graphique 1). Huit n'avaient plus de conjonctivite à m4 dont 5 après instauration d'un traitement (2 tacrolimus topique, 2 larmes artificielles, 1 ciclosporine topique). Sept patients avaient toujours une conjonctivite à m4, tous sous traitement (4 patients sous larmes artificielles et soins de paupières seuls, 2 avec corticoïdes collyres, 1 avec ciclosporine). Parmi eux, 2 ont eu une conjonctivite qui s'est dégradée (score ophtalmologique et OSDI plus importants) tandis que les 5 autres ont plutôt eu tendance à l'amélioration (score ophtalmologique et OSDI moindres dans les 5 cas).

Un patient avait arrêté le dupilumab avant m4 pour conjonctivite.

Concernant les 17 patients avec conjonctivite à m4, 10 étaient survenues *de novo* soit 23,3 % des patients qui n'avaient pas de conjonctivite à l'inclusion. Les sept autres patients avec conjonctivite à m4 en avaient déjà une avant l'instauration du dupilumab.

Finalement, en considérant les 10 conjonctivites *de novo* à m4 et les 2 patients avec conjonctivites aggravées, nous retrouvons une incidence de « conjonctivites réelles » sous dupilumab de 26,7 % à m4.

Graphique 1. Flowchart



La prévalence de conjonctivites à m4 (n=17, 28,8%) avait tendance à être plus élevée qu'à l'inclusion (ns).

La majorité des conjonctivites étaient des formes modérées de type « atopique » (n = 13, 22,0% des patients à m4). Cliniquement, on retrouvait une hyperhémie conjonctivale bilatérale modérée, une inflammation palpébrale avec des papilles plutôt petites et nombreuses ou des follicules. Il n'y avait pas, ou peu, de chémosis ou de sécrétions. Souvent ce tableau s'accompagnait d'une blépharite antérieure et/ou postérieure avec une madarose dans les cas plus inflammatoires. Un plan cutané palpébral eczémateux était également fréquent. L'évolution de ces conjonctivites était souvent favorable, parfois spontanément ou bien sous traitement simple (larmes artificielles, soins de paupières) mais fluctuante (photographie cas 1).

Une minorité de conjonctivites étaient folliculaires sévères (n=4, 6,8 %) avec nodules limbiques et grains de Trantas possibles (photographies cas 2 et 3). Ces formes s'apparentaient à des kérato-conjonctivites vernaes bilatérales avec cependant une atteinte cornéenne minime voire absente. Dans notre étude, ces formes sévères étaient parfois résistantes à toutes les thérapeutiques locales et ont conduit à l'arrêt du dupilumab.

Parmi les patients avec conjonctivite à l'inclusion, 50 % étaient guéris à m4, tous sous traitements locaux. A noter qu'un patient de la cohorte avait une conjonctivite jugée sévère à l'inclusion. Un traitement local par ciclosporine a été instauré permettant une nette amélioration ophtalmologique et dermatologique sous dupilumab.

Les autres comorbidités ophtalmologiques (blépharite et kératite) étaient retrouvées dans des proportions similaires entre j0 et m4. Cependant, les patients ayant au moins un antécédent ophtalmologique (blépharite et/ou conjonctivite et/ou kératite) avaient un score ophtalmologique clinique plus élevé à n'importe quelle visite que ceux qui n'avaient pas d'antécédents d'une différence de moyennes (DM) de 3,1 (IC 95 % [1,5 ; 4,8] ; p<0,001). Pour chaque antécédent (blépharite, conjonctivite et kératite), ce score clinique ophtalmologique était augmenté respectivement d'une DM de 5,2 (IC 95 % [1,5 ; 8,9]; p=0,008) ; 5,1 (IC 95 % [1,8 ; 8,9] ; p=0,004) ; 6,5 IC 95 % [0,9 ; 12,1] ; p=0,027).

III. 2. Délai de survenue de conjonctivite

A m4, 17 patients avaient une conjonctivite, soit 28,8 %. Entre m5 et m11, 3 patients avaient une conjonctivite : une patiente avec une blépharite à l'inclusion s'est dégradée avec franche conjonctivite survenue à m6 ; un patient avec une conjonctivite déjà présente à j0, m4 et m5 ; et enfin, un patient avec une conjonctivite déjà diagnostiquée à l'inclusion.

Parmi les 2 patients avec conjonctivites à m12, un avait déjà une conjonctivite à j0 et m4 et l'autre dès m4. A noter 1 patient de 19 ans vu à m15 en urgence avec conjonctivite folliculaire sévère (antécédent connu de kérato-conjonctivite vernale) sans conjonctivite lors des examens précédents et bonne évolution sous corticothérapie locale.

III. 3. Identification de facteurs de risque de survenue de conjonctivite

L'âge et le sexe ne constituaient pas des facteurs de risque de conjonctivite sous dupilumab. Parmi les antécédents ophtalmologiques, une conjonctivite avait tendance à être associée à un risque plus important de survenue de conjonctivite sous dupilumab ($p=0,09$), (Tableau IV).

Tableau IV. Fréquence de survenue de conjonctivites sous dupilumab* (n=66) selon la présence d'antécédents ophtalmologiques antérieures à l'instauration du dupilumab.

ATCD ophtalmologique avant instauration du dupilumab		Pas de conjonctivite sous dupilumab	Survenue de conjonctivite sous dupilumab	p
conjonctivite	oui	41,9 %	68,4 %	ns (0,09)
	non	58,1 %	31,6 %	
blépharite	oui	22,7 %	42,1 %	
	non	77,3 %	57,9 %	
kératite	oui	9,8 %	21,1 %	
	non	90,2 %	78,9 %	
au moins un ATCD ophtalmo	oui	47,8 %	73,7 %	
	non	52,2 %	26,3 %	

* dont 59 patients revus à m4 et 7 patients revus avant m4.

III. 4. Traitements ophtalmologiques pendant l'étude

A l'inclusion, 24,1 % des patients de la cohorte avaient au moins 1 traitement ophtalmologique local et 14,1 % n'avaient qu'un seul traitement ophtalmologique local contre 54,8 % et 25,8 % à m4 (Tableau V). L'utilisation déclarée de traitements ophtalmologiques (larmes artificielles, soins de paupières, azyter, doxycycline *per os*, corticoïdes locaux, ciclosporine collyre ou tacrolimus pommade) était associée à un score ophtalmologique clinique moindre quelle que soit la visite, témoignant de leur efficacité sur la surface oculaire. Respectivement les DM pour les larmes artificielles étaient de -5,8 (IC 95 % [-11,2 ; -0,3] p=0,035) ; pour les corticoïdes locaux DM -8,1 (IC 95 % [-14,1 ; -1,9] p=0,009) ; ciclosporine collyre DM -10,8 (IC 95 % [-17,3 ; -4,3] p=0,002) et tacrolimus DM -19,9 (IC 95 % [-28,0 ; -11,6] p<0,001).

Tableau V. Prise de traitements ophtalmologiques locaux à l'inclusion et à m4.

	j0 (instauré avant l'inclusion)	m4	p
Effectif total	n= 173	n= 60	
Tous traitements ophtalmologiques	24,1 %	54,8 %	< 0,05
Larmes artificielles	16,6 %	41,7 %	< 0,05
Soins de paupières	3,6 %	12,9 %	< 0,05
Azyter	0,6 %	3,2 %	ns
Corticoïdes locaux	6,4 %	14,5 %	ns
Ciclosporine collyre	3,9 %	8,3 %	ns
Tacrolimus pommade	4,6 %	10,0 %	ns
Doxycycline PO	0,0 %	1,6 %	ns

Parmi les patients avec un ou des traitements ophtalmologiques après 2 mois de dupilumab, la présence d'antécédents ophtalmologiques était fréquente (Tableau VI).

L'instauration d'un traitement ophtalmologique local après 2 mois de dupilumab était corrélée à la présence d'antécédents ophtalmologiques d'un coefficient de corrélation de 45,33 (IC 95 % [23,16 ; 63,03] ; $p < 0,001$).

Tableau VI. Instauration d'un traitement ophtalmologique local après m2 selon la présence d'un antécédent ophtalmologique.

	pas de ttt ophtalmo à \geq m2	≥ 1 ttt ophtalmo à \geq m2	p
Aucun atcd ophtalmo	67,9 %	32,1 %	
≥ 1 atcd ophtalmo	28,6 %	71,4 %	0,051

III. 5. Efficacité dermatologique du dupilumab

Le SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) était très significativement diminué entre l'inclusion (47,31 (\pm 15.00)) et m4 (24.49 (\pm 15.77)) ($p < 0,001$). Cette réduction du score clinique de sévérité de la DA était significative dans tous les cas de figure quel que soit le sexe, l'âge, les antécédents ophtalmologiques ou encore la prise de traitements ophtalmologiques.

Le SCORAD à l'inclusion avait tendance à être plus élevé chez les patients avec des antécédents ophtalmologiques (blépharite, conjonctivite, kératite) (Tableau VII).

Tableau VII. SCORAD moyen à l'inclusion selon la présence ou non d'antécédents ophtalmologiques.

	Absence de l'atcd	Présence de l'atcd	p
Blépharite	42,7 (\pm 16,4)	48,7(\pm 14,9)	ns
Conjonctivite	42,4 (\pm 16,0)	45,7 (\pm 16,6)	ns
Kératite	42,7(\pm 16,0)	47,5(\pm 17,0)	ns

Par ailleurs, le score clinique de sévérité d'atteinte ophtalmologique n'était pas corrélé au SCORAD à l'inclusion (coefficient de corrélation de 12,7 (IC 95 % [-2.1 ; 26.9] ; $p = 0,092$)).

III. 6. Qualité de vie ophtalmologique pendant le traitement par dupilumab

Le score OSDI avait tendance à être plus élevé à m4 par rapport à l'inclusion 17,86 (\pm 17,80) versus 13,41 (\pm 12,25) (ns). Toutes visites confondues, le score OSDI était significativement augmenté chez les patients avec un antécédent de conjonctivite d'une DM 9,3 (IC 95 % [2,9; 15,8] ; $p < 0,05$).

Un antécédent de conjonctivite semblait être associé à un score OSDI plus élevé à m4 qu'à l'inclusion: DM 4,4 (IC 95 % [-0,03 ; 8,7] ; $p = 0,05$). Un antécédent de blépharite ou de

kératite était significativement associé à un score OSDI plus important à m4 qu'à l'inclusion, respectivement d'une DM 4,9 (IC 95 % [0,4 ; 9,4] ; p=0,04) et 4,8 (IC 95 % [0,3 ; 9,3] ; p=0,04).

L'âge, le sexe ou la prise de traitements ophtalmologiques locaux à l'inclusion n'étaient pas associés à une modification significative du score OSDI à m4. Parmi les patients sans survenue de conjonctivite à m4, le score OSDI moyen entre j0 (13,4 (± 13,4)) et m4 (11,53 (± 11,53)) n'était pas différent significativement.

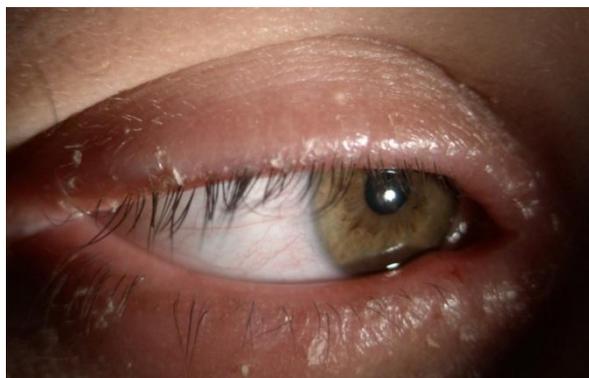
III. 7. Arrêt du dupilumab pendant l'étude dupi œil

Parmi les 63 patients suivis à 4 mois (± 2 mois), le dupilumab a dû être arrêté chez 5 patients (7,9%) dont 3 (4,8%) pour mauvaise tolérance ophtalmologique (conjonctivites sévères) et 2 (3,1%) pour inefficacité dermatologique du traitement.

III. 8.Exemples d'événements indésirables ophtalmologiques sous dupilumab

Nous présentons quelques exemples d'événements indésirables ophtalmologiques survenus sous dupilumab.

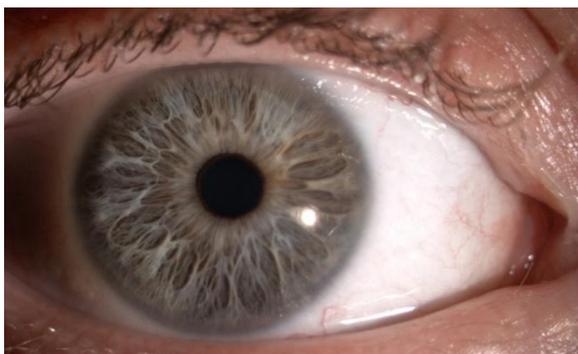
Cas 1 : Blépharite avec madarose. Femme de 22 ans avec antécédent de conjonctivites.



Cas 2 : Conjonctivite folliculaire sévère sous dupilumab, notez la présence de grains de Trantas et nodules limbiques. Homme de 40 ans avec antécédent de conjonctivites.



Cas 2 (suite) : Même patient 1 mois après arrêt du dupilumab et 7 jours de corticoïdes locaux.



Cas 3 : Kérato-conjonctivite avec grains de Trantas. Amélioration nette sous corticothérapie locale et poursuite du dupilumab. Homme de 18 ans avec antécédent de conjonctivites.



III. 9. Cataractes parmi la population de l'étude

5 patients avaient une baisse de l'acuité visuelle imputable à une cataracte à l'inclusion. 4 patients avaient déjà été opérés de cataracte. Aucune cataracte antérieure ni postérieure n'a été répertoriée et aucune cataracte n'est apparue entre l'inclusion et m4.

IV. Discussion

Cette étude est la première, à notre connaissance, à évaluer systématiquement les patients par un examen ophtalmologique standardisé réalisé avant l'introduction du dupilumab et pendant la période de traitement. Cette évaluation pré-thérapeutique est nécessaire pour évaluer la réelle incidence des effets secondaires ophtalmologiques sous dupilumab car la fréquence des comorbidités ophtalmologiques dans cette population atteinte de DA de forme sévère ou résistante est élevée. Ainsi, les résultats préliminaires de notre étude montrent que près d'un patient sur deux avait un antécédent de conjonctivite et/ou de blépharite avant dupilumab et près de 2 patients sur 10 avait une conjonctivite le jour de l'inclusion. Après 4 mois de dupilumab, un patient sur 3 avait une conjonctivite (n=17) mais seuls 10 patients avaient une conjonctivite *de novo* et 2 une conjonctivite majorée depuis l'inclusion. L'incidence réelle des conjonctivites, *de novo* et aggravées, sous dupilumab à 4 mois dans notre étude est donc de 27 %.

IV. 1. La population de l'étude

L'âge moyen de notre population est de 39 ans, proche de ce qui est retrouvé dans des études épidémiologiques sur la DA de l'adulte [2] [10]. Le sexe ratio retrouvé dans la littérature est souvent de 60 % de femmes contre 40 % d'hommes en Europe. Aux USA et Japon [36] l'inverse est plus fréquemment retrouvé, comme dans notre étude.

Quarante-trois pourcents de la population avaient déjà un antécédent de conjonctivite à l'inclusion ; 19,6 % avaient un antécédent de blépharite connue ou un traitement de blépharite (soins de paupières, cure d'azyter, doxycycline) et 10,0 % un antécédent de kératite.

La prévalence élevée des antécédents ophtalmologiques atopiques de notre population est proche de ce qui est décrit dans la littérature [7]. Au sein d'une grande cohorte danoise, Thyssen et al. retrouvait en 2017 une fréquence augmentée de conjonctivites (3,7%), kératites (1,5%) et même kératocônes (0,4%) parmi des patients souffrant de dermatite atopique sévère (n=4272). Ces chiffres étaient supérieurs à la population générale sans dermatose [10]. Une étude italienne de 2015 menée par des ophtalmologistes sur 3545 patients (âge moyen 38 ans)

avec allergies oculaires diagnostiquées considérait que 55 % d'entre eux avaient des conjonctivites allergiques saisonnières et 18 % des conjonctivites per-annuelles. Parmi cette population, 26,1 % étaient également atteints de DA [9]. Une étude japonaise menée en 1997 sur 280 patients atteints de DA suivis dans le service de dermatologie du Tokyo Medical College Hospital retrouvait une blépharite dans 52,5 % des cas et une conjonctivite chez 39,5 % des patients examinés. Les auteurs rappelaient la grande fréquence de patients asymptomatiques malgré la présence clinique de pathologies ophtalmologiques [44]. Le tableau VIII résume les pourcentages de conjonctivites diagnostiquées par des ophtalmologistes parmi des patients atteints de DA dans différentes études.

Tableau VIII. Comparaison d'études de survenue de conjonctivites cliniquement diagnostiquées parmi une population atteinte de DA (indépendamment du traitement dermatologique).

Auteurs de l'étude	n	% de conjonctivites	Année	Revus
Ohmachi N et al. [11]	240	28,3 %	1994	Allergy
Amemiya T et al. [7]	44	31,8 %	1980	Ophtalmologica
Nakano E et al. [44]	280	39,5 %	1997	Nippon Ganka Gakkai Zasshi
Garrity et al. [8]	200	42,5 %	1985	Can J Ophtalmology
Notre étude	173	17,3 %	2020	

IV. 2. Survenue de conjonctivite pendant l'étude

La réévaluation des patients à m4 après introduction du dupilumab montrait que 28,8 % avaient une conjonctivite cliniquement diagnostiquée par un ophtalmologiste. Ce chiffre est proche de ceux rapportés dans les études de vraie vie, autour de 30 % (Tableau I), sans distinctions des cas survenus avant instauration du dupilumab. Finalement, ce résultat est comparable aux proportions de patients souffrant de conjonctivites parmi la population atopique (Tableau VIII).

Nous résumons dans le Tableau IX les données provenant de plusieurs études de vraie vie évaluant la survenue de conjonctivites au sein de population souffrant de DA avant (si disponible) et après mise sous dupilumab.

Tableau IX. Comparaison d'études de survenue de conjonctivites sous dupilumab.

Auteurs de l'étude	n	prospectif	Cs oph systématique à baseline (j0)	Prévalence conjonctivite j0	Cs oph systématique de contrôle (m4)	Prévalence conjonctivite sous dupilumab	Conjonctivite <i>de novo</i> *	Atcd de conjonctivite
Ariens et al.	129	oui	nd	nd	nd	34 %	nd	nd
Faiz et al. (GREAT) [26]	241	non	nd	nd	nd	38,2 %	nd	nd
Fagnoli et al.[29]	109	non	nd	nd	nd	11 %	nd	75 % (9/12)
Maudinet et al. [28]	18	non	nd	nd	nd	27 %	nd	nd
Maudinet et al. [28]	25	oui	oui	Atteinte de la surface oculaire : 64 %	oui	12 %	nd	60 %
Nettis et al.[45]	96	oui	nd	25 %	nd	nd	40,2 %	nd
Uchida et al.[36]	57	non	nd	nd	non	22,8 %	nd	nd
Touhouche et al. [46]	46	oui	oui	28,3 %	oui	nd	37,5%	28,3 %
Notre étude	173	oui	oui	17,3 %	oui	28,8 %	23,3 %	43%

nd : non disponible ; *conjonctivites sous dupilumab après exclusion de celles diagnostiquées à l'inclusion

L'apport majeur de notre étude est la fiabilité de l'évaluation de la prévalence des conjonctivites avant l'introduction du dupilumab qui était de 17,3 %. Cette prévalence est expliquée par les fréquentes comorbidités ophtalmologiques de cette population atteinte de DA sévère ou résistante aux traitements « conventionnels ». Ceci nous permet de calculer l'incidence des conjonctivites *de novo* sous dupilumab ce qui n'est quasiment jamais évalué dans la littérature. Une étude récente italienne s'intéressant aux conjonctivites sous dupilumab sur 96 patients retrouvait 25,0 % de conjonctivite à l'inclusion mais sans

évaluation ophtalmologique systématique. Après exclusion de ces derniers, le pourcentage de conjonctivites survenues pendant traitement par dupilumab (conjonctivites *de novo*) était de 40,3 % [45] tandis qu'elle était de 23,3 % dans notre étude.

La majorité de ces conjonctivites observées dans notre étude pourrait être qualifiée d'« atopique ». L'évolution de ces conjonctivites est souvent favorable, parfois spontanément ou bien sous traitements simples (larmes artificielles, soins de paupières) mais fluctuante. Quelques cas moins fréquents nécessitent des cures courtes de corticoïdes et exceptionnellement de la ciclosporine topique. Les anti-histaminiques ne se montrent que peu efficaces dans ces situations, sauf en cas d'authentiques conjonctivites allergiques ou prurit oculaire important, comme déjà rapporté [47] [48].

Physiopathologiquement, ces conjonctivites pourraient s'expliquer par l'hypothèse de la raréfaction en cellules calciformes et d'une moindre sécrétion de mucus. La tendance à un BUT plus court à m4 qu'à l'inclusion témoignerait d'un film lacrymal moins stable. Ces conjonctivites « atopiques » sont différentes des conjonctivites allergiques (prurit, chémosis présent, papilles grandes et nombreuses). L'effet saisonnier n'a pas été étudié ici.

En plus de ces conjonctivites fluctuantes de sévérité modérée, nous confirmons la survenue plus rare de conjonctivites folliculaires sévères avec nodules limbiques et grains de Trantas possibles. Des cas similaires ont déjà été rapportés : les premiers par Wollenberg [48] qui rapportait 13 cas en 2018. Deux cas de conjonctivites papillaires sévères ont également été décrits par Shen [49]. Ce dernier insistait sur la forme de conjonctivite folliculaire et proche des kérato-conjonctivites vernaes (KCV), à différencier des formes papillaires allergiques, avec toutefois une atteinte cornéenne souvent moindre. L'activation de la voie du ligand OX40, retrouvé dans les KCV, pourrait expliquer ces formes sévères. Elles sont vraisemblablement en lien avec le dupilumab car les KCV sont rares (3,2 pour 100 000 habitants [50]) et concernent ici des adultes. La kérato-conjonctivite vernale est connue pour être l'apanage des moins de 18 ans [51], population minoritaire dans notre étude (les ≤ 18 ans représentaient 11 patients soit 6,4 % de la cohorte à l'inclusion).

Nous rapportons entre m2 et m12, 6 patients avec survenues de conjonctivites sévères. Trois patients (soit 4,8 % des m4) ont dû arrêter le dupilumab pour des conjonctivites sévères. Le traitement local par larmes artificielles et soins de paupières n'a amélioré aucun des trois

patients. Le traitement local par corticoïdes a été essayé chez 1 des 3 patients sans montrer d'amélioration. Les 3 autres patients n'ont pas encore été réévalués depuis la mise en route d'un traitement ophtalmologique local. Ce chiffre d'arrêt du dupilumab pour raisons ophtalmologiques est assez proche des 4,2 % rapportés par Faiz et al. [26] et 4 % par Touhouche et al. [46].

Le délai de survenue de conjonctivite sous dupilumab semble assez court, ≤ 4 mois dans la grande majorité des cas comme souvent rapporté : de 5 semaines par Uchida et al. [27] à 12 semaines par Nettis et al. [45]. Seulement 2 patients dans notre étude ont eu une conjonctivite sous dupilumab survenue au-delà de la réévaluation de m4. Il se pourrait que certaines formes sévères rares apparaissent plus tardivement. Même dans les quelques cas de survenue de conjonctivite tardive, les patients avaient des antécédents ophtalmologiques.

Parmi les patients avec conjonctivite diagnostiquée à l'inclusion et revus à m4 (n=16), la moitié s'est améliorée sous dupilumab. La plupart sous traitement (n=5/8) mais quelques-uns spontanément. L'autre moitié des patients a présenté des signes de conjonctivites persistantes à m4 bien que tous étaient sous traitement ophtalmologique. La plupart d'entre eux constatait une amélioration ou stabilité de la sévérité de leur conjonctivite sous dupilumab et traitements ophtalmologiques. Étonnamment, le score OSDI de ces patients était parfois bas comme s'ils étaient « accoutumés » et peu symptomatiques d'une conjonctivite per-annuelle ancienne. Deux patients avec une conjonctivite à l'inclusion se sont dégradés sous dupilumab à m4 et ce malgré les larmes artificielles.

IV. 3. Facteurs de risque de survenue de conjonctivite sous dupilumab

L'âge et le sexe ne constituaient pas un facteur de risque de survenue de conjonctivite sous dupilumab dans notre étude. Le SCORAD avait tendance à être plus élevé chez les patients avec des antécédents ophtalmologiques. Bien que cela ait déjà été proposé [52], un SCORAD élevé à l'inclusion n'était pas identifié comme facteur de risque significatif de survenue de conjonctivite dans notre étude.

Un antécédent de conjonctivite est souvent cité comme le facteur de risque principal de survenue de conjonctivite sous dupilumab dans la littérature mais ceci ne repose que sur des études de faibles effectifs et/ou sans examen ophtalmologique systématique prospectif [53] [28] [48].

Dans notre étude, possiblement à cause d'un manque de puissance, les résultats préliminaires ne montrent pas d'association significative entre un antécédent de conjonctivite et la survenue d'une conjonctivite sous dupilumab.

IV. 4. Autres comorbidités de la surface oculaire: blépharite, kératite et kératocône

Les pourcentages de blépharites diagnostiquées étaient assez similaires à l'inclusion et à m4. Selon la sévérité considérée pour diagnostiquer une blépharite, les chiffres variaient entre 26,8 et 53,6 %. Ces chiffres sont proches de ce qui a déjà été rapporté parmi une population atteinte de dermatite atopique avec 41,1 % [54] ou encore 52,5 % [44] de blépharite. A noter que la fréquence des soins de paupières était multipliée par 3,6 entre l'inclusion et m4 (différence significative). Cela peut s'expliquer par le nombre de patients diagnostiqués avec blépharite à l'inclusion et invités par leur ophtalmologiste à réaliser des soins de paupières.

De même, concernant les kératites, le pourcentage observé variait selon la sévérité considérée (KPS minimales ou denses). Une tendance à une fréquence accrue de kératite s'observait à m4, au moins dans les KPS minimales souvent peu symptomatiques. Le dupilumab ne semble pas être associée à des atteintes cornéennes majeures bien qu'un cas d'ulcération cornéenne a été récemment rapporté chez un patient greffé de cornée pour kératocône [55].

La prévalence de kératocône dans notre étude, 2,4 % des patients à l'inclusion et 3,4 % à m4, était supérieure à ce qui est rapporté au sein de la population générale (0,05 % aux USA [56] à 1 % en Inde [57]). Ces chiffres sont cohérents avec la fréquence accrue de kératocône chez les patients souffrant de DA en raison du prurit oculaire [44].

A noter un homme de 18 ans dont le kératocône a évolué (progression d'un stade de Krumeich à chaque œil) pendant la durée du traitement par dupilumab en raison d'un prurit oculaire majoré sous dupilumab.

IV. 5. BUT et test de Schirmer

Le BUT et le test de Schirmer sont souvent altérés dans cette population comme déjà décrit [58].

Le Break-Up Time, ou temps de rupture du film lacrymal, évalue la qualité du film lacrymal. On apprécie, en secondes, le temps sans cligner que le film lacrymal, mis en évidence par la fluorescéine, met avant de se rompre. Notre recueil montre une tendance à un BUT raccourci entre l'inclusion et m4 sans différence significative aux 2 yeux.

Le test de Schirmer permet une évaluation quantitative de la sécrétion de larmes d'un patient en millimètres. Notre travail retrouve une augmentation significative aux 2 yeux entre l'inclusion et m4. Ce test peut cependant être pris en défaut lors d'un larmoiement et surestimer la quantité de larmes.

Ces éléments sont en faveur d'une majoration de l'instabilité du film lacrymal, d'un syndrome sec qualitatif avec évaporation accélérée plus que quantitatif. L'hypothèse d'une raréfaction des cellules caliciformes productrices de la couche mucinique serait ici cohérente.

IV. 6. Traitements ophtalmologiques

Peu d'études se sont intéressées de façon systématique aux traitements ophtalmologiques au cours du suivi de patients atteints de DA sous dupilumab. La proportion de patients avec un traitement ophtalmologique local doublait entre l'inclusion et m4. Cela peut s'expliquer par un nombre accru de sujets symptomatiques sur le plan oculaire sous dupilumab ou la survenue de conjonctivites justifiant l'instauration d'un traitement. Par ailleurs, il est possible que l'accès aux consultations ophtalmologiques de l'étude ait permis aux patients de se voir prescrire un traitement plus facilement. Ainsi, le chiffre de survenue de conjonctivite à m4 peut être faussement sous-estimé par la mise en route de traitement

ophtalmologique après la visite d'inclusion que les patients n'auraient pas eu dans les études de phase III. De plus, s'agissant d'une étude de vraie vie, certains patients ont pu bénéficier de traitements prescrit par d'autres médecins : généralistes ou médecins traitants, urgentistes, dermatologues, ophtalmologues de ville, etc.

Les traitements employés plus fréquemment et significativement ($p < 0,05$) à m4 qu'à l'inclusion étaient les larmes artificielles et les soins de paupières. Ces traitements de première intention permettent de palier en partie l'instabilité du film lacrymal et le ressenti d'oeil sec [59] [60], exacerbé par une blépharite déjà existante mais devenue symptomatique sous dupilumab. Le recours aux corticoïdes topiques (collyre ou pommade par voie cutanée palpébrale) était nécessaire 2 fois plus fréquemment à m4 qu'à l'inclusion (14,5% contre 6,4 %). On peut également noter l'emploi plus fréquent de ciclosporine collyre (8,3 % vs 3,9 %) dont la possible efficacité a été documentée [61]. Concernant le tacrolimus pommade (10,0 % à m4 vs 4,6 % à l'inclusion), bien que n'ayant pas l'AMM dans le traitement des conjonctivites, elle semble apporter un bénéfice sur celles-ci [48]. Le tacrolimus a également l'avantage de pouvoir être utilisé au long court. Chez un seul patient, la doxycycline *per os* a été instaurée dans le traitement d'une blépharite sévère dont l'efficacité est connue [62].

Logiquement, nous avons retrouvé que l'usage de traitements ophtalmologiques à m4 était corrélé à la présence d'antécédents ophtalmologiques. Cet argument renforce l'hypothèse que la survenue d'effets indésirables serait plus fréquente chez les patients avec des comorbidités ophtalmologiques.

IV. 7. SCORAD : efficacité dermatologique confirmée

Le SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) reflète la sévérité de l'atteinte dermatologique. Plus il est élevé et plus la DA est sévère. Ce dernier était très significativement amélioré entre l'inclusion et m4 ($p < 0,001$) témoignant de l'efficacité du dupilumab sur la DA. Cette amélioration était constatée quel que soit l'âge, le sexe, les antécédents ophtalmologiques, etc. S'agissant d'une étude de vraie vie, les patients pouvaient avoir recours à des dermocorticoïdes sur le corps, autre que visage et paupières, sans que cela ait été renseigné. Toutefois, 2 patients ont arrêté le dupilumab pour inefficacité dermatologique sans survenue de conjonctivite.

IV. 8. OSDI « qualité de vie et surface oculaire »

Le score OSDI est un score validé [43] de qualité de vie des patients vis à vis de symptômes de sécheresse oculaire. Il est recueilli systématiquement auprès des patients inclus à chaque consultation. Un antécédent de conjonctivite était associé significativement à un score OSDI plus important, témoignant de la majoration des symptômes ophtalmologiques ressentis par les patients. Parmi les patients sans survenue de conjonctivite à m4, le score OSDI entre l'inclusion et m4 n'était pas différent significativement. Cet élément inédit ne semble pas montrer que les patients sans conjonctivite pourraient être plus symptomatiques sous dupilumab. Cela infirmait l'hypothèse que le dupilumab pouvait altérer la « qualité de vie – syndrome sec » même sans survenue de conjonctivite.

Un effet « nocebo » n'est pas à exclure en raison de l'information donnée aux patients de possibles conjonctivites sous dupilumab et de la nécessité d'un suivi ophtalmologique en amont de l'instauration du traitement.

IV. 9. Cataractes

Le nombre de cataractes retrouvées parmi la population de l'étude est finalement très faible. Cela peut s'expliquer par la moyenne d'âge de l'étude (39 ans) même si elle est comparable aux données de la littérature [7]. De plus, les dermatologues, ophtalmologues et médecins généralistes sont maintenant bien informés des risques de cataractes secondaires à l'usage prolongé ou excessif des corticoïdes généraux, pommades et collyres.

IV. 10. Forces et faiblesses de l'étude

Notre étude est la première à instaurer des visites ophtalmologiques systématiques avant et après introduction du dupilumab. De plus, il s'agit d'une étude prospective multicentrique nationale. Ainsi, notre cohorte est parmi les plus importantes existantes concernant les effets indésirables ophtalmologiques du dupilumab. Aussi, il s'agit d'une étude de vraie vie avec des résultats pertinents et concrets pour les cliniciens.

Néanmoins, plusieurs faiblesses peuvent être reprochées à notre étude. La première est le biais de suivi. Les patients revus à m4 ont souvent plus d'antécédents ophtalmologiques ou bien une pathologie dermatologique plus sévère que ceux qui n'ont pas été réévalués. Ainsi, la population revue pourrait surestimer le pourcentage de survenue de conjonctivite sous dupilumab. La deuxième est le manque de puissance à cause d'un effectif insuffisant. Un tiers des patients vus à l'inclusion a actuellement été réévalué. Nous présentons ici des résultats intermédiaires et espérons une plus grande cohorte de patients vus à m4 pour consolider nos analyses. La troisième est un biais déclaratif : les patients peuvent sur- ou sous-estimer ou méconnaître leurs antécédents. Par ailleurs, l'observance thérapeutique peut différer entre la déclaration du patient et la réalité.

En outre, il s'agit d'une étude de vraie vie. Un recours à des traitements ou des prises en charges parallèles à l'étude, non déclarées, est possible. Notons également un possible effet « nocebo » : les patients étant informés d'une consultation d'ophtalmologie pour investiguer le risque de conjonctivite, ces derniers peuvent être plus vigilants ou exagérer des symptômes ressentis.

IV. 11. Impact de l'épidémie de SARS CoV 2 sur l'étude dupi œil

L'épidémie à coronavirus SARS CoV 2 a mené à un confinement national en France à compter du 17 mars et jusqu'au 10 mai 2020. Toutes les consultations médicales non urgentes ont dû être annulées dont les consultations dermatologiques et ophtalmologiques de l'étude dupi œil. Un suivi téléphonique ne nous a pas semblé judicieux en raison de l'importance de l'examen clinique dans le recueil ophtalmologique. Pour ces raisons, un certain nombre de patients n'a pu être inclus ou revus à m4 en temps souhaité. D'autres n'ont pu poursuivre leurs traitements dermatologiques ou ophtalmologiques. Beaucoup de consultations ont été reportées et nous ont contraints à présenter des résultats intermédiaires. Nous espérons atteindre l'objectif de 100 patients réévalués avant avril 2021.

V. Conclusion

Le dupilumab favorise la survenue de conjonctivites dans la DA chez environ 1 patient sur 5 dans notre étude. Nous proposons que l'incidence « réelle » des conjonctivites sous dupilumab soit définie comme la somme des cas de conjonctivites *de novo* et d'aggravations de conjonctivites identifiées à l'initiation du traitement. Cette définition nécessite une évaluation ophtalmologique systématique avant et après dupilumab ce qui n'a pas été réalisé à notre connaissance dans la littérature avant notre étude. Cet effet secondaire n'est pas observé chez les patients atteints d'asthme traités par dupilumab. Il faut distinguer les conjonctivites de formes modérées et fluctuantes, les plus fréquentes, souvent contrôlées par les traitements locaux simples, des formes folliculaires sévères, plus imprévisibles et justifiant parfois l'arrêt du dupilumab. La cause physiopathologique reste à être déterminée pour améliorer notre compréhension de ces conjonctivites. Plusieurs hypothèses sont en lices et probablement intriquées. Celle de la raréfaction des cellules caliciformes et moindre sécrétion de protéines muciniques pourrait être une des pistes les plus tangibles. Le dupilumab exacerbe des blépharo-conjonctivites sur des terrains déjà sujets à ces pathologies. Un antécédent connu de conjonctivite semble être le principal facteur de risque de survenue de conjonctivites au cours du traitement dans cette étude. Des études translationnelles sont nécessaires avec analyse transcriptomique par empreintes conjonctivales afin d'arriver à une meilleure compréhension de cet effet secondaire.

VI. Bibliographie

- [1] Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0).
- [2] Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 2018;73:1284–93. <https://doi.org/10.1111/all.13401>.
- [3] Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040>.
- [4] Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:99–106; quiz 107–9, 117. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.10.002>.
- [5] Bielory B, Bielory L. Atopic Dermatitis and Keratoconjunctivitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2010;30:323–36. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2010.06.004>.
- [6] Fauquert J-L, Hellebois L. Les conjonctivites allergiques chroniques : quelques notions sur le diagnostic et le traitement. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2003;43:397–400. [https://doi.org/10.1016/S0335-7457\(03\)00199-0](https://doi.org/10.1016/S0335-7457(03)00199-0).
- [7] Amemiya T, Matsuda H, Uehara M. Ocular findings in atopic dermatitis with special reference to the clinical features of atopic cataract. *Ophthalmologica* 1980;180:129–32. <https://doi.org/10.1159/000308965>.
- [8] Garrity JA, Liesegang TJ. Ocular complications of atopic dermatitis. *Can J Ophthalmol* 1984;19:21–4.
- [9] Leonardi A, Piliengo F, Castegnaro A, Lazzarini D, La Gloria Valerio A, Mattana P, et al. Allergic conjunctivitis: a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1118–25. <https://doi.org/10.1111/cea.12536>.
- [10] Thyssen JP, Toft PB, Halling-Overgaard A-S, Gislason GH, Skov L, Egeberg A. Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:280–286.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.003>.
- [11] Ohmachi N, Sasabe T, Kojima M, Adachi J, Endo K, Fukuzumi T, et al. [Eye complications in atopic dermatitis]. *Arerugi* 1994;43:796–9.
- [12] Jeon HS, Choi M, Byun SJ, Suh LH, Hyon JY, Park KH, et al. Atopic dermatitis is not a risk factor for keratoconus: A population-based cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018;79:160–2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.039>.
- [13] Bawazeer AM. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *British Journal of Ophthalmology* 2000;84:834–6. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.8.834>.
- [14] Takahashi M, Suzuma K, Inaba I, Ogura Y, Yoneda K, Okamoto H. Retinal detachment associated with atopic dermatitis. *Br J Ophthalmol* 1996;80:54–7. <https://doi.org/10.1136/bjo.80.1.54>.

- [15] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657–82. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
- [16] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850–78. <https://doi.org/10.1111/jdv.14888>.
- [17] Fujishima H, Takeuchi T, Shinozaki N, Saito I, Tsubota K. Measurement of IL-4 in tears of patients with seasonal allergic conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Clinical & Experimental Immunology* 2008;102:395–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1995.tb03796.x>.
- [18] Leonardi A, Jose PJ, Zhan H, Calder VL. Tear and mucus eotaxin-1 and eotaxin-2 in allergic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2003;110:487–92. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01767-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01767-0).
- [19] Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304048>.
- [20] Pelaia C, Vatrella A, Gallelli L, Terracciano R, Navalesi P, Maselli R, et al. Dupilumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17:1565–72. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1387245>.
- [21] Lake E. JAAD Game Changers: Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019;80:882. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.10.051>.
- [22] Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016;387:40–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00388-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00388-8).
- [23] Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>.
- [24] Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014;371:130–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314768>.
- [25] Suga H, Sato S. Novel topical and systemic therapies in atopic dermatitis. *Immunological Medicine* 2019;42:84–93. <https://doi.org/10.1080/25785826.2019.1642727>.
- [26] Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz J-D, Reguiai Z, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019;0. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.053>.
- [27] Uchida H, Kamata M, Mizukawa I, Watanabe A, Agematsu A, Nagata M, et al. Real-world effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in Japanese patients: a single-centre retrospective study. *Br J Dermatol* 2019;181:1083–5. <https://doi.org/10.1111/bjd.18163>.
- [28] Maudinet A, Law-Koune S, Duret C, Lasek A, Modiano P, Tran THC.

- Ocular Surface Diseases Induced by Dupilumab in Severe Atopic Dermatitis. *Ophthalmol Ther* 2019. <https://doi.org/10.1007/s40123-019-0191-9>.
- [29] Fargnoli MC, Esposito M, Ferrucci S, Girolomoni G, Offidani A, Patrizi A, et al. Real-life experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment* 2019;1–7. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1682503>.
- [30] Chu C. Keeping an eye on the ocular problems in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol* 2019;181:436–7. <https://doi.org/10.1111/bjd.18255>.
- [31] Thyssen JP. Could conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab be caused by colonization with *Demodex* and increased interleukin-17 levels? *Br J Dermatol* 2018;178:1220. <https://doi.org/10.1111/bjd.16330>.
- [32] Barnett BP, Afshari NA. Dupilumab-Associated Mucin Deficiency (DAMD). *Trans Vis Sci Tech* 2020;9:29. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.3.29>.
- [33] Bakker DS, Ariens LFM, Luijk C, Schaft J, Thijs JL, Schuttelaar MLA, et al. Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2019;180:1248–9. <https://doi.org/10.1111/bjd.17538>.
- [34] Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taïeb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018;78:863-871.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.01.017>.
- [35] Waldman RA, DeWane ME, Sloan SB. Does interleukin-4 inhibition play a role in dupilumab-associated conjunctivitis? *British Journal of Dermatology* 2020;182:251–251. <https://doi.org/10.1111/bjd.18450>.
- [36] Uchida H, Kamata M, Nagata M, Fukaya S, Hayashi K, Fukuyasu A, et al. Conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab is associated with higher baseline serum levels of IgE and TARC but not clinical severity in a real-world setting. *J Am Acad Dermatol* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.12.039>.
- [37] Fukushima A, Yamaguchi T, Ishida W, Fukata K, Yagita H, Ueno H. Roles of OX40 in the development of murine experimental allergic conjunctivitis: exacerbation and attenuation by stimulation and blocking of OX40. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:657–63. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-1064>.
- [38] Hattori T, Usui Y, Okunuki Y, Sonoda Y, Usui M, Takada E, et al. Blockade of the OX40 ligand prolongs corneal allograft survival. *Eur J Immunol* 2007;37:3597–604. <https://doi.org/10.1002/eji.200636975>.
- [39] Zhang Z-D, Deng Y-X, Ma H-X, Chen X-G, Chen L-H, Qu J. Thymic Stromal Lymphopoietin-Related Allergic Pathway in Patients With Vernal Keratoconjunctivitis. *Cornea* 2019;38:344–51. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001832>.
- [40] Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, Simpson EL, Chen Z, Chen Q, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol* 2020;182:1120–35. <https://doi.org/10.1111/bjd.18434>.
- [41] Montan PG, van Hage-Hamsten M. Eosinophil cationic protein in tears in allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1996;80:556–60. <https://doi.org/10.1136/bjo.80.6.556>.
- [42] Ueta M, Mizushima K, Yokoi N, Naito Y, Kinoshita S. Expression of the

- interleukin-4 receptor in human conjunctival epithelial cells. *British Journal of Ophthalmology* 2010;94:1239–43. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.173419>.
- [43] Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615–21. <https://doi.org/10.1001/archopht.118.5.615>.
- [44] Nakano E, Iwasaki T, Osanai T, Yamamoto K, Miyauchi M. [Ocular complications of atopic dermatitis]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1997;101:64–8.
- [45] Nettis E, Bonzano L, Patella V, Detoraki A, Trerotoli P, Lombardo C, et al. Dupilumab-Associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis: A Multicenter Real-Life Experience. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30:201–4. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0481>.
- [46] Touhouche AT, Cassagne M, Bérard E, Giordano-Labadie F, Didier A, Fournié P, et al. Incidence and risk factors for dupilumab associated ocular adverse events: a real-life prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16724>.
- [47] Schmutz J-L. Risques de conjonctivite avec le dupilumab (Dupixent®). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2018;145:556–8. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.05.005>.
- [48] Wollenberg A, Ariens L, Thureau S, van Luijk C, Seegräber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab—clinical characteristics and treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2018;6:1778-1780.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.01.034>.
- [49] Shen E, Xie K, Jwo K, Smith J, Mosaed S. Dupilumab-Induced Follicular Conjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;1–3. <https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1533567>.
- [50] Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, Pouliquen P, Doan S, Chiambarretta F, et al. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease? *British Journal of Ophthalmology* 2008;92:1097–102. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.117812>.
- [51] Leonardi A, Lazzarini D, Motterle L, Bortolotti M, Deligianni V, Curnow SJ, et al. Vernal Keratoconjunctivitis-like Disease in Adults. *American Journal of Ophthalmology* 2013;155:796–803. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.11.018>.
- [52] Treister AD, Kraff-Cooper C, Lio PA. Risk Factors for Dupilumab-Associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol* 2018;154:1208–11. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.2690>.
- [53] Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol* 2019;181:459–73. <https://doi.org/10.1111/bjd.17869>.
- [54] Yamamoto K, Wakabayashi Y, Kawakami S, Numata T, Ito T, Okubo Y, et al. Recent trends of ocular complications in patients with atopic dermatitis. *Jpn J Ophthalmol* 2019;63:410–6. <https://doi.org/10.1007/s10384-019-00678-3>.
- [55] Li G, Berkenstock M, Soiberman U. Corneal ulceration associated with dupilumab use in a patient with atopic dermatitis. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020;19:100848. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100848>.
- [56] Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-Year Clinical and Epidemiologic Study of Keratoconus. *American Journal of Ophthalmology* 1986;101:267–73. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(86\)90817-2](https://doi.org/10.1016/0002-9394(86)90817-2).
- [57] Gokhale N. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2013;61:382. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.116054>.
- [58] Dogru M. Ocular Surface Disease in Atopic Dermatitis. *Japanese Journal*

- of Ophthalmology 1999;43:53–7. [https://doi.org/10.1016/S0021-5155\(98\)00061-6](https://doi.org/10.1016/S0021-5155(98)00061-6).
- [59] Martin E, Oliver KM, Pearce EI, Tomlinson A, Simmons P, Hagan S. Effect of tear supplements on signs, symptoms and inflammatory markers in dry eye. *Cytokine* 2018;105:37–44. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.02.009>.
- [60] Schmidl D, Schmetterer L, Witkowska KJ, Unterhuber A, dos Santos VA, Kaya S, et al. Tear film thickness after treatment with artificial tears in patients with moderate dry eye disease. *Cornea* 2015;34:421–6. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000358>.
- [61] Roca-Ginés J, Rahhal-Ortuño M, Torres-Navarro I, Rodríguez-Serna M, Navarro-Mira MÁ. Cyclosporine 0.1% (Ikervis®) treatment in steroid-dependent dupilumab-associated conjunctivitis. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2019;94:396–9. <https://doi.org/10.1016/j.ofal.2019.04.013>.
- [62] Iovieno A, Lambiase A, Micera A, Stampachiacchiere B, Sgrulletta R, Bonini S. In vivo characterization of doxycycline effects on tear metalloproteinases in patients with chronic blepharitis. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:708–16. <https://doi.org/10.1177/112067210901900504>.

VII. Annexes

VII. 1. Recueil ophtalmo-dermatologique de l'étude dupi œil

ETUDE DUPI OEIL : à l'attention des investigateurs

Bonjour et merci de participer à cette étude rétrospective multicentrique nationale française sur les effets indésirables ophtalmologiques du Dupilumab dans le traitement des dermatites atopiques (DA).

Nous souhaitons examiner sur le plan ophtalmologique tous les patients traités par Dupilumab pour DA. Les recommandations actuelles des patients sous Dupilumab (*Dupilixent*, Sanofi) stipulent « *un suivi ophtalmologique régulier* ».

Dans ce contexte, nous proposons de réaliser **3 examens ophtalmologiques cliniques** : à l'instauration du traitement (J0) puis à 4 (M4) et 12 mois (M12).

Ces rendez-vous peuvent être planifiés les mêmes jours que la venue des patients en hôpital de jour de dermatologie ou de consultation dermatologique (si tant est que le service d'ophtalmologie et de dermatologie soient sur le même site géographique).

Ex : au CHU de Nantes, l'infirmière de programmation HDJ dermato ou la secrétaire de dermatologie sollicite le secrétariat d'ophtalmologie par mail pour demander un rdv patient le jour de sa venue en dermatologie.

L'objectif de l'étude est de préciser la fréquence de survenue de ces effets indésirables et de mieux les caractériser.

- Vous trouverez ci-joint le **formulaire ophtalmologique** (il existe une version avec photo et une sans pour économiser l'encre et le papier) à remplir à partir des données de l'examen ophtalmologique. Il n'y a pas d'examen complémentaire ni d'examen orthoptique mais des tests de Schirmer et à la fluorescéine.

Nous vous demandons également de compléter le **score OSDI** (12 questions rapides, joint au formulaire) que le patient peut remplir avant, pendant ou après la consultation.

Le formulaire doit rester anonyme : merci d'indiquer pour chaque patient le numéro de centre qui vous est attribué, 1ère lettre du prénom, 2 premières lettres du nom, mois (xx) et année de naissance (xxxx).

Vous pouvez soit remplir le formulaire sur **papier** et le faxer au service d'ophtalmologie du CHU de NANTES 02 40 08 46 50 soit le remplir **informatiquement** et l'adresser par mail : robin.vasseur@chu-nantes.fr .

- Il existe toutefois une **courte partie dermatologique** regroupant 3 résultats : SCORAD, IGA, et la forme clinique de la DA. Nous vous demandons de bien vouloir la compléter en partenariat avec le dermatologue du patient (l'ophtalmologiste n'a bien sûr pas à examiner le patient sur le plan cutané général).

Ex : Au CHU de Nantes, l'ophtalmologiste récupère facilement ces scores via les compte-rendus de consultations dermatologiques accessible sur l'intranet.

(frein au recueil de données ? s'il y a de trop grandes difficultés à récupérer les données dermato merci de nous le signaler).

- Vous trouverez également la **lettre d'information patient** type à remettre au patient (facultatif). Cependant, il s'agit d'une étude rétrospective non interventionnelle et hors loi Jardé. La **non-opposition orale** du patient est suffisante (inutile de récupérer une feuille signée).

Il est important d'informer les patients sur la **nécessité de consulter en ophtalmologie** au sein du CHU où ils sont pris en charge **en cas de symptômes ophtalmologiques** survenant sous Dupilumab.

Merci de **rajouter les coordonnées (téléphone ou mail) de votre centre** afin que les patients puissent vous solliciter rapidement si symptômes.

- En cas de question ou de suggestion, n'hésitez pas à écrire à robin.vasseur@chu-nantes.fr

En vous remerciant de votre collaboration et de votre aide,
Robin Vasseur, interne d'ophtalmologie, CHU NANTES ; Dr BARBAROT et Dr VABRES.

DUPILUMAB ET OEIL AU COURS DES D.A.: FORMULAIRE DE SUIVI OPHTALMOLOGIQUE

Identifiant du patient:

Codé : numéro du centre (département) + 1^{ère} lettre prénom + 2 premières lettres nom + mois de naissance xx + année de naissance xxxx

Sexe : féminin masculin

Consultation: J0 M4 M12

Cs non programmée, nb de semaines depuis l'instauration du Dupilumab:

Arrêt du dupilumab, nb de semaines de ttt: raison de l'arrêt:

Traitements dermatologiques et sévérité de l'atteinte: évalué et complété par les dermatologues.

Episodes oculaires antérieurs documentés : avant J0

1. Blépharite oui non
2. Conjonctivites oui non
3. Kérato-conjonctivites oui non

Traitements locaux ophtalmologiques : (cocher si oui)

Larmes artificielles fréquence d'instillation: / jour

Soins de paupières - Azyter - Doxycycline PO

Recours corticoïdes locaux : fréquence d'instillation: / jour

Recours immunosuppresseurs locaux : Depuis quand ? (date jjmmaaaa si possible)

- Ciclosporine (dosage et nb d'instillation/j)
- Tacrolimus (dosage et application)
- Sérum autologue (dosage et nb d'instillation/j)

Examen ophtalmologique :

	ASPECT SELON L'INTENSITE (0-1-2)	OD	OG
	Les colonnes OD et OG sont les seules à remplir, par des chiffres	x	x
MAVC (décimales)	(ex: 0,63 et non 6/10è)		

PAUPIERES	0	1	2		
PLAN CUTANE	Peau saine	Léger érythème	Erythème majeur		
BLEPHARITE ANTERIEURE	non	quelques squames	nombreuses squames		
BLEPHARITE POSTERIEURE	bord libre antérieur sain	qq télangiectasies	télangiectasies + DGM		
CONJONCTIVE					
Palpébrale inférieure	0	1	2		
INFLAMMATION	aucune, conjonctive saine	hyperhémie conjonctivale modérée	hyperhémie importante		
PAPILLES	aucune	qq unes	nombreuses		
FOLLICULES	aucune	qq unes	nombreux		
FIBROSE	aucune	débutante à modérée	majeure		
Palpébrale	0	1	2		

supérieure					
INFLAMMATION	aucune	hyperhémie modérée	hyperhémie importante		
PAPILLES	aucune	qq papilles	pavés		
FOLLICULES	aucun	qq follicules	nbx follicules		
FIBROSE	aucune	débutante à modérée	majeure		
Bulbaire	0	1	2		
INFLAMMATION	Aucune	Moderée	Majeure		
CHEMOSIS	aucun	discret à modéré	important		
Sécrétions	0	1	2		
-Si oui, intensité	aucunes	modérées	importantes		
LIMBE	0	1	2		
vaisseaux					
• Intensité (0-1-2)	aucun	Fins / hyperhemie limbique	Néo vaisseaux		

Localisation (quadrants à entourer)	Inférieur	Temporal	Nasal	Supérieur		
nodules limbiques						
• Intensité (0-1-2)	aucun	petits		Gros		
• Localisation (quadrants à entourer)	Inférieur	Temporal	Nasal	Supérieur		
SCLERE ET EPISCLERE	0	1	2			
sclère et épisclère	non	épisclérite		sclérite		
• Localisation (quadrants à entourer)	Inférieur	Temporal	Nasal	Supérieur		
CORNEE						
- KPS (OXFORD)					Nb de spots > 4	
0	1	2	3	4	5	

- Cicatrices cornéennes	Aucune = 0	qq uns hors axe visuel = 1	nombreuses ou axe visuel = 3		
Néovaisseaux cornéens	Aucun = 0	qq uns hors axe visuel = 1	nombreux ou axe visuel = 3		
- Kératocône (VIDEO TOPO si besoin)	aucun = 0	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
- BUT	en secondes				
- SCHIRMER	En mm, sans anesthésie, à 3 minutes				
CRISTALLIN	0	1	2		
	clair à opalescent	cataracte modérée	cataracte importante		
- « formes classiques », à n'indiquer que si concerné	nucleaire	Capsulaire antérieure ou syndermatotique (D.A.)	Sous-capsulaire postérieure (corticoïdes)		
BAV d'origine autre que la surface oculaire	Non = 0 / Oui = 1 (ex: cataracte, uvéite ant ou post, hyalite, rétinopathie, névrite optique, DMLA, etc.)				
PIO (mmHg)					

Score OSDI :

Partie complétée par les dermatologues:

SCORAD:

IGA:

FORME CLINIQUE DE D.A.:

merci d'entourer

Atteinte tête et cou : oui / non

Atteinte tête et cou majoritaire : oui / non

Erythrodermie : oui / non

Eczema nummulaire : oui / non

Prurigo nodulaire : oui / non

Eczema des mains : oui / non

Score OSDI – questionnaire sur les affections de la surface oculaire

Veillez répondre aux questions suivantes en entourant la case qui correspond le mieux à votre cas.

1. La semaine passée, avez-vous eu les problèmes suivants :

Sensibilité des yeux à la lumière ?

4 tout le temps	3 la plupart du temps	2 la moitié du temps	1 de temps en temps	0 jamais
-----------------	-----------------------	----------------------	---------------------	----------

Sensation de sable dans les yeux ?

4 tout le temps	3 la plupart du temps	2 la moitié du temps	1 de temps en temps	0 jamais
-----------------	-----------------------	----------------------	---------------------	----------

Douleur ou irritation au niveau des yeux ?

4 tout le temps	3 la plupart du temps	2 la moitié du temps	1 de temps en temps	0 jamais
-----------------	-----------------------	----------------------	---------------------	----------

Vision trouble ?

4 tout le temps	3 la plupart du temps	2 la moitié du temps	1 de temps en temps	0 jamais
-----------------	-----------------------	----------------------	---------------------	----------

Mauvaise vision ?

4 tout le temps	3 la plupart du temps	2 la moitié du temps	1 de temps en temps	0 jamais
-----------------	-----------------------	----------------------	---------------------	----------

2. La semaine passée, les problèmes que vous avez aux yeux vous ont-ils gêné(e) pour...

lire ?

4 tout le temps	3 la plupart du temps	2 la moitié du temps	1 de temps en temps	0 jamais
-----------------	-----------------------	----------------------	---------------------	----------

conduire de nuit ?

4 tout le temps	3 la plupart du temps	2 la moitié du temps	1 de temps en temps	0 jamais / non concerné
-----------------	-----------------------	----------------------	---------------------	-------------------------

utiliser un ordinateur ou un distributeur automatique de billets ?

4 tout le temps	3 la plupart du temps	2 la moitié du temps	1 de temps en temps	0 jamais
-----------------	-----------------------	----------------------	---------------------	----------

regarder la télévision ?

4 tout le temps	3 la plupart du temps	2 la moitié du temps	1 de temps en temps	0 jamais
-----------------	-----------------------	----------------------	---------------------	----------

3. La semaine passée, avez-vous eu une sensation désagréable au niveau des yeux...

quand il y avait du vent ?

4 tout le temps	3 la plupart du temps	2 la moitié du temps	1 de temps en temps	0 jamais
-----------------	-----------------------	----------------------	---------------------	----------

quand vous étiez dans un endroit peu humide (air très sec) ?

4 tout le temps	3 la plupart du temps	2 la moitié du temps	1 de temps en temps	0 jamais
-----------------	-----------------------	----------------------	---------------------	----------

quand vous étiez dans un endroit climatisé ?

4 tout le temps	3 la plupart du temps	2 la moitié du temps	1 de temps en temps	0 jamais
-----------------	-----------------------	----------------------	---------------------	----------

Votre "OSDI-Score":

0 à 13 : normal

>13 : syndrome sec

score max : 48

Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch Ophthalmol 2000;118:615-21

Michel M, Sickenberger W, Pult H. The effectiveness of questionnaires in the determination of Contact Lens Induced Dry Eye. Ophthalmic Physiol Opt 2009;29:479-86.

Lettre d'information aux patients traités par Dupilumab

Madame, monsieur,

vous êtes atteint de dermatite atopique dans une forme sévère ou résistante aux traitements « habituels / usuels ».

Votre dermatologue a jugé nécessaire l'instauration d'un traitement par DUPILUMAB (DUPIXENT).

Ce traitement est de développement récent (2017).

Des premières études internationales sur de grandes cohortes ont montré son efficacité dans de nombreux cas sévères de dermatite atopique ainsi que sa bonne tolérance. Toutefois, il s'avère qu'un pourcentage encore mal connu de patients développent ou majorent leur atteinte au niveau des paupières et des yeux (atteinte ophtalmologique).

C'est dans ce contexte que nous vous proposons 3 consultations systématiques d'ophtalmologie couplées à vos contrôles dermatologiques :

à l'instauration du Dupilumab (« J0 »), 4 mois après et 12 mois après son instauration.

L'ophtalmologiste évalue alors s'il existe une atteinte des paupières (blépharite) ou des yeux (possible kératite, etc.), parfois asymptomatique.

Si, entre ces 3 consultations, apparaissent des symptômes importants ou invalidants aux yeux, veuillez prévenir votre dermatologue ou le service d'ophtalmologie de votre CHU.

Téléphone de l'infirmière d'accueil des urgences ophtalmologiques :

Mail secrétariat :

Nous pourrions alors vous recevoir rapidement (précisez que vous êtes traité par Dupilumab) et débiter ou adapter votre traitement ophtalmologique.

Au cours de ces visites, nous recueillons un certain nombre d'éléments descriptifs.

Ces données peuvent ensuite servir, de façon totalement anonyme, à une étude française et menée à l'échelle nationale. Cette étude a pour objectif de mieux déterminer la fréquence de ces événements indésirables ophtalmologiques, mieux les caractériser et identifier les facteurs de risque afin de mieux les prévenir.

Nous vous remercions par avance de votre précieuse collaboration,

Bien cordialement,

les services d'ophtalmologie et de dermatologie.

Consentement oral de non-opposition obtenu le / / .

Exemplaire à conserver dans le dossier médical ou à joindre au formulaire.

VII. 2. Résumé soumis à la SFO 2020

étude présentée au Groupe Ophtalmo-Allergologie (GOA) le dimanche 6 septembre 2020.

Etude DUPI OEIL: étude multicentrique rétrospective non interventionnelle de survenue d'événements indésirables ophtalmologiques chez les patients traités par dupilumab pour dermatite atopique

DUPI OEIL. Study of the occurrence of ophtalmologic adverse events in patients treated with dupilumab for atopic dermatitis: a retrospective, non-interventional, multicenter in french tertiary hospitals study

VASSEUR R (1); Vabres B (1); Barbarot S (1); Doan S (2);

Cassagne M (3); Gueudry, J (4); Staumont D (5); Soria A (2);

Nosbaum A (6); Giordano F (3); Mortemousque B (7); Seneschal J (7) (1) Nantes; (2) Paris; (3) Toulouse; (4) Rouen; (5) Lille; (6) Lyon; (7) Bordeaux

Introduction

Déterminer la fréquence de survenue d'effets indésirables ophtalmologique chez des patients traités par dupilumab pour dermatite atopique (D.A.) sur une cohorte en vie réelle.

Caractériser ces effets indésirables en les décrivant précisément. Recueillir la qualité de vie sur le plan ophtalmologique de ces patients avant instauration du traitement et en cours de traitement. Suivre l'efficacité dermatologique de cette biothérapie.

Matériels et Méthodes

Etude épidémiologique rétrospective observationnelle, multicentrique au sein de différents CHU français (Bordeaux, Lille, Lyon, Nantes, Paris, Rouen, Toulouse). Début de l'étude en avril 2019, toujours en cours d'inclusion. Sont inclus tous les patients majeurs atteints de dermatite atopique sévère justifiant un traitement par dupilumab (échec ou intolérance d'au moins un autre traitement systémique).

Ces patients sont évalués sur le plan ophtalmologique et dermatologique avant, ou, le jour de l'instauration du traitement (J0). Ils sont ensuite réévalués à 4 et 12 mois (M4, M12) après début du traitement par dupilumab. Après chaque visite est complété un recueil clinique standardisé avec un examen ophtalmologique par un ophtalmologiste (recherche de blépharite, conjonctivite, kératite avec graduation 0,1,2 et détermination d'un score d'atteinte ophtalmologique ; KPS, BUT, Schirmer, etc.), et un examen dermatologique par un dermatologiste (SCORAD, IGA, type de D.A.) avec recueil de la qualité de vie selon le score validé OSDI (Ocular Surface Disease Index).

Résultats

En novembre 2019 :

- 62 patients inclus après visite J0. L'âge moyen à l'inclusion est de 36,0 ans (18-75 ans). 36 hommes, 26 femmes. Le score moyen d'atteinte ophtalmologique est de 7,59 (0 à 32). Le score OSDI moyen à l'inclusion est de 5,23 (0 à 27). Le SCORAD moyen à l'inclusion est de 37,8 (20 à 78).

- 17 évaluations disponibles à 4 mois : âge moyen de 39,9 ans (18-70 ans), 10 hommes, 7 femmes. Score moyen d'atteinte ophtalmologique de 14,8 (0 à 48), Score OSDI moyen de 13,7 (0 à 35). SCORAD moyen de 28,0 (10 à 72).

Discussion

Des études antérieures de phase III ont rapportées une plus grande fréquence de survenue de conjonctivites non infectieuses chez les patients traités par dupilumab pour D.A. par rapport aux groupes placebo. A ce jour et à notre connaissance, il n'y aucune étude de vie réelle menée sur une grande cohorte mais seulement des report cases. Les résultats intermédiaires de notre étude retrouvent une amélioration du SCORAD à M4, témoignant de l'efficacité dermatologique du dupilumab. Toutefois, l'atteinte ophtalmologique et le score OSDI « moyen » à M4 semblent se dégrader. Deux patients de la cohorte ont présenté une conjonctivite bilatérale sévère ayant justifié l'arrêt du dupilumab. Nous attendons des prochains mois plus d'inclusions et d'évaluations à 4 mois pour envisager des résultats statistiques intéressants à présenter.

Conclusion

L'étude DUPI OEIL espère préciser l'épidémiologie des effets indésirables ophtalmologiques du dupilumab chez les patients atteints de D.A. sur une large cohorte de patients avec réévaluation ophtalmologique systématique.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



Pr Michel WEBER

Vu, les Directeurs de Thèse,
(tampon et signature)



Dr Bertrand VABRES
Dr Sébastien BARBAROT

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Etude dupi œil : étude observationnelle multicentrique française prospective de survenue d'effets indésirables ophtalmologiques chez les patients traités par dupilumab (Dupixent®) pour dermatite atopique.

RESUME

Objectifs : déterminer la fréquence de survenue d'effets indésirables ophtalmologiques au cours du traitement des dermatites atopiques par dupilumab. Caractériser ces effets indésirables, recueillir les traitements locaux employés, la qualité de vie ophtalmologique et l'efficacité dermatologique.

Matériels et méthodes : étude prospective, multicentrique, nationale française. Recueil ophtalmologique et dermatologique pour chaque patient inclus avant introduction du dupilumab, à 4 et 12 mois de traitement.

Résultats : 173 patients inclus à j0 et 59 réévalués à m4. 17,3 % des patients souffraient de conjonctivite à j0 et 28,8 % après 4 mois de dupilumab. Après exclusion des conjonctivites à l'inclusion, nous retrouvons à 4 mois 23,3 % de conjonctivites *de novo* et 26,7 % conjonctivites réelles (*de novo* + aggravées) sous dupilumab. Le facteur de risque principal de survenue de conjonctivite semblait être un antécédent de conjonctivite ($p=0,09$). L'âge, le sexe, la sévérité de la DA ne semblaient pas être associés à un sur-risque de conjonctivite. Le recours aux traitements locaux était augmenté pour les larmes artificielles et les soins de paupières ($p<0,05$) et ce d'autant plus que les patients avaient des antécédents ophtalmologiques ($p=0,051$). La qualité de vie était significativement moins bonne parmi les patients avec survenue de conjonctivites ($p=0,006$), sans différence parmi ceux sans survenue de conjonctivite. Le SCORAD était très amélioré sous dupilumab ($p<0,001$). 5 patients (7,9%) ont arrêté le dupilumab dont 3 (4,8%) pour conjonctivite folliculaire sévère.

Discussion : notre étude est la première à évaluer systématiquement par un ophtalmologiste les patients traités par dupilumab pour dermatite atopique et ce avant l'introduction du dupilumab. La prévalence de comorbidités ophtalmologiques à j0 est importante. La survenue de conjonctivite sous dupilumab est plus fréquente chez les patients avec des antécédents de conjonctivites. Le recours aux traitements ophtalmologiques locaux est plus fréquent sous dupilumab et d'autant plus qu'il y a des comorbidités ophtalmologiques à j0. Nous distinguons des conjonctivites de forme modérée « atopique » et des formes sévères « folliculaires » justifiant parfois l'arrêt du traitement.

MOTS CLES

ophtalmologie ; dermatologie ; conjonctivite ; blépharite ; kératite ; dermatite atopique ; eczéma ; dupilumab ; biothérapie ; effets indésirables