



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Atteinte de la surface oculaire des patients sous dupilumab dans le
cadre d'une dermatite atopique : Etude prospective OASIS**

Présentée et soutenue publiquement le 16 décembre 2020 à 18h
au Pôle Formation

Par Emmanuelle GUERRIEN – SEVRIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Assesseurs :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Madame le Professeur Julie GUEUDRY

Monsieur le Professeur Philippe MODIANO

Directrice de thèse :

Madame le Professeur Ha Chau TRAN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Le Serment d’Hippocrate	4
Abréviations	5
INTRODUCTION	6
A) La dermatite atopique	6
B) Le dupilumab.....	23
C) Rappels sur la surface oculaire	27
D) Problématiques	44
MATERIELS ET METHODES	46
A) Population de l’étude OASIS	46
B) Recueil des données	47
C) Analyse des données	48
RESULTATS	50
A) Description de la cohorte	50
B) Description des patients selon l’évolution de la surface oculaire sous dupilumab	51
C) Étude approfondie des atteintes de la surface oculaire des patients du groupe 1	55
D) Description de la cohorte à la fin de l’étude.....	64
DISCUSSION	66
A) Principaux résultats.....	67
B) L’atteinte ophtalmologique sous dupilumab.....	67
C) Les facteurs de risques de développer une atteinte de la surface oculaire	69
D) La prise en charge d’une atteinte de la surface oculaire	70
E) La physiopathologie du dupilumab	72
F) Description d’un DIOSD	77
CONCLUSION	79
REFERENCES	80
ANNEXES	85

Le Serment d'Hippocrate

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

*Je promets et je jure de conformer strictement
ma conduite professionnelle aux principes traditionnels.*

*Admis dans l'intérieur des maisons,
mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés,
et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs,
ni à favoriser le crime.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.
Même sous la menace je n'admettrai pas de faire usage
de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.
Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres,
je rendrai à mes enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.*

*Que les hommes m'accordent leur estime,
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couverte d'opprobre et méprisée
de mes confrères, si j'y manque.*

Abréviations

BUT : Temps de rupture du film lacrymal (de l'anglais Break-Up Time)

DA : Dermatite atopique

DIOSD : Atteintes de la surface oculaire induites par dupilumab (de l'anglais Dupilumab Induced Ocular Surface Disease)

DLQI : Indice de qualité de vie en dermatologie (de l'anglais Dermatology Life Quality Index)

DGM : Dysfonctionnement des glandes de Meibomius

EALT : Tissu lymphoïde associé à l'œil (de l'anglais Eye-Associated Lymphoid Tissue)

EASI : Zone d'eczéma et indice de gravité (de l'anglais Eczema Area and Severity Index)

HDJ : Hospitalisation de jour

IgE : Immunoglobuline E

IL : Interleukine

KPS : Kératite ponctuée superficielle

Th2 : de type T helper 2

OASIS : Atteinte de la surface Oculaire sous dupilumab dans le cadre d'une dermatite atopique (de l'anglais Ocular Surface after dupilumab therapy for atopic dermatitis)

OBVR : Occlusion de la branche veineuse rétinienne

OSDI : Index des maladies de la surface oculaire (de l'anglais Ocular Surface Disease Index)

PAM : Peptides antimicrobiens

PRR : Récepteurs de reconnaissance de formes (de l'anglais Pattern Recognition Receptor)

SCORAD : Score de gravité de la dermatite atopique (de l'anglais Scoring Atopic Dermatitis)

SO : Surface oculaire

IFN- γ : Interféron gamma

TLR : Récepteurs Toll-like (de l'anglais Toll-Like Receptors)

UVA : Ultraviolet A

UVB : Ultraviolet B

INTRODUCTION

A) La dermatite atopique

1) Généralités

La dermatite atopique (DA), aussi appelée eczéma atopique, est une dermatose inflammatoire prurigineuse de prédisposition génétique, caractérisée par une anomalie de la réponse immunitaire et une déficience de la barrière cutanée. La DA est une pathologie très fréquente dont la prévalence est en augmentation constante dans les pays développés (1). En France, elle touche 20% des enfants (2) et 3,5% de la population adulte (3). Elle débute généralement dans l'enfance avant l'âge de 2 ans. Elle évolue ensuite par poussées récidivantes suivies de périodes de rémission, puis guérit dans la majorité des cas vers l'âge de 5 ans (4). Elle peut néanmoins persister ou récidiver à l'âge adulte dans 10% de cas (5). Chez l'adulte, cette pathologie chronique est particulièrement invalidante puisque 70% d'entre eux présentent une DA modérée à sévère (3) contre 40% chez les enfants (6).

La DA est une des manifestations de l'atopie. L'atopie se définit par une prédisposition génétique touchant le système immunitaire, responsable de symptômes cliniques tels que l'asthme, la rhinite, la conjonctivite, l'eczéma et les allergies alimentaires, lors de l'exposition de faible dose d'antigènes environnementaux. Sur le plan biologique, cette prédisposition héréditaire se caractérise par la production en quantités élevées d'immunoglobulines E (IgE) et d'une réponse lymphocytaire de type T helper 2 (Th2).

2) Physiopathologie

a) Anomalies de la barrière cutanée

Chez les sujets atteints de DA, des mutations du gène codant pour la filaggrine sont retrouvées dans 20 à 40% des cas (7). Ces mutations entraînent une perte de fonction de cette protéine et un déséquilibre de la barrière épidermique.

En effet, la filaggrine a un rôle central dans le maintien de la fonction barrière de l'épiderme. Elle participe à la cohésion des kératinocytes au sein de l'épiderme permettant de garder son intégrité et à la cohésion des cornéocytes de la couche cornée permettant de la rendre imperméable. Elle a également un rôle important dans la composition du film hydrolipidique de la couche cornée permettant une bonne hydratation de la peau. Enfin, elle permet l'acquisition d'un pH acide favorable au développement de la flore commensale donnant lieu à un effet antimicrobien.

Dans la DA, la perte de fonction de la filaggrine a donc pour conséquence des anomalies de la cohésion cellulaire et une augmentation de la perméabilité de la couche cornée, prédisposant à la pénétration d'agents irritants et d'antigènes. De même, la perte de fonction de la filaggrine entraîne la détérioration du film hydrolipidique avec une baisse de l'hydratation cutanée et une perte d'eau, prédisposant à une sécheresse cutanée.

b) Facteurs immunologiques

Il existe 2 formes physiopathologiques de DA (8) :

- La DA extrinsèque représente 80% des cas. Elle correspond à une immunisation vis-à-vis des allergènes de l'environnement par la production de lymphocytes Th2 et d'IgE spécifiques.
- La DA intrinsèque, correspond à une DA sans aucun terrain atopique associé. Elle requière également la mise en jeu des lymphocytes Th2, mais sans élévation des IgE

totaux ou des IgE spécifiques.

Dysfonction de l'immunité adaptative

Dans le tissu épidermique, les kératinocytes sont les principales cellules porteuses de récepteurs de reconnaissance de formes (PRR) et sont producteurs de peptides antimicrobiens (PAM). Ces deux composantes jouent un rôle crucial dans l'élimination des agents pathogènes microbiens et dans la préservation de l'efficacité de la barrière épidermique.

Dans la DA, les mutations des PRR telles que les Toll-Like Receptors (TLR2) ont été identifiées et entraînent une réponse inadéquate du système immunitaire contre les agents pathogènes cutanés (9). De même, les déficits en PAM par mutation (10), par la présence de cytokines inflammatoires comme l'interleukine-4 (IL-4) (11) ou par diminution de l'expression des TLR2 initient ou aggravent la DA (12).

L'attaque de la barrière cutanée par des virus, des bactéries ou des allergènes entraîne une augmentation de production d'une cytokine, appelée Lymphopoïétine stromale thymique, par les kératinocytes de la peau. Cette cytokine est sur-exprimée dans la DA et active l'immunité adaptative en stimulant la production de lymphocytes Th2 et de plasmocytes responsables de la production d'IgE (13) (Figure 1).

Dysfonction de l'immunité innée

Des cellules présentatrices d'antigènes, appelées cellules dendritiques, sont présentes dans le derme et capturent les antigènes de l'environnement (acariens, pollens, poils d'animaux, etc.) pour les présenter aux cellules de l'immunité adaptative. Il en résulte la formation de lymphocytes T CD4 et la production par les plasmocytes

d'anticorps IgE spécifiques de l'antigène. Dans la DA, les cellules dendritiques expriment le récepteurs IgE de haute affinité et en concentration élevée, ce qui facilite la prise en charge des allergènes (14) (Figure 1).

Lorsque le système immunitaire est activé dans la DA, les lymphocytes T CD4 se différencient en lymphocytes Th2 et produisent des cytokines de type Th2 comme l'IL-4, l'IL-13 ou l'IL-5. Ces différentes cytokines sont responsables de la cascade inflammatoire aboutissant à la destruction de la barrière épithéliale et à l'inflammation cutanée. L'IL-4, associée à l'IL-13, jouent en effet un rôle pivot dans l'inflammation cutanée car elles entraînent une augmentation de la production d'IgE par les plasmocytes et une prolifération des cellules inflammatoires comme les polynucléaires basophiles et éosinophiles. Ces IgE vont ensuite induire la libération des médiateurs toxiques par les mastocytes pour permettre la destruction des antigènes.

Dans la DA, l'IL-4 et l'IL-13 sont sur-exprimées et conduisent à une diminution de l'expression de la filaggrine dans les kératinocytes, ce qui accentue la perméabilité de l'épiderme aux allergènes et agents pathogènes (15).

Durant la phase aiguë, les cytokines Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13) prédominent dans les lésions cutanées et s'auto-amplifient par rétrocontrôle positif. D'autres voies de différenciation des lymphocytes T sont également incriminées dans la pathogénèse de la DA comme la voie Th17 et Th22 (16).

Durant la phase chronique, ces voies s'atténuent au profit de la production de cytokines Th1 (l'IFN- γ (Interféron gamma) et IL-12) capables d'inactiver les cytokines de type Th2 et la production d'IgE (17).

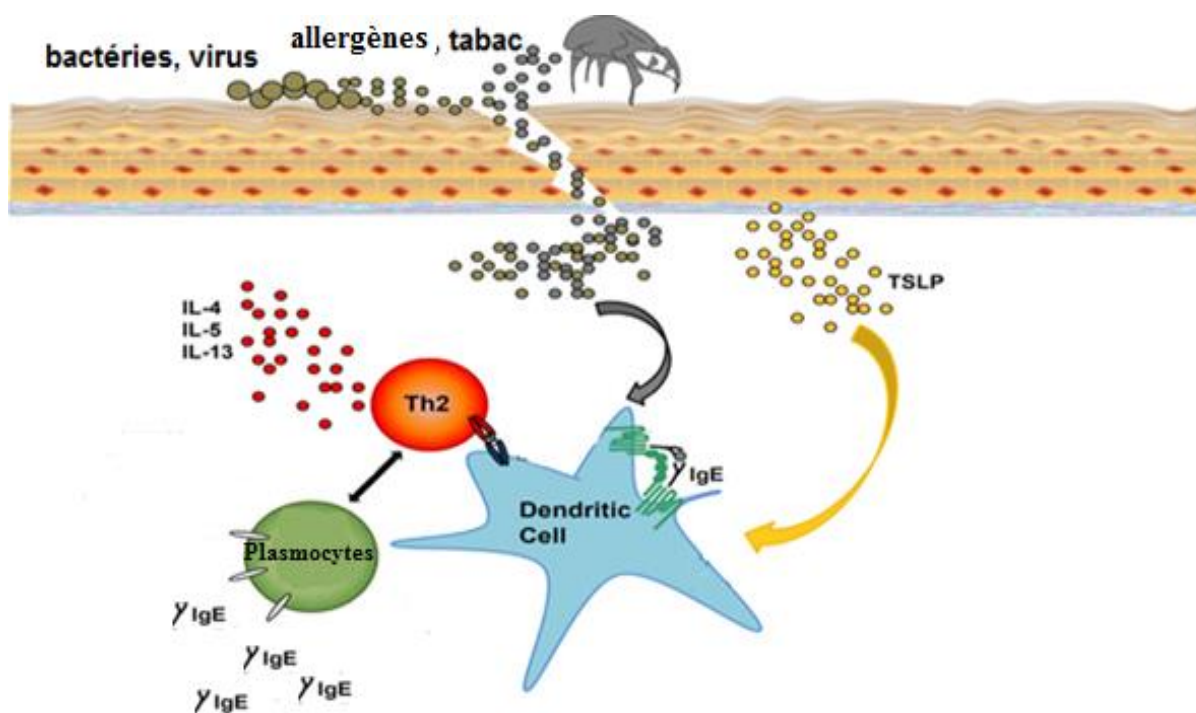


Figure 1. Schéma illustrant la physiopathologie de la DA par l'intervention des facteurs environnementaux et du système immunitaire (18).

c) Facteurs environnementaux et génétiques

Sur le plan génétique, les patients atteints de DA présentent très souvent des mutations pour les gènes codant les protéines participant à la structure de l'épiderme (dont la filaggrine) et les gènes liés à l'immunité innée et adaptative. Dix-neuf gènes ont ainsi été répertoriés comme étant associés à la DA (10). On comprend alors que les patients atteints de DA ont 50% de leurs enfants atteints de DA et jusqu'à 80% si les deux parents sont atteints (19).

Les facteurs environnementaux peuvent modifier l'expression des gènes et altérer la barrière épidermique. Ainsi, le prurit, la modification du microbiote ou la stimulation excessive de l'immunité lors de la mise en contact d'allergènes altèrent la transcription du gène de la filaggrine pouvant aboutir à un défaut de la barrière épidermique. De plus, l'exposition aux irritants (le froid, les matières synthétiques, le tabac, la pollution),

le stress psychologique ou encore les agents infectieux peuvent aggraver la peau et favoriser l'expression ou l'aggravation de la maladie (20).

3) Clinique

a) Diagnostic

Le diagnostic de la DA repose sur des critères anamnestiques et cliniques. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire.

La poussée d'eczéma se traduit par une inflammation de la peau qui devient très prurigineuse. Elle évolue en 4 phases successives, souvent intriquées (Figure 2) : La phase érythémateuse correspond à un placard érythémateux à contours éiettés et œdématisé ; la phase vésiculeuse se traduit par la présence de vésicules confluentes, remplies de liquide clair ; la phase suintante se manifeste par la rupture des vésicules, spontanément ou après grattage ; enfin, la phase croûteuse ou desquamative. Ces 4 phases sont suivies par une guérison cutanée. Lorsque la DA persiste et se chronicise, le grattage répété entraîne un épaissement de la peau qui devient quadrillée et pigmentée : elle est dite « lichénifiée ». La phase de rémission correspond à une sécheresse constante de la peau appelée xérose cutanée.

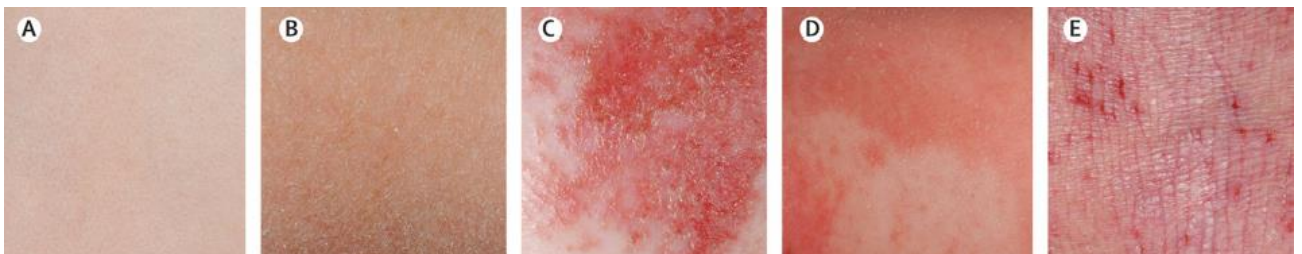


Figure 2. Peau saine (A), peau sèche avec présence de xérose (B), peau érythémato-vésiculeuse (C), peau érythémateuse et œdématisée (D), peau lichénifiée (E) (21).

Les critères diagnostiques ont été validés par la United Kingdom Working Party en

1994 et se définissent par une dermatose prurigineuse chronique associée à 3 ou plus des critères suivants (22) :

1. Eczéma des plis de flexion des coudes, des creux poplités, de la face antérieure des chevilles ou du cou.
2. Eczéma des grands plis ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant de moins de 4 ans.
3. Antécédents personnels d'asthme ou de rhinite allergique ou antécédent de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans.
4. Antécédents de peau sèche généralisée au cours de la dernière année.
5. Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans.

b) Topographie de la dermatite atopique en fonction de l'âge du patient

Chez le nourrisson

La DA commence généralement vers 3 mois et les lésions atteignent les zones convexes du visage comme les joues, le front et le menton, avec un respect de la région centro-faciale. Ces lésions peuvent s'étendre au niveau des membres, des mains et du tronc (Figure 3).

Le prurit peut se révéler chez le nourrisson par des troubles du sommeil, une irritabilité, une agitation avec trémoussement des membres et du tronc, ainsi qu'un frottement des joues contre les vêtements ou les draps.



Figure 3. DA chez le nourrisson avec atteinte du visage (à gauche), du tronc, du siège et des membres inférieurs (à droite) (21).

Chez l'enfant

Après l'âge de 2 ans, les lésions cutanées sont prédominantes au niveau des plis de flexions des membres comme les plis du coude, les poignets et les mains mais aussi les creux poplités et les chevilles. L'atteinte cutanée peut également toucher les sillons rétro-auriculaires, les plis sous-fessiers ou les plis du cou. Le prurit est intense, associé à une anxiété et une irritabilité de l'enfant. Un retard de croissance peut être associé à une DA sévère et impose une surveillance régulière des paramètres staturo-pondéraux. Ces retards de croissance se corrigent quand la DA est traitée efficacement (Figure 4).



Figure 4. DA chez l'enfant avec atteinte des creux poplités (à gauche) et du cou (à droite) (21).

Chez l'adolescent

L'atteinte cutanée se présente par des placards érythémateux, lichénifiés, très

prurigineux prédominant au niveau des mains, des chevilles et des plis de flexion des membres. Les poussées peuvent se manifester à l'occasion de conflits psychoaffectifs ou d'un stress (Figure 5).



Figure 5. DA chez l'adolescent avec atteinte des mains (à gauche) et du pli du coude avec lichénification (à droite) (21).

Chez l'adulte

Chez l'adulte, il existe une prédominance des lésions au niveau du visage, du cou, du haut du tronc, des plis du coude, des poignets et des creux poplités (Figure 6). Quarante pour cent des adultes atteints de DA développent une atteinte oculaire dont les plus fréquentes sont les blépharoconjunctivites, les kératoconjunctivites sèches, les cataractes et l'herpès oculaire simplex (23). La kératoconjunctivite atopique est beaucoup plus rare mais représente l'une des complications ophtalmiques les plus graves associées à la DA. Elle nécessite un traitement rapide et efficace pour éviter une perte de la vision.





Figure 6. DA chez l'adulte avec atteinte des poignets et des doigts (à gauche) (24) et atteinte des paupières (à droite) (25).

c) Scores pour évaluer la sévérité de la dermatite atopique

SCORAD (Annexe 1)

Pour évaluer la sévérité de la maladie, un score de gravité de la DA, appelé SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis), a été créé et validé par un groupe d'experts nommé European Task Force on Atopic Dermatitis (26).

L'évaluation du score, est notée entre 0 et 103 et se base sur :

- L'intensité de l'eczéma par la cotation de 0 à 3 de l'érythème, de l'œdème, du suintement, des excoriations, de la lichénification et de la sécheresse de la peau saine.
- La surface cutanée atteinte de 0 à 100%.
- La sévérité des signes fonctionnels par le prurit et la perturbation du sommeil à l'aide d'une échelle analogique visuelle de 0 à 10.

Ce SCORAD est calculé selon la règle suivante : la surface corporelle atteinte/5 + 7 x l'intensité de l'eczéma/2 + la sévérité des signes objectifs. Trois degrés de sévérité

sont obtenus et définissent une DA légère pour un score inférieur à 25, une DA modérée pour un score entre 25 et 50, et une DA sévère si le score est supérieur à 50. Le SCORAD peut être utilisé en pratique clinique à chaque consultation. Il permet un partage d'information avec le patient et offre une comparaison possible d'une consultation à l'autre, en restant reproductible d'un médecin à l'autre. Toutefois, le SCORAD est une évaluation d'un état clinique à un moment donné et ne prend pas en compte la sévérité globale de la maladie.

EASI (Annexe 2)

L'EASI (Eczema Area and Severity Index) est une échelle de 0 et 72, utilisée pour évaluer la sévérité des signes cliniques et la surface corporelle atteinte par la DA. Pour calculer le score, le corps est séparé en 4 régions : la tête et le cou, le tronc, les membres inférieurs et les membres supérieurs.

Pour chaque région, la sévérité de l'eczéma est évaluée de 0 à 3 sur l'érythème, l'épaisseur, la lichénification et les excoriations. L'étendue de l'eczéma est ensuite évaluée de 0 à 6 suivant le pourcentage de la surface corporelle atteinte.

Le score total de l'EASI est calculé en additionnant chaque résultat des 4 régions du corps.

Un score inférieur à 7 définit une forme légère de DA, un score entre 7 et 21, une forme modérée de DA et un score supérieur à 21 une forme sévère de DA.

DLQI (Annexe 3)

Le prurit est un symptôme constant et invalidant des poussées d'eczéma. Il engendre souvent des troubles du sommeil, de l'irritabilité, voire de troubles psychologiques.

Chez les adultes, les formes sont souvent sévères et 20% d'entre eux souffrent d'anxiété ou de dépression au cours de leurs maladies (27).

Pour évaluer le retentissement de la DA sur la qualité de vie du patient, le score DLQI (dermatology life quality index) peut être utilisé. Ce questionnaire évalue, au cours de la semaine écoulée, l'impact de la pathologie cutanée sur les activités quotidiennes et professionnelles ainsi que les troubles de l'humeur occasionnés.

Il est calculé en additionnant le score de chacune des 10 questions (côté de 0 à 3). Plus le score est élevé, plus la qualité de vie du patient est altérée.

Un score supérieur à 10 traduit un retentissement important de la maladie sur la qualité de vie du patient. Toutefois, l'échelle de qualité de vie n'est pas systématiquement corrélée à la sévérité clinique mais dépend également de l'adaptation du patient à sa maladie.

4) Traitements

a) Traitements des formes simples

La prise en charge des patients atteints d'une DA légère à modérée repose sur le traitement d'entretien par l'application d'émollients et l'utilisation des dermocorticoïdes lors des poussées inflammatoires. A ces 2 traitements, s'ajoutent l'éviction des facteurs déclenchants et l'éducation thérapeutique du patient.

Le traitement d'entretien

Les émollients constituent le traitement d'entretien de la DA. Ils permettent la restauration de la fonction barrière de la peau en limitant le passage des irritants et

des allergènes. L'application quotidienne des émoullients est fondamentale pour lutter contre la xérose cutanée, le prurit et les irritations. Ils permettent de prévenir les récurrences des poussées d'eczéma (28).

Pour une bonne efficacité des émoullients, l'application doit être réalisée sur tout le corps, une à plusieurs fois par jour, de préférence après la douche, sur peau humide. Il est important de poursuivre ce traitement de fond pendant toute la durée de la DA, même quand l'état cutané est satisfaisant (29).

Concernant le choix de la molécule, il faut privilégier un produit neutre et bien toléré, facile à appliquer, sans parfum, ni conservateurs. Les pommades et les crèmes, sont composées d'eau et de lipides en proportion égale et constituent les émoullients de choix pour la plupart des patients. Pour les peaux très sèches ou lichénifiées, des textures épaisses et grasses comme un cérat ou un baume sont à privilégier car leur teneur en lipide est plus importante et permet une protection cutanée supplémentaire. A l'inverse, pour les peaux peu sèches, un lait ou une émulsion peut être utilisé. Plus riche en eau, ces émoullients sont absorbés rapidement et permettent d'hydrater la peau.

Le traitement de la poussée

Les dermocorticoïdes sont le traitement de référence des poussées de DA (30). Leur efficacité s'explique par une triple action anti-inflammatoire, immunosuppressive et antimitotique sur les cellules immunitaires, les fibroblastes et les cellules endothéliales. Cela se traduit cliniquement par une diminution rapide de l'érythème et de l'œdème cutané.

Les dermocorticoïdes doivent être appliqués en couche épaisse, une fois par jour, dès l'apparition de la plaque d'eczéma et jusqu'à la disparition des symptômes.

L'amélioration des lésions peut survenir dès le 2^{ème} ou 3^{ème} jour mais peut parfois prendre beaucoup plus de temps selon la sévérité des symptômes.

L'unité phalangette peut être utilisée pour aider le patient à évaluer la dose à appliquer. Elle correspond à la quantité de dermocorticoïde déposée sur la dernière phalange de l'index d'un adulte, soit environ 0.5 g de produit, permettant de traiter une surface équivalente à 2 paumes de main d'un adulte (31).

Le choix de la molécule se fait en fonction de l'âge, de la sévérité de la DA, du site atteint et de l'étendue des lésions. Les crèmes sont à préférer sur les lésions suintantes et les plis, alors que les pommades s'appliquent plutôt sur les lésions sèches et lichénifiées. Enfin, l'utilisation de lotions peut être nécessaire lors des atteintes du cuir chevelu et ou des zones pileuses.

La classification internationale compte 4 niveaux de dermocorticoïde, de faible (I) à très fort (IV) :

- Les dermocorticoïdes d'activité faible (classe I) ont peu de place en thérapeutique.
- Les dermocorticoïdes d'activité modérée (classe II) doivent être prescrits en première intention chez le nourrisson et l'enfant sur le corps et le visage. Ils sont utilisés chez l'adulte pour les paupières, les plis et les zones génitales.
- Les dermocorticoïdes d'activité forte (classe III) sont à réserver en cure courte sur les lésions résistantes aux dermocorticoïdes d'activité modérée et aux formes lichénifiées des extrémités. Ils ne sont pas recommandés chez le nourrisson de moins de 3 mois.
- Les dermocorticoïdes d'activité très forte (classe IV) sont contre-indiqués chez le nourrisson, le jeune enfant ainsi que sur le visage, les plis et le siège.

Les dermocorticoïdes ne doivent pas être appliqués en cas d'herpès, de varicelle, d'acné, de rosacée ou d'ulcère.

La prise en charge des facteurs déclenchants et l'éducation thérapeutique

La DA est aggravée par de nombreux facteurs environnementaux. Des mesures adjuvantes et préventives sont nécessaires pour espacer les poussées d'eczéma et diminuer la sécheresse cutanée. La toilette quotidienne doit être effectuée à l'aide d'un pain surgras ou d'un gel nettoyant, sans savon et sans parfum. De même, les douches courtes, à température tiède avec un séchage à l'aide d'une serviette douce par tamponnements et non par frottements sont à privilégier. Les ongles doivent être coupés courts afin d'éviter la surinfection cutanée liée au prurit. Concernant le logement, les moquettes et les tapis doivent être évités et il faut passer l'aspirateur et aérer le logement tous les jours pour réduire l'exposition aux acariens. Les textiles vestimentaires en coton ou en lin doivent être privilégiés et le contact de la peau avec des vêtements en laine ou en matière synthétique doit être évité. Enfin, l'exposition au tabac, actif ou passif est à éviter.

L'écoute et l'éducation du malade et de son entourage font partie intégrante de la prise en charge du patient pour obtenir une adhésion au projet thérapeutique. En France, de nombreux centres d'éducation thérapeutique dirigés par des dermatologues, appelés « école de l'atopie », apportent un bénéfice significatif en terme de qualité de vie et d'observance chez les patients souffrant de DA (32). L'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir les compétences dont ils ont besoin pour apprendre à vivre avec leur maladie chronique. Elle a pour objectif principal d'amener le patient à être acteur de la prise en charge de sa maladie afin d'améliorer l'alliance thérapeutique entre le soignant, le soigné et son entourage.

b) Traitements réservés aux formes sévères

Chez les patients atteints de DA modérée à sévère, la prise en charge consiste à la mise en place d'un traitement des poussées par les dermocorticoïdes, d'un traitement d'entretien par les émoullients et d'une éviction des facteurs déclenchants. Cependant, 10% des enfants et 20% des adultes ne répondront pas aux traitements par dermocorticoïdes bien conduits. Ces tableaux cliniques graves nécessitent l'introduction de traitements plus lourds pour contrôler l'inflammation de la peau tels que les inhibiteurs topiques de la calcineurine, la photothérapie ou les médicaments immunomodulateurs systémiques.

Les inhibiteurs topiques de la calcineurine

Le tacrolimus est un traitement immunosuppresseur topique de la DA modérée à sévère de l'adulte et de l'enfant à partir de 2 ans en cas de corticorésistance ou d'intolérance aux traitements conventionnels. Il a une action immunosuppressive par inhibition de la calcineurine, molécule nécessaire à l'activation des lymphocytes Th2, et des cytokines pro-inflammatoires. Les études montrent que le tacrolimus est aussi efficace que les corticoïdes de classe III (33) . Sa prescription se fait uniquement par les dermatologues et les pédiatres sur une ordonnance pour médicaments d'exception. Une fois prescrit, le tacrolimus s'applique sur les lésions du corps ou du visage 2 fois par jour jusqu'à la disparition totale des lésions. Les effets indésirables les plus fréquents sont les sensations de brûlure lors des applications et les infections cutanées comme les folliculites, la varicelle et les infections à herpès simplex. Le tacrolimus n'entraîne pas de cataracte ou de glaucome, mais les patients doivent limiter l'exposition solaire pendant la durée du traitement à cause du risque photocarcinogène.

La photothérapie : photothérapie UVA et UVB

La photothérapie par rayonnement UVA (ultraviolet A) et UVB (ultraviolet B) est un traitement réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de l'âge de 8 ans pour les formes sévères de DA. Les séances sont réalisées grâce à des cabines d'irradiation équipées et homologuées dans des centres spécialisés. La photothérapie est efficace et bien tolérée à court terme et permet de réduire l'inflammation et le prurit dans 50 à 80% des cas (34). Cependant la photothérapie nécessite des séances rapprochées à raison de 3 fois par semaine et son risque de mélanome à long terme n'est pas exclu et limite son utilisation à 40 séances.

La ciclosporine

La ciclosporine est le seul immunosuppresseur systémique à posséder une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans le traitement des DA sévères de l'adulte en cas d'inefficacité des traitements topiques. Cet immunosuppresseur systémique appartient à la famille des inhibiteurs de la calcineurine et inhibe la synthèse de l'IL-2 et des cytokines de la voie Th2. Sa prescription initiale est hospitalière avec un renouvellement possible par le praticien de ville sous surveillance clinique et biologique régulière du fait de nombreux effets indésirables. La ciclosporine permet une amélioration de plus de 50% de la sévérité des lésions en 6 à 8 semaines (35). Cependant, les études ont montré un taux de rechute à plus de 70% après 6 semaines d'arrêt de la ciclosporine (36). De même, ses nombreux effets indésirables tels que la toxicité rénale ou hépatique, l'hypertension artérielle, le risque infectieux, les nombreuses interactions médicamenteuses ou le risque de cancer ne permettent pas de poursuivre la ciclosporine au-delà de 2 ans.

Les biothérapies

De nombreuses thérapies biologiques, aussi appelées biothérapies, se sont rapidement développées au cours des dernières années afin de pallier au manque de thérapeutiques efficaces sur le long terme pour traiter la DA sévère. Ce sont des agents pharmacologiques fabriqués à partir de cellules vivantes, reprogrammées pour produire des immunoglobulines contre une cible précise. Dans la DA, ces anticorps sont conçus pour cibler les médiateurs spécifiques de l'inflammation. Ces traitements innovants, en cours d'essais cliniques pour la plupart, sont prometteurs pour les patients car ils sont efficaces sur l'inflammation cutané et présentent beaucoup moins d'effets secondaires que les autres thérapies systémiques. Seul le dupilumab, une biothérapie ciblant l'IL-4 et de l'IL-13, a prouvé son efficacité et son innocuité dans la DA et est utilisé en pratique courante en France depuis septembre 2017 (37).

B) Le dupilumab

1) Présentation de la molécule

Le Dupixent®, ou dupilumab en dénomination commune internationale, a montré une efficacité clinique majeure sur la diminution de l'inflammation cutanée mais également sur le prurit, les symptômes d'anxiétés et de dépressions, avec une bonne tolérance et sans effets indésirables graves (38,39). En septembre 2017, il reçoit donc l'autorisation de mise sur le marché par la commission Européenne pour le traitement des adultes atteints d'une DA modérée à sévère et qui ne sont pas suffisamment

contrôlés par les traitements systémiques.

Le dupilumab est également utilisé pour traiter la polypose naso-sinusienne, l'œsophagite à éosinophile et l'asthme sévère non contrôlé par les traitements de première intention.

2) Mécanisme d'action

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain de type IgG4. Il inhibe la signalisation de l'IL-4 et l'IL-13 en se liant spécifiquement à la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4 (IL-4R α) (Figure 7). Il bloque la signalisation de l'IL-4 via le récepteur de type I (IL-4R α / γ C) et la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13 via le récepteur de type II (IL-4R α /IL-13R α 1). Ces deux cytokines jouent un rôle clé dans l'inflammation médiée par les Lymphocytes Th2.

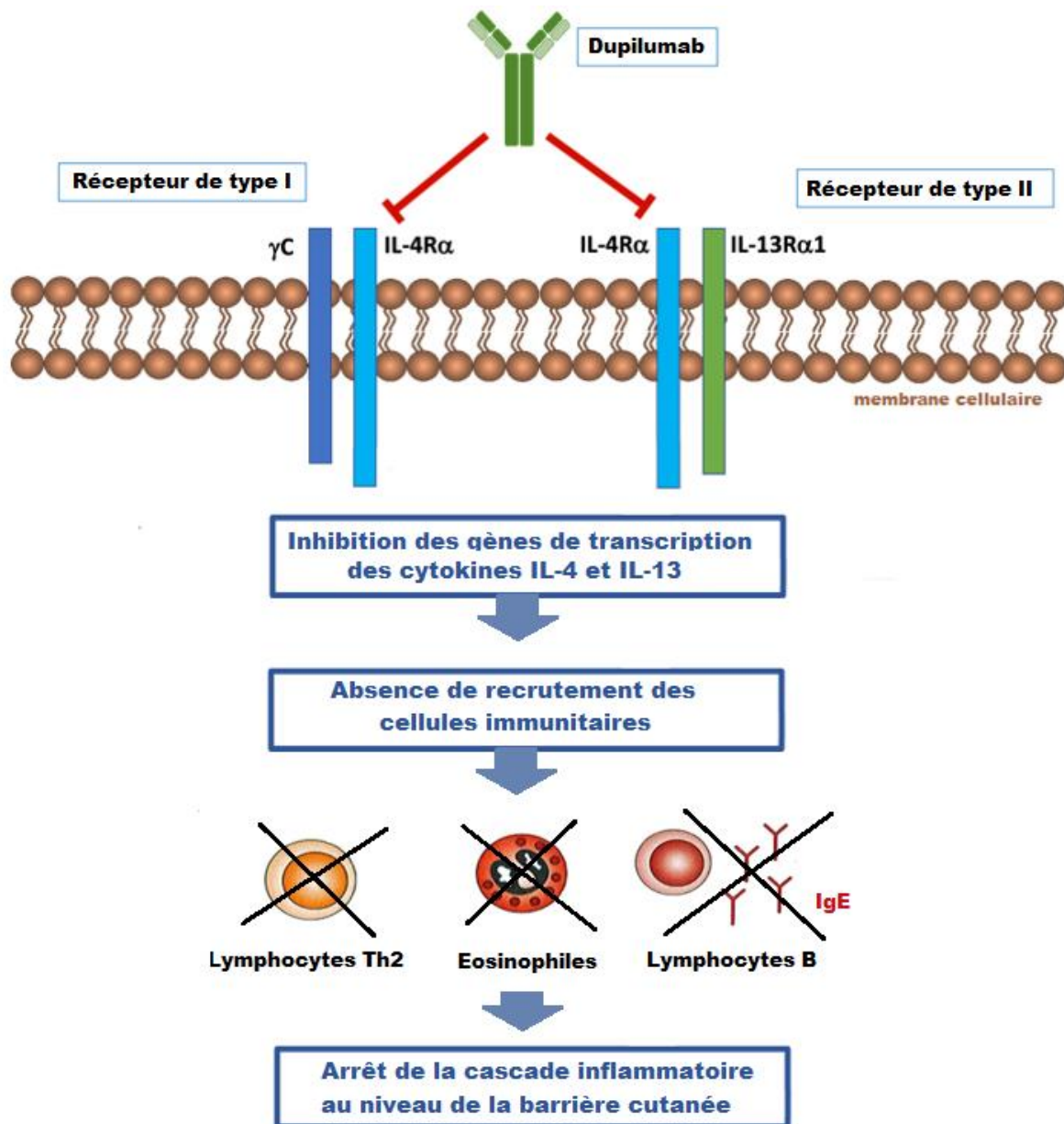


Figure 7. Mécanisme d'action du Dupilumab (40)

3) Posologie

Le schéma posologique recommandé pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg en sous-cutanée (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg toutes les deux semaines. Les injections doivent être administrées dans des sites différents. Le traitement est poursuivi au long cours avec réévaluation biannuelle de

l'efficacité clinique et de la tolérance.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement. Le dupilumab se prescrit initialement par un dermatologue hospitalier ou un médecin interniste sur une ordonnance pour médicaments d'exception, il est ensuite renouvelable par un dermatologue de ville.

4) Principaux effets secondaires

a) Effets secondaires fréquents

Les effets secondaires au cours du traitement par dupilumab sont peu sévères et bien tolérés. Ils comprennent une réaction au point d'injection, des céphalées ou des infections des voies aériennes supérieures et inférieures (bronchites ou sinusites) (41), mais également des effets indésirables ophtalmologiques.

b) Effets secondaires ophtalmologiques

En effet, au cours des études pivots, des conjonctivites légères à modérées, associées à des rougeurs, une sensation de brûlure ou de corps étrangers ont été rapportées chez 8 à 28% des patients traités par dupilumab pour une DA (41).

Des études plus récentes, menées par des ophtalmologistes et centrées sur les atteintes de la surface oculaire (SO), rapportent une incidence plus importante des conjonctivites sous dupilumab, de l'ordre de 8 à 43% (42–48).

C) Rappels sur la surface oculaire

1) Anatomie de la surface oculaire

Le film lacrymal, associé à l'épithélium cornéen et conjonctival, ainsi qu'aux glandes accessoires et aux glandes de Meibomius, forme un complexe appelé la SO (Figure 8).

Le film lacrymal est l'interface entre l'œil et l'environnement. C'est une structure dynamique qui permet de maintenir une SO lisse et d'assurer la protection de la cornée. Sa constitution dépend de trois éléments : la sécrétion des larmes, l'étalement correct de celles-ci sur la SO et leur résorption, en partie par le canal lacrymo-nasal et en partie par évaporation.

Le film lacrymal est composé d'une couche mucino-aqueuse, apparentée à un gel, recouverte d'une couche lipidique.

La couche mucino-aqueuse est produite par la glande lacrymale principale, par les glandes lacrymales accessoires de Krause et Wolfring et par les cellules caliciformes à mucus. Elle assure la protection de la SO par l'hydratation et la lubrification de celle-ci, mais également par l'élimination des germes pathogènes. La sécrétion lacrymale est essentiellement une réponse-réflexe à des stimuli de la SO et de la muqueuse nasale.

La couche lipidique, la plus superficielle, est produite par les glandes de Meibomius. Ces glandes sont enchâssées dans le tarse et sont alignées le long du bord libre des paupières. Elles produisent des sécrétions lipidiques appelées meibum. Le meibum est libéré lors du clignement des paupières par la pression qu'elles exercent sur les glandes. Les principales fonctions de cette couche sont de lutter contre l'évaporation

des larmes, d'assurer le bon glissement des paupières pour l'étalement des lipides et le renouvellement du film lacrymal et de protéger la cornée et la conjonctive contre les corps étrangers et les micro-organismes.

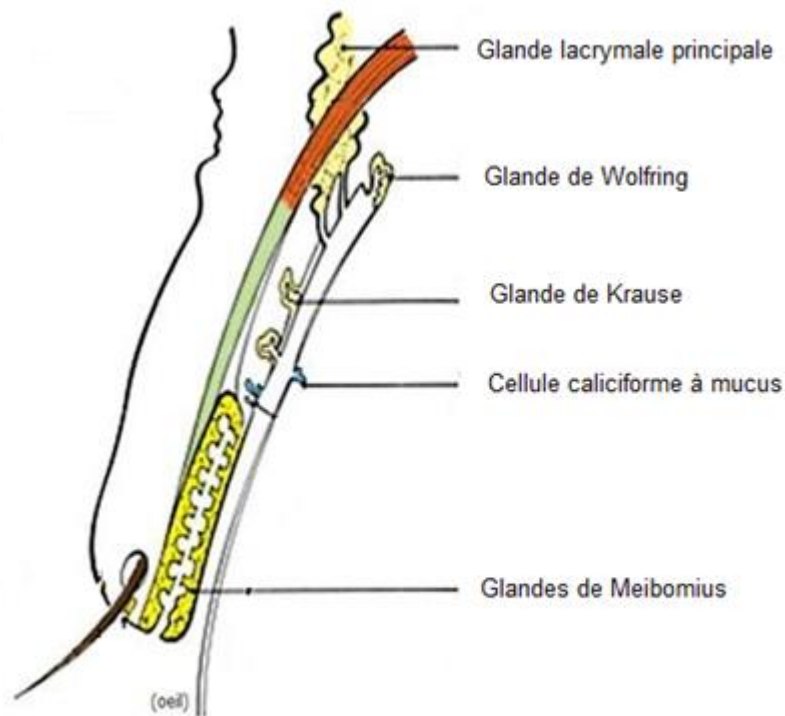


Figure 8. Schéma de la face latérale de la paupière supérieure représentant les glandes lacrymales responsables de la formation du film lacrymal (49).

La conjonctive est une barrière anatomique entre l'œil et l'environnement. Elle tapisse la face postérieure des paupières inférieures et supérieures et se prolonge sur la face antérieure du globe oculaire (Figure 9). C'est une muqueuse transparente, richement vascularisée, composée de cellules épithéliales et de cellules caliciformes à mucus. La conjonctive a une place importante dans la formation de la couche mucino-aqueuse du film lacrymal et participe activement à la défense de la SO par son tissu lymphoïde. On distingue deux parties reliées entre elles par les culs-de-sac conjonctivaux ; la

partie bulbaire en rapport avec le globe oculaire et la partie palpébrale en rapport avec les paupières. La conjonctive est en continuité avec la peau au niveau du bord libre, avec l'épithélium des conduits lacrymaux aux points lacrymaux et avec la cornée au niveau du limbe scléro-cornéen. Le limbe scléro-cornéen forme un anneau de 3 mm de large à la jonction entre l'épithélium conjonctival et l'épithélium cornéen. La cornée n'est donc pas recouverte par la conjonctive.

La cornée est une lentille transparente, avascularisée, en continuité avec la sclère au niveau du limbe scléro-cornéen. Elle est résistante et permet la convergence vers la rétine des faisceaux lumineux. Elle est recouverte par le film lacrymal, ce qui permet de la conserver humide et claire.

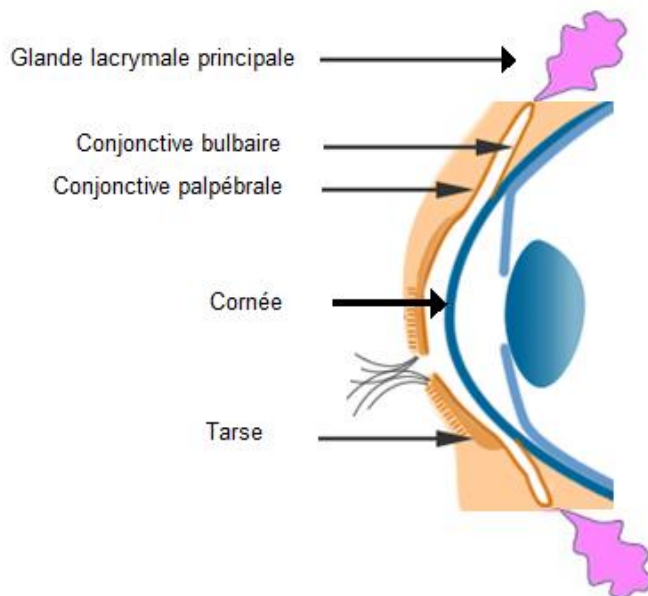


Figure 9. Schéma de la paupière et de la conjonctive reprenant les principaux éléments de la surface oculaire (50).

2) Les pathologies de la surface oculaire

a) Le syndrome sec

La sécheresse oculaire est définie par un désordre du film lacrymal dû à un déficit en larme ou à une évaporation excessive, entraînant une instabilité de la SO. C'est une pathologie très fréquente en ophtalmologie, elle représente environ 25% des motifs de consultations (51).

Sa physiopathologie repose sur l'augmentation de l'osmolarité du film lacrymal, l'apoptose des cellules épithéliales cornéennes et conjonctivales et sur l'inflammation de la SO. Ces 3 composantes s'auto-entretiennent, entraînent des dommages de la SO et constituent un véritable cercle vicieux à l'origine des symptômes d'inconforts oculaires et de gênes visuelles (Figure 10).

On distingue généralement deux causes de syndrome sec :

Le Syndrome sec par défaut de sécrétion lacrymale. C'est un syndrome sec quantitatif, défini par une insuffisance de production des larmes. Cette hyposécrétion lacrymale peut être due à une altération de la glande lacrymale (syndrome de Gougerot-Sjögren, lymphome), par l'utilisation de médicaments systémiques comme les psychotropes, ou par la destruction de la glande lacrymale comme une chirurgie de la cataracte ou un herpès oculaire.

Le Syndrome sec par excès d'évaporation. C'est un syndrome sec qualitatif, défini par une hyperévaporation des larmes suite à une instabilité du film lacrymal. Cette instabilité peut résulter d'une hyperosmolarité (conjonctivite allergique ou collyres conservateurs), d'une apoptose des cellules épithéliales (kératoconjonctivite infectieuse, port de lentilles de contact, facteurs environnementaux) ou d'une inflammation oculaire (kératoconjonctivite sèche, traitement local par isotrétinoïne, intervention chirurgicale).

D'autre part, le dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM) et les blépharites entraînent également une altération de la couche lipidique du film lacrymal. L'atteinte de la SO, quel qu'en soit son mécanisme, crée un véritable cercle vicieux qui auto-entretient la sécheresse oculaire.

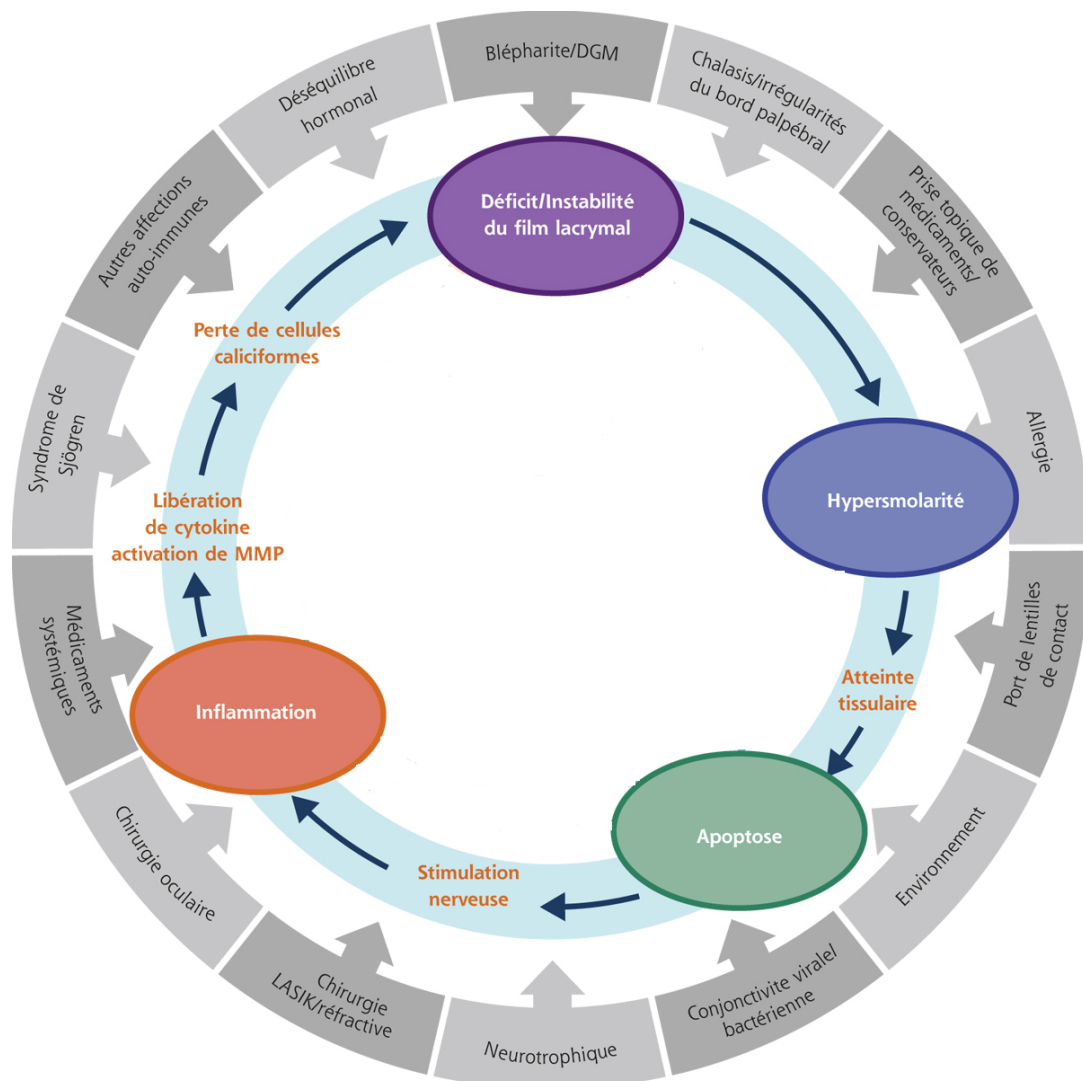


Figure 10. Schéma reprenant la physiopathologie de la sécheresse oculaire (52).

b) Les blépharites

Le DGM et les blépharites sont très fréquents, touchant 30% des patients de moins de 30 ans, et représentent la première cause de sécheresse oculaire par hyperévaporation lacrymale (53). L'atteinte palpébrale peut aggraver la sécheresse oculaire par un défaut d'étalement du film lacrymal, par des frottements pathologiques entre la SO et la paupière ou encore par défaut de clairance des glandes de Meibomius.

La blépharite antérieure est une inflammation chronique de la partie cutanée du bord libre des paupières et des cils, d'origine infectieuse ou dermatologique comme la rosacée, la dermite séborrhéique ou l'eczéma palpébral. Elle se distingue de la blépharite postérieure qui regroupe le DGM et donne une inflammation chronique de la partie conjonctivale du bord libre des paupières (Figure 11).

On parle de DGM lorsque la fonction meibomienne est perturbée. Il s'agit le plus souvent d'un déficit de délivrance du meibum au niveau de la SO, lié à une diminution de la quantité de sécrétion, à son hyperviscosité ou à l'obstruction des glandes meibomiennes. Le DGM peut être associé ou non aux blépharites antérieures et postérieures. Il peut également se développer suite à la prise d'isotrétinoïne ou d'une inflammation conjonctivale chronique. Le DGM entraîne une altération de la couche lipidique alors incapable de lutter contre l'évaporation des larmes, contre les phénomènes inflammatoires locaux et contre les colonisations microbiennes.

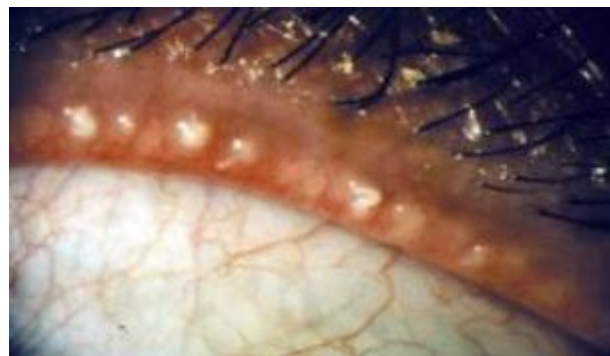


Figure 11. Blépharite antérieure avec présence de squames (photo de gauche) et blépharite postérieure avec présence d'une meibomite (photo de droite) (54).

c) Les conjonctivites

Les inflammations de la conjonctive sont très fréquentes, de l'ordre de 25%, et peuvent être d'origines allergiques, irritatives ou infectieuses (55).

La conjonctivite infectieuse est dû à des surinfections virales comme l'herpès, ou bactériennes comme le staphylocoque.

La conjonctivite irritative se manifeste lors d'une agression extérieure (corps étrangers, poussière, fumée, produits ménagers...) ou lors d'une atteinte de la SO comme une blépharite ou un syndrome sec. On parle alors de blépharoconjonctivite ou de kératoconjonctivite.

Les conjonctivites allergiques, comme la conjonctivite annuelle ou péri-annuelle, surviennent suite à un contact direct avec un allergène auquel la muqueuse conjonctivale est sensibilisée (pollens, acariens, phanères d'animaux ...). L'atteinte est généralement bilatérale et les symptômes cliniques se manifestent par un prurit, un larmoiement, une brûlure ou une rougeur. L'éversion de la paupière supérieure montre la présence de petites papilles au niveau de la conjonctive tarsale et/ou d'un chémosis palpébral.

Pour les formes sévères, comme la kératoconjonctivite vernale ou atopique, la conjonctive est soumise à une part inflammatoire majeure. Les patients présentent une photophobie intense, un larmoiement avec des sécrétions abondantes et des douleurs oculaires. L'examen clinique retrouve une inflammation conjonctivo-palpébrale intense associée à des follicules conjonctivaux ou des papilles géantes à l'éversion palpébrale.

De même, les paupières sont souvent indurées, avec la perte des cils et la présence d'une meibomite. Enfin, on peut retrouver une atteinte conjonctivale limbique par la présence d'un bourrelet limbique et/ou de néo-vaisseaux limbiques (Figure 12).

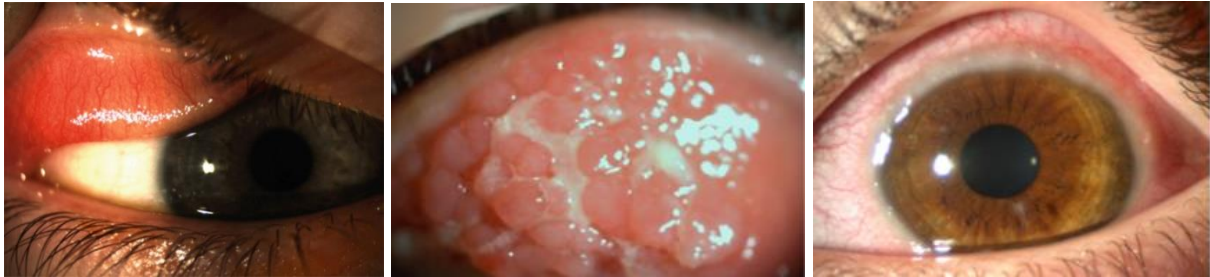


Figure 12. Conjonctivite papillaire (photo de gauche), conjonctivite folliculaire (photo du milieu), conjonctivite bulbaire avec un chémosis au niveau du limbe (photo de droite) (56).

d) Les kératites

Les kératites sont des inflammations cornéennes fréquemment associées aux conjonctivites. Les signes cliniques d'une atteinte cornéenne sont une douleur oculaire, un larmoiement, un blépharospasme et une photophobie. Elles peuvent aussi être responsables d'une baisse de l'acuité visuelle. On distingue les formes bénignes comme une kératite ponctuée superficielle (KPS), une taie ou un pannus, des formes plus graves comme des ulcérations, des opacités cornéennes séquellaires appelées plaques vernales ou encore une néovascularisation avec un amincissement cornéen progressif (Figure 13).

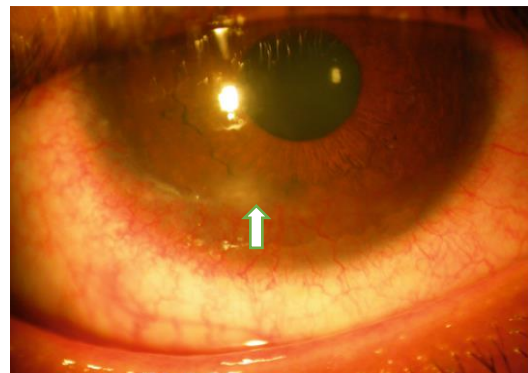
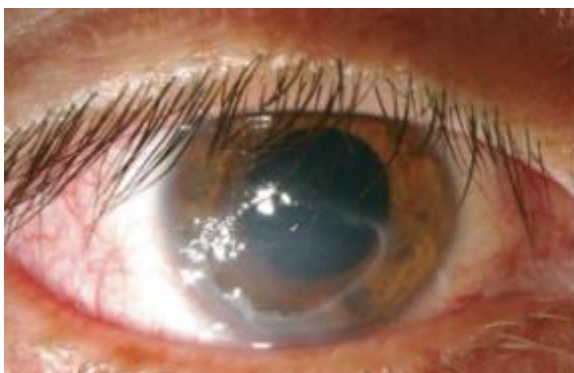


Figure 13. Ulcération cornéenne (photo de gauche) et pannus cornéen (flèche blanche, photo de droite) (53).

3) L'examen clinique de la surface oculaire

a) Interrogatoire

L'interrogatoire permet de préciser l'ancienneté, l'évolution et la sévérité des symptômes. Il recherche des signes fonctionnels comme la sensation de corps étrangers, de brûlures, de picotements, de sécheresse, de rougeur et de fatigue oculaire. Il précise également les antécédents ophtalmologiques, la prise de médicaments, les allergies associées comme la rhinite allergique ou la conjonctivite saisonnière.

b) Examen clinique

A l'examen clinique de la SO, la simple observation du visage et des paupières donne des informations importantes : une rosacée, un eczéma, une dermite séborrhéique, un chalazion ou encore des problèmes de statique palpébrale avec une malocclusion ou un clignement incomplet (57).

Puis l'examen du bord libre des paupières inférieures permet d'évaluer son épaissement, sa vascularisation ou la présence de télangiectasies.

Ensuite, le testing meibomien ou meibopression est une manœuvre fondamentale pour le diagnostic de DGM et permet d'évaluer la qualité du meibum. Le meibum normal est transparent, huileux et s'exprime facilement, alors que le meibum pathologique sort difficilement et prend un aspect trouble et visqueux. La meibopression permet également d'évaluer le nombre de glandes présentes et leurs

éventuelles obstructions. L'absence de meibum traduit une atrophie meibomienne.

Enfin, la qualité de la SO s'évalue par la recherche d'une hyperhémie de la conjonctive bulbaire, une hypertrophie papillaire ou folliculaire de la conjonctivite palpébrale ou d'autres atteintes conjonctivales comme une fibrose ou une sclérite.

c) Examen ophtalmologique

L'examen ophtalmologique se base sur la réalisation de tests cliniques simples qu'il convient d'effectuer de façon rigoureuse. L'analyse de l'imprégnation de la SO par la fluorescéine, le test de Schirmer et la mesure du break-up time (BUT) restent les piliers de cette exploration.

Schirmer

Le test de Schirmer permet d'apprécier le réflexe de larmoiement lié à une stimulation conjonctivale. Une bandelette de papier buvard, graduée de 5mm en 5mm, est placée dans le cul-de-sac conjonctival pendant cinq minutes, en évitant tout contact cornéen. La mesure, correspondant à la longueur de la zone humidifiée, doit être supérieure ou égale à 20mm en 5 minutes. Un résultat inférieur à 10mm traduit une hyposécrétion et témoigne d'un syndrome sec quantitatif, par défaut de production lacrymale (Figure 14).



Figure 14. Test de Schirmer (57).

Break-up time

Le BUT permet l'évaluation de la stabilité du film lacrymal par le reflet de l'évaporation lacrymale. Après instillation d'une goutte d'une solution de fluorescéine à 0,5%, on mesure le délai d'apparition de la première zone de rupture du film lacrymal en l'absence de clignement (Figure 15). Ces mesures sont répétées à 3 reprises pour retenir la moyenne de celles-ci. Le BUT est normalement supérieur à 10 secondes. Un résultat inférieur traduit une anomalie de l'intégrité du film lacrymal et témoigne d'un syndrome sec qualitatif par excès d'évaporation. Il peut être altéré de façon isolée dans les allergies oculaires.

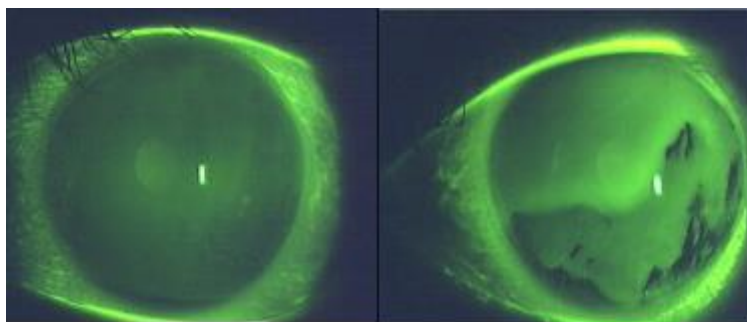


Figure 15. Break-up time (58).

Imprégnation à la fluorescéine

L'analyse de la SO par l'imprégnation de la fluorescéine fait partie des éléments clés pour évaluer la sévérité de l'atteinte oculaire. La fluorescéine ne colore ni le mucus, ni les cellules saines, mais seulement les jonctions intercellulaires rompues. Son imprégnation permet ainsi d'identifier des lésions de la conjonctive ou de l'épithélium cornéen. Un examen attentif de la cornée sous fluorescéine recherche des cicatrices de traumatismes antérieurs, des cicatrices de chirurgie, une KPS ou un ulcère. Une KPS inférieure doit faire évoquer un DGM, il est banal et non spécifique. Ensuite, l'examen du limbe à la fluorescéine recherche des signes d'infiltration, des signes d'inflammation ou des néovaisseaux. Une conjonctivalisation de l'épithélium cornéen, signe une insuffisance limbique. Enfin, l'examen conjonctival à la fluorescéine recherche une KPS, une hyperhémie ou des ulcérations et évalue leur étendue et leur sévérité. La présence de filaments ou d'ulcérations étendues et profondes doit être considérée comme le reflet d'un déséquilibre majeur de la SO, en particulier de la couche mucino-aqueuse.

Score Oxford

La recherche et la quantification d'une KPS font partie intégrante de l'évaluation de la sévérité des atteintes oculaires et notamment de la sécheresse oculaire. Sa quantification se fait à la lampe à fente après instillation de fluorescéine. Le score Oxford permet de quantifier la kératite en cotant l'atteinte de la SO dans sa globalité (épithélium cornéen et conjonctival). Ainsi, on quantifie la sévérité de l'atteinte de la SO en 6 grades. Le grade 0 traduit l'absence de prise de la fluorescéine, ensuite la prise de fluorescéine est croissante du grade 1 au grade 5. Un score Oxford supérieur

ou égal à 3 témoigne d'une sécheresse oculaire sévère. Ce score est intéressant à déterminer lors du bilan initial mais aussi lors du suivi afin d'évaluer l'évolution de la sécheresse oculaire et l'efficacité des thérapeutiques (Figure 16).


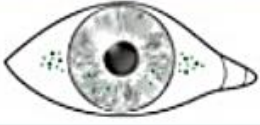



Panel	Grade	Critère
A : 1 spot 	0	Égal ou inférieur au panel A
B : 10 spots 	I	Égal ou inférieur au panel B, supérieur à A
C : 32 spots 	II	Égal ou inférieur au panel C, supérieur à B
D : 100 spots 	III	Égal ou inférieur au panel D, supérieur à C
E : 316 spots 	IV	Égal ou inférieur au panel E, supérieur à D
> E : > 316 spots	V	Supérieur au panel E

Figure 16. Score Oxford (56).

OSDI (Annexe 4)

La dimension psychologique est très importante à prendre en compte. Les patients souffrent d'irritations oculaires et d'inconforts chroniques, ce qui entraîne de véritables dépressions dans 10% des cas. L'évaluation du retentissement des symptômes sur la vie quotidienne doit être réalisée systématiquement lors du bilan initial ainsi que pour le suivi du patient. Le questionnaire OSDI (Ocular Surface Disease Index) précise la sévérité des symptômes visuels sur la qualité de vie des patients. Ce test se base sur les symptômes de la semaine écoulée et se fait sur 12 items répartis en trois parties :

les symptômes visuels (5 questions), la limitation des activités liées à la vision (4 questions) et les facteurs environnementaux (3 questions). Le patient doit donner une réponse quantitative cotée de 0 à 4 (jamais, la moitié du temps, la plupart du temps, tout le temps). Le résultat final se calcule par la moyenne des scores obtenus que l'on multiplie par 25 de façon à obtenir un résultat sur 100. 0 étant l'absence d'incapacité et 100 étant une incapacité totale. On considère que le syndrome de sécheresse est patent quand le score est supérieur à 18 et qu'il s'agit d'une atteinte sévère au-delà de 35.

4) Prise en charge

a) Le syndrome sec

Le traitement de la sécheresse oculaire vise à briser le cercle vicieux de l'inflammation et nécessite fréquemment l'association de plusieurs thérapeutiques avant de soulager le patient. Un traitement étiologique est systématiquement à envisager si cela est possible (53).

Des mesures de préventions simples doivent être mises en place : éviter les environnements secs, les lieux climatisés, la fumée de tabac, cligner régulièrement des yeux ou encore instiller régulièrement des collyres lors d'un travail prolongé sur écran.

L'utilisation de larmes artificielles et de gels est actuellement la thérapeutique la plus largement utilisée pour soulager l'irritation oculaire. Ils augmentent le volume des larmes et diminuent l'osmolarité lacrymale par un effet de dilution. Ils permettent ainsi de stabiliser le film lacrymal en humidifiant et en lubrifiant la surface cornéo-conjonctivale. Les formes sans conservateurs doivent toujours être favorisées pour

éviter toute toxicité contre la SO.

Par ailleurs, pour cibler et limiter l'inflammation, les corticoïdes locaux peuvent être utilisés. En raison des risques d'hypertonie oculaire, d'infections et de cataracte, leur utilisation doit être la plus courte possible.

De même, les collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être également utilisés sur une période courte en raison d'une toxicité sur les cellules épithéliales avec un risque de perforation cornéenne. Ils sont surtout utilisés en cas de conjonctivites allergiques ou de meibomites.

Enfin, depuis plus de 15 ans, la ciclosporine est utilisée sous forme de collyre pour traiter la sécheresse oculaire sévère ou en cas de corticodépendance. En effet, la ciclosporine à très faible dose (0,1%) a montré son efficacité dans les kératoconjonctivite sèche à composante inflammatoire en réduisant les symptômes oculaires, la kératite et l'inflammation. Les principaux effets indésirables rencontrés sont rougeurs, sensation de brûlure et picotements (59).

b) Les blépharites

Le traitement de base en cas de DGM repose sur les soins quotidiens d'hygiène des paupières (60). Ces soins permettent de vider les glandes de Meibomius de leur contenu pathologique (médiateurs inflammatoires, agents bactériens ou parasites), de les rendre plus perméables et de prévenir leurs kératinisations et leurs atrophies. Pour la réalisation des soins, les paupières doivent d'abord être réchauffées pendant 5 à 10 minutes avec des compresses imbibées d'eau chaude. L'expression du meibum fluidifié se fait ensuite par un massage appuyé ou un pincement des 4 paupières. Enfin, une toilette soignée des paupières est réalisée à l'aide de produits émoullissants ou de lingettes nettoyantes. Les soins d'hygiène des paupières doivent être clairement

expliqués, leur mauvaise réalisation étant une cause majeure d'échec de traitement. Ils doivent être effectués sur une longue période, voire à vie, avec un effet qui peut être retardé de plusieurs semaines.

En cas d'échec ou dans les formes sévères, les antibiotiques locaux comme l'azithromycine ou les cyclines par voie orale sont utilisés pour leurs effets anti-inflammatoires et sont prescrits sur une longue durée.

c) Les conjonctivites

La prise en charge des conjonctivites repose sur leur étiologie.

Pour les conjonctivites infectieuses, un traitement antibiotique ou antiviral sera prescrit, associé à des soins d'hygiène des paupières en présence d'une blépharite antérieure associée.

Pour les conjonctivites allergiques, les collyres principalement utilisés sont les larmes artificielles sans conservateurs, les collyres antihistaminiques ou les collyres anti-dégranulants mastocytaires. Cependant, il est souvent nécessaire d'utiliser des collyres anti-inflammatoires ou des collyres corticostéroïdes. Néanmoins, ils doivent être prescrits avec précaution, sur une courte durée, du fait de l'épithélio-toxicité pour les collyres anti-inflammatoires d'une part, et des risques de glaucome, de cataracte, d'hypertonie oculaire ou de surinfection pour les collyres corticostéroïdes d'autre part. Enfin, les formes sévères corticodépendantes ou corticorésistantes peuvent nécessiter l'utilisation des immunosuppresseurs topiques comme la ciclosporine en collyre (61).

d) Les kératites

Les kératites sont souvent associées aux conjonctivites et leur prise en charge repose sur celle de la conjonctivite comme l'instillation de larmes artificielles, d'une antibiothérapie ou l'application d'une pommade cicatrisante. Pour les kératites graves comme un abcès cornéen, la prise en charge nécessite l'instauration d'une antibiothérapie par voie intraveineuse précoce voire d'une chirurgie en fonction de l'évolution clinique.

D) Problématiques

1) Contexte

Comme dit précédemment, le dupilumab est un traitement efficace pour la prise en charge des DA sévères ne répondant pas aux traitements conventionnels. Cependant ce traitement s'accompagne fréquemment d'effets indésirables ophtalmologiques, et notamment d'atteintes de la SO. De plus, ces atteintes peuvent être responsables d'un arrêt précoce du dupilumab (44,45) et entraîner une réapparition de la pathologie cutanée, avec un fort impact négatif sur la qualité de vie des patients. Par ailleurs, ces atteintes de la SO ne sont pas retrouvées dans les autres pathologies traitées par le dupilumab comme l'asthme sévère ou la polypose naso-sinusienne. De nombreux travaux sont, de fait, actuellement menés afin de mieux caractériser l'atteinte de la SO induite par le dupilumab et de comprendre les mécanismes physiopathologiques en cause.

2) Objectifs

Dans ce contexte, l'équipe d'ophtalmologie de l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille a mis en évidence deux types d'atteinte de la SO chez 10 patients atteints de DA sous dupilumab (47) :

- Une atteinte légère chez 6 patients, définie par une conjonctivite légère associée à une lésion épithéliale cornéenne ponctuée inférieure, un syndrome sec qualitatif et une blépharite.
- Une atteinte sévère chez 4 patients, définie par une conjonctivite folliculaire sévère, une blépharite et un infiltrat péri-limbique sous forme de pseudos grains de Tantras.

L'objectif principal de ce travail de thèse était de poursuivre ce premier travail en caractérisant, sur une plus grande cohorte, les atteintes de la SO des patients traités par dupilumab pour une DA et de mieux connaître leur incidence. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la sévérité de ces atteintes oculaires, de rechercher les éventuels facteurs de risque de développer ou non ces atteintes et de décrire les thérapeutiques mises en place.

MATERIELS ET METHODES

A) Population de l'étude OASIS

Ce travail, appelé étude OASIS (**O**cul**A**r **S**urface after dupilumab therapy for atopic dermatiti**S**), était une étude de cohorte prospective, observationnelle, longitudinale et monocentrique ; il a été effectué conjointement par les équipes d'ophtalmologie et de dermatologie de l'hôpital Saint-Vincent de Paul à Lille. Les critères d'éligibilité étaient les suivants : (i) âge \geq 15 ans, (ii) DA modérée à sévère suivie en dermatologie à l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille, (iii) ne répondant pas aux traitements systémiques et justifiant l'instauration du dupilumab. Les critères d'exclusion étaient une discordance entre la date d'instauration du dupilumab et l'examen ophtalmologique, l'absence d'examen initial ophtalmologique, l'absence de suivi dermatologique ou ophtalmologique (exclusion des patients pour qui seule la consultation de départ a été faite) ou un suivi en dehors de l'hôpital Saint Vincent de Paul. La période d'inclusion s'étalait de janvier 2018 à juillet 2019. Le protocole de l'étude a été validé par le comité d'éthique interne de l'hôpital Saint Vincent de Paul et le consentement des patients a été recueilli oralement et noté dans les dossiers informatisés.

B) Recueil des données

1) Examen dermatologique initial et suivi

Les patients étaient convoqués en hospitalisation de jour (HDJ) de dermatologie afin d'initier le traitement par dupilumab (J0). Ils recevaient un traitement d'induction comprenant une dose de charge de 2 injections de 300 mg de dupilumab par voie sous-cutanée. Le traitement d'entretien était ensuite poursuivi à domicile avec une injection de 300 mg par voie sous-cutanée tous les 15 jours.

Pendant l'HDJ, les dermatologues recueillaient les antécédents des patients, décrivaient la localisation de l'atteinte cutanée et calculait les scores SCORAD, EASI et le DLQI. La DA était qualifiée de légère si le SCORAD était inférieur à 25, de modérée si le SCORAD était compris entre 25 et 50 et de sévère si le SCORAD était supérieur à 50. Un DLQI supérieur à 10 définissait un retentissement important de la DA sur la qualité de vie du patient. Tous ces éléments étaient collectés dans le dossier médical informatisé de chaque patient.

Les patients étaient ensuite revus en dermatologie à 3, 6 et 12 mois suivant l'examen initial. Lors de ces consultations, les scores d'évaluation clinique (le SCORAD, l'EASI et le DLQI) étaient de nouveau mesurés et la tolérance du traitement était évaluée.

2) Examen ophtalmologique initial et suivi

A J0, le patient bénéficiait également d'une première consultation d'ophtalmologie. Cette consultation comprenait la recherche des antécédents ophtalmologiques, la présence de symptômes oculaires, la présence d'une atteinte palpébrale, la réalisation d'un test de Schirmer sans anesthésie et une mesure de l'acuité visuelle. Un score de

Schirmer inférieur à 15mm définissait une sècheresse oculaire qualitative. Un examen à la lampe à fente avec test à la fluorescéine était également réalisé et permettait de déterminer le BUT et le score Oxford. Un BUT inférieur à 7 secondes définissait un syndrome sec qualitatif. Un score Oxford supérieur à 3 définissait une sècheresse oculaire sévère. Le fond d'œil n'était réalisé qu'en cas de baisse de l'acuité visuelle. Le retentissement des atteintes de la SO sur la qualité de vie des patients était évalué par le questionnaire OSDI. Un score OSDI supérieur à 35 définissait une atteinte sévère de la sècheresse oculaire sur la qualité de vie des patients.

Concernant la prise en charge initiale, les patients bénéficiaient de conseils de prévention simple contre le syndrome sec : l'arrêt du tabac, la protection contre le vent et le clignement fréquent des yeux devant les écrans. De même, les patients présentant des signes de blépharites recevaient des explications sur la réalisation des soins d'hygiène de paupières. Enfin, les traitements instaurés lors de cette consultation étaient notifiés dans le dossier.

A l'issue de la première consultation, les patients étaient reconvoqués systématiquement à 1 et 3 mois de l'instauration du traitement par dupilumab puis au moins une fois entre 6 et 12 mois. Chaque patient était informé de la nécessité de contacter le service d'ophtalmologie en cas de symptômes oculaires afin de bénéficier d'une consultation d'urgence. Lors des examens ophtalmologiques ultérieurs, un examen complet était de nouveau réalisé selon les mêmes modalités que l'examen fait initialement. En fonction de l'évolution de l'atteinte de la SO, des consultations supplémentaires étaient organisées afin d'évaluer l'efficacité des traitements instaurés et de réadapter le traitement si nécessaire. L'ensemble de ces données était recueilli dans le dossier médical informatisé des patients.

C) Analyse des données

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et les extrêmes. Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage. Si les effectifs étaient suffisants, les variables qualitatives ont été comparées entre les groupes grâce à des tests de Khi-Deux. En cas de non validité de ces tests (effectifs théoriques < 5), des tests exacts de Fisher ont été utilisés. Les variables quantitatives ont été comparées par l'intermédiaire de tests non paramétriques de Wilcoxon. Le seuil de significativité a été fixé à 0.05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

RESULTATS

A) Description de la cohorte

Soixante et onze patients étaient éligibles à l'étude OASIS. Parmi eux, 11 avaient des dates non concordantes entre l'examen ophtalmologique et la première injection du dupilumab, 1 n'avait pas eu de suivi dermatologique, 10 n'avaient pas eu de suivi ophtalmologique et 3 avaient été suivis en dehors de l'hôpital Saint Vincent de Paul. Au total, 46 patients avaient été inclus dans l'étude OASIS.

Les caractéristiques dermatologiques et ophtalmologiques des patients sont décrites dans le tableau 1. Vingt-cinq d'entre eux (54%) étaient des hommes, l'âge médian était de 39 ans (extrêmes : 16-89). La DA avait débuté pour 39 patients (85%) dans l'enfance et justifiée le recours à un traitement par photothérapie UVA ou UVB, immunosuppresseurs topiques ou immunosuppresseurs systémiques, avant l'introduction du dupilumab chez 40 d'entre d'eux (87%). Quarante patients (87%) avaient une autre manifestation atopique, 4 patients (9%) avaient une autre affection dermatologique, 10 patients (22%) avaient un antécédent ophtalmologique centré sur les atteintes de la SO et 8 patients (17%) avaient un antécédent de conjonctivite allergique sans autre atteinte de la SO.

A l'examen dermatologique initial, 35 patients (76%) avaient une atteinte de la tête et du corps dont 15 (40%) avaient un eczéma des paupières. Le score SCORAD médian était de 50 (extrêmes : 15-83), le score EASI médian était de 17 (extrêmes : 1-56) et le score DLQI médian était de 11 (extrêmes : 2-30).

A l'examen ophtalmologique initial, l'acuité visuelle médiane était de 1, les symptômes subjectifs (larmolements et irritations) étaient présents chez 9 patients (20%). L'examen de la SO retrouvait une atteinte des paupières chez 30 patients (65%) dont

26 avec une blépharite postérieure et 5 avec une blépharite antérieure. Des atteintes de la conjonctive sous forme de conjonctivites papillaires étaient décrites chez 13 patients (28%), dont 6 avec une kératoconjonctivite allergique et 3 avec une kératoconjonctivite sèche. Une atteinte de la cornée, sous forme d'une KPS, était objectivée chez 15 patients (33%) dont 10 avec un score Oxford à 1. Un syndrome sec qualitatif (défini par un score de Schirmer inférieur à 15mm) et/ou quantitatif (défini par un BUT inférieur à 7 secondes) était retrouvé chez 17 patients (37%). Le score OSDI médian était de 6 (extrêmes : 0-85), le score Schirmer médian était de 18mm (extrêmes : 4-30) et le BUT médian était de 8 secondes (extrêmes : 1-12). Au terme de l'examen ophtalmologique initial, 25 patients (54%) se sont vus prescrire des larmes artificielles, 6 patients des collyres antihistaminiques et 6 patients devaient réaliser des soins d'hygiène des paupières quotidiennement.

B) Description des patients selon l'évolution de la surface oculaire sous dupilumab

L'état initial de la SO et l'évolution de la SO sous dupilumab ont permis de distinguer 5 sous-groupes de patients (Figure 17) :

- Sous-groupe A : patients sans atteinte initiale de la SO et pour lesquels survenait une atteinte de la SO sous dupilumab (n = 8, 17%) ;
- Sous-groupe B : patients avec une atteinte initiale de la SO et pour lesquels survenait une aggravation de cette atteinte sous dupilumab (n = 13, 28%) ;
- Sous-groupe C : patients avec une atteinte initiale de la SO et pour lesquels une amélioration de cette atteinte était décrite sous dupilumab (n = 10, 22%) ;
- Sous-groupe D : patients avec une atteinte initiale de la SO et pour lesquels une stabilité de cette atteinte était décrite sous dupilumab (n = 8, 17%) ;
- Sous-groupe E : patients sans anomalie de la SO, tant à l'examen initial que

sous dupilumab (n= 7, 15%).

Les atteintes de la SO avant l'introduction du dupilumab concernaient donc 31 patients (67%), dont 10 (22%) avec une amélioration de la SO après une prise en charge ophtalmologique adaptée (sous-groupe E).

Afin de mieux caractériser les atteintes de la SO possiblement induites par le dupilumab, ces 5 sous-groupes ont été regroupés en 2 groupes distincts :

- Le groupe 1, comportant les patients des sous-groupes A et B, rassemblait les patients avec une première atteinte ou une aggravation de la SO sous dupilumab.
- Le groupe 2, comportant les patients des sous-groupes C, D et E, rassemblait les patients sans atteinte ou aggravation de la SO sous dupilumab.

Ces groupes et sous-groupes ont ensuite été décrits et comparés.

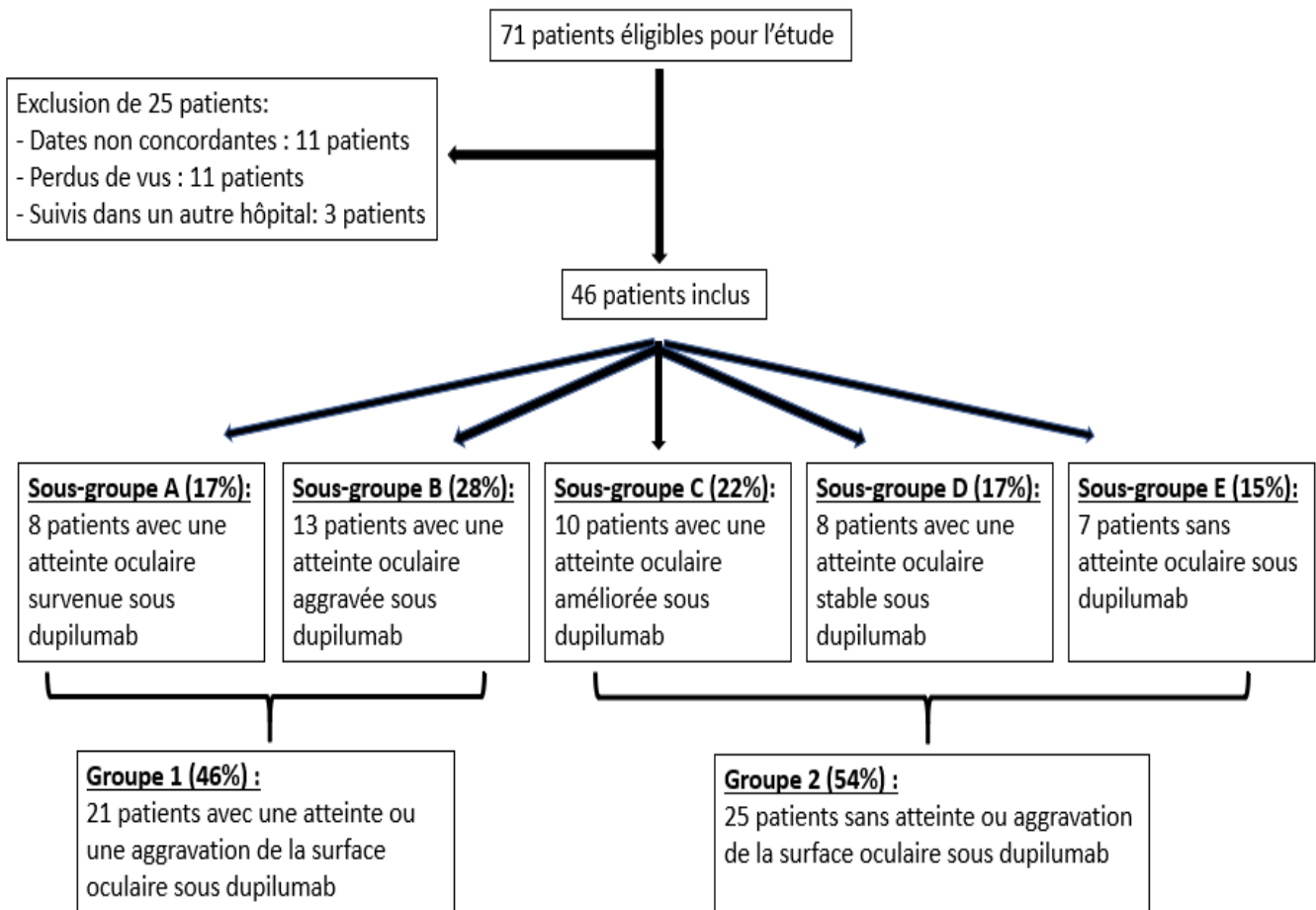


Figure 17. Diagramme de flux de l'étude

Les groupes 1 et 2 étaient comparables sur l'âge, le sexe, le tabagisme, la présence d'autres manifestations atopiques, les antécédents de conjonctivites allergiques et les antécédents d'atteintes de la SO. Des différences étaient toutefois observées au sein des sous-groupes, sans que des analyses comparatives soient réalisées du fait des faibles effectifs et du risque d'inflation du risque alpha. La conjonctivite allergique isolée (sans autre antécédents de la SO) était décrite chez 3 patients du groupe 1 (14%) et 5 patients du groupe 2 (24%). Les antécédents d'atteintes de la SO étaient décrits chez 7 patients du groupe 1 (33%) et 3 patients du groupe 2 (12%). Dans le groupe 1, ces antécédents figuraient exclusivement dans le groupe B et comprenaient 2 kératocônes dont 1 traité par kératoplastie transfixiante, 1 kératite herpétique, 1 ectropion, 2 chirurgies de la cataracte et 1 chirurgie réfractaire. Dans le groupe 2, ces atteintes comprenaient 2 chirurgies de la cataracte et 1 ectropion.

A l'examen dermatologique initial, aucune différence entre les groupes 1 et 2 n'a été objectivée sur les scores SCORAD, EASI et OSDI. Toutefois, le groupe C présentait un score SCORAD médian à 40 (Extrêmes : 34-52), soit 10 points en-dessous du SCORAD médian de notre cohorte. Le groupe 1 avait une proportion significativement plus importante de patients avec un eczéma des paupières (52% versus 16%, $p = 0.012$).

A l'examen ophtalmologique initial, aucune différence entre les groupes 1 et 2 n'a été objectivée au BUT. Le groupe 2 présentait un test de Schirmer significativement plus élevé (20 mm versus 15 mm, $p = 0.033$). Des symptômes subjectifs (larmoiements et irritations) étaient rapportés par 8 patients du groupe B (38%) et par 1 patient du groupe C (4%). Un syndrome sec qualitatif et/ou quantitatif était retrouvé chez 5 patients du groupe 1 (24%) et 12 patients du groupe 2 (48%).

Tableau 1. Caractéristiques dermatologiques et ophtalmologiques initiales des patients

	Population N=46	Groupe 1** N=21	Groupe 2*** N=25	p
Age médian (années) (Min-Max) *	38.6 (15.7-88.7)	27.4 (15.7-88.7)	40.4 (17.1-76.8)	0.109
Sexe				
Hommes, n (%) *	25 (54.3)	11 (52.4)	14 (56.0)	1.000
Antécédents				
Début de la DA dans l'enfance, n (%)	39 (84.8)	19 (90.5)	20 (80.0)	
Antécédent de traitements par photothérapie ou immunosuppresseurs topiques ou systémiques avant le dupilumab, n (%)	40 (87.0)	20 (95.2)	20 (80.0)	
Autre(s) manifestation(s) atopique(s), n (%) *	40 (87.0)	20 (95.2)	20 (80.0)	0.883
Autres antécédents dermatologiques, n (%)	4 (8.7)	2 (9.5)	3 (12.0)	
Antécédents ophtalmologiques avec atteinte de la SO, n (%) *	10 (21.7)	7 (33.3)	3 (12.0)	0.14
Antécédents de conjonctivites allergiques sans autre atteinte de la SO, n (%) *	8 (17.4)	3 (14.3)	5 (24.0)	0.71
Tabagisme, n (%) *	13 (28.3)	4 (19.0)	9 (36.0)	0.325
Examen dermatologique initial				
Distribution de la DA, n (%) :				
Corps	11 (23.9)	5 (23.8)	6 (24.0)	
Tête et corps	35 (76.1)	16 (76.2)	19 (76.0)	
Dont paupières *	15 (40.0)	11 (52.4)	4 (16.0)	0.012
Scores, médiane (Min-Max) :				
SCORAD *	50.3 (15.0-83.0)	53.4 (15.0-83.0)	46.5 (26.0-77.5)	0.232
EASI *	17.3 (1.0-56.0)	21.2 (1.0-56.0)	16.7 (1.4-46.0)	0.260
DLQI	11.0 (2.0-30.0)	9.0 (2.0-28.0)	13.0 (4.0-30.0)	
Examen ophtalmologique initial				
Examen de la surface oculaire, n (%) :				
Acuité visuelle médiane (décimale) (Min-Max)	1 (0,4-1)	0,9 (0,4-1)	1 (0,4-1)	
Symptômes (larmoiements, irritations)	9 (19.6)	8 (38.1)	1 (4.0)	
Atteinte des paupières	30 (65.2)	15 (71.4)	15 (60.0)	
Atteinte de la conjonctive	13 (28.2)	5 (23.8)	8 (32.0)	
Atteinte de la cornée	15 (32.6)	9 (42.9)	6 (24.0)	
Syndrome sec	17 (37.0)	5 (23.8)	12 (48.0)	
Scores, médiane (Min-Max) :				
OSDI *	6.3 (0.0-85.1)	8.3 (0.0-52.0)	5.2 (0.0-85.1)	0.537
Schirmer *	18.0 (4.0-30.0)	20.0 (4.0-30.0)	15.0 (5.0-30.0)	0.033
BUT (Break-Up-Time) *	8.0 (1.0-12.0)	8.0 (1.0-12.0)	8.0 (1.0-12.0)	0.282
Traitements instaurés, n (%) :				
Soins des paupières	6 (13.0)	3 (14.3)	5 (24.0)	
Larmes artificielles	25 (54.3)	13 (61.9)	12 (57.0)	
Collyres antihistaminiques	6 (13.0)	2 (9.5)	4 (19.0)	

* les analyses comparatives ont été limitées aux facteurs les plus pertinents de façon à limiter la multiplication des tests statistiques et l'inflation du risque alpha.

** atteinte ou aggravation de la surface oculaire sous dupilumab (46%)

*** absence d'aggravation ou d'atteinte de la surface oculaire sous dupilumab (54%)

C) Étude approfondie des atteintes de la surface oculaire des patients du groupe 1

1) Description des atteintes de la surface oculaire survenues ou aggravées sous dupilumab

Les caractéristiques des atteintes de la SO survenues ou aggravées sous dupilumab sont résumées dans le tableau 2. L'apparition ou l'aggravation d'une atteinte de SO survenait en moyenne 95 ± 43 jours (Extrêmes : 28-157) après l'introduction du dupilumab. Pour le groupe A, elle survenait en moyenne 108 ± 40 jours après l'introduction du dupilumab et pour le groupe B elle survenait en moyenne 87 ± 45 jours après l'introduction du dupilumab. Quinze patients (71%) rapportaient des symptômes oculaires tels que des larmoiements, des irritations ou une sensation de prurit.

Une atteinte des paupières était présente chez 18 patients (86%). Cette atteinte était objectivée chez 6 des 8 patients du groupe A, dont 3 avec une blépharite postérieure, 2 avec une blépharite antérieure et 1 avec un chalazion. Pour le groupe B, une atteinte des paupières était objectivée chez 12 des 13 patients, dont 9 avec une blépharite postérieure, 4 avec une blépharite antérieure, 1 avec un chalazion et 1 avec un ectropion associé à une sténose des points lacrymaux (Figure 18, photo B).

Une atteinte de la conjonctive était présente chez 19 patients (91%). Cette atteinte était objectivée chez 6 patients du groupe A, dont 6 avec une conjonctivite papillaire, 1 avec une conjonctivite folliculaire et 2 avec un infiltrat péri-limbique. Ces infiltrats étaient caractérisés par des nodules limbiques et des pseudos grains de Tantras pour le premier patient et par des nodules limbiques pour le deuxième patient. Dans le groupe B, une atteinte de la conjonctive était objectivée chez l'ensemble des patients, dont 13 avec une conjonctivite papillaire, 5 avec une conjonctivite folliculaire, 4 avec

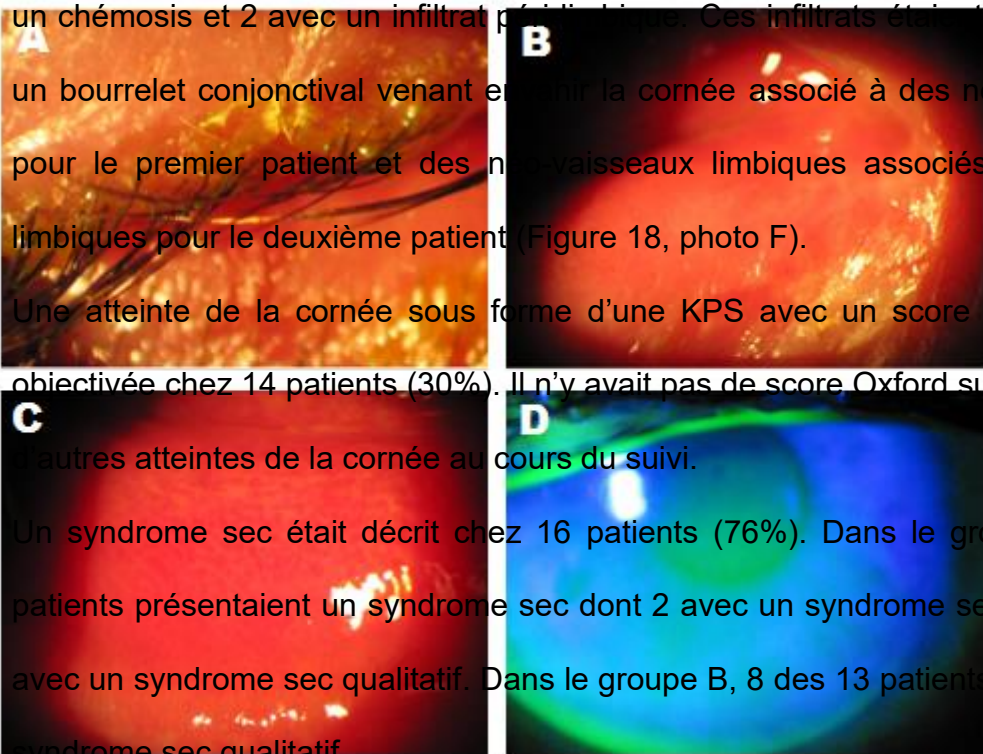
un chémosis et 2 avec un infiltrat péri-limbique. Ces infiltrats étaient caractérisés par un bourrelet conjonctival venant en contact avec la cornée associé à des nodules limbiques pour le premier patient et des néo-vaisseaux limbiques associés à des nodules limbiques pour le deuxième patient (Figure 18, photo F).

Une atteinte de la cornée sous forme d'une KPS avec un score Oxford à 1 était objectivée chez 14 patients (30%). Il n'y avait pas de score Oxford supérieur décrit ou d'autres atteintes de la cornée au cours du suivi.

Un syndrome sec était décrit chez 16 patients (76%). Dans le groupe A, tous les patients présentaient un syndrome sec dont 2 avec un syndrome sec quantitatif et 6 avec un syndrome sec qualitatif. Dans le groupe B, 8 des 13 patients présentaient un syndrome sec qualitatif.

Un patient du groupe B a présenté une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) inférieure de l'œil gauche à 6 mois de l'introduction du dupilumab.

Concernant l'ensemble des 21 patients, le score de Schirmer médian était de 25mm (extrêmes : 7-35), le BUT médian était de 5.5 secondes (extrêmes : 0-10) et le score OSDI médian était de 26 (extrêmes : 0-79). Huit patients présentaient des symptômes oculaires sévères (score OSDI supérieur à 35).



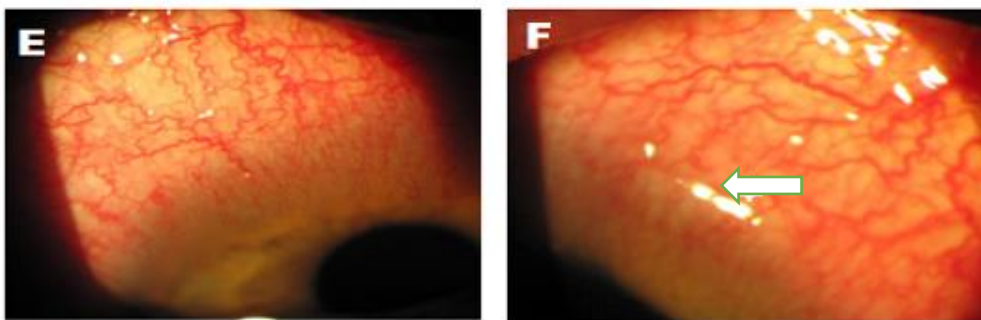


Figure 18. Atteinte oculaire sous dupilumab à 4 mois chez un patient du groupe B. Le patient présentait des antécédents personnels d'asthme, d'allergies aux acariens et aux poils d'animaux. L'examen clinique initial retrouvait une dermatite atopique des paupières, de la tête et du corps (Score SCORAD initial à 62), une blépharite antérieure et une conjonctivite papillaire.

Photo A : Blépharite antérieure

Photo B : Sécrétions avec sténose lacrymale et ectropion

Photo C : Conjonctivite folliculaire

Photo D : Kératite périphérique superficielle inférieure, Score Oxford 1 (flèche blanche)

Photo E : Hyperhémie bulbaire, chémosis, néo-vaisseaux péri-limbique

Photo F : Nodules limbiques (flèche blanche)

2) Traitements instaurés lors des atteintes de la surface oculaire survenues ou aggravées sous dupilumab

Les traitements ophtalmologiques instaurés chez les patients du groupe 1 lors de la survenue ou de l'aggravation de la SO sous dupilumab sont résumés dans le tableau 2. Tous les patients ont reçu des larmes artificielles à base d'acide hyaluronique, de povidone ou de carbomère. Dix-neuf patients (90%) ont reçu un collyre à base de tréhalose, 8 patients (38%) ont reçu un collyre antihistaminique et 13 patients (62%) ont effectué des soins d'hygiène des paupières.

Dix patients (48%) ont reçu des collyres corticoïdes à base de dexaméthasone, de fluorométholone ou d'hydrocortisone (2 dans le groupe A et 8 dans le groupe B) et 3 patients (13%) ont reçu un collyre à base de ciclosporine. Un patient du groupe A et 1 patients du groupe B ont présentés une corticodépendance au collyre à base de dexaméthasone et ont reçu un collyre à base de ciclosporine. Un des 2 patients a arrêté le dupilumab devant l'absence d'amélioration de la SO sous ciclosporine en collyre. Un patient du groupe B a présenté une corticorésistance au collyre à base de dexaméthasone et a finalement arrêté le dupilumab devant la persistance de l'atteinte oculaire. Un patient du groupe B a présenté une corticorésistance au collyre à base de fluorométholone et de dexaméthasone et a reçu un collyre à base de ciclosporine. Un patient du groupe B a présenté une corticorésistance au collyre à base d'hydrocortisone et a finalement arrêté le dupilumab devant la persistance de l'atteinte oculaire. Au final, 3 patients (13%) ont arrêté le dupilumab à causes des effets secondaires ophtalmologiques (1 patient du groupe A et 2 patients du groupe B).

Au total, la réponse aux traitements reçus a permis de classer les atteintes de la SO selon 4 stades de gravité. Onze patients ont présenté une atteinte légère, définie par un contrôle de la SO sous larmes artificielles, collyres à base de tréhalose, collyres antihistaminiques ou soins d'hygiène des paupières (6 dans le groupe A et 5 dans le groupe B). Trois patients ont présenté une atteinte modérée, définie par la nécessité d'introduire un collyre corticoïde (1 dans le groupe A et 2 dans le groupe B). Deux patients du groupe B ont présenté une atteinte sévère, définie par une dépendance au collyre corticoïde. Enfin, 5 patients ont présenté une atteinte très sévère, définie par une résistance au collyre corticoïde avec la nécessité d'introduire un collyre à base de ciclosporine et/ou d'arrêter le traitement par dupilumab (1 dans le groupe A et 4 dans le groupe B).

TABLEAU 2. Caractéristiques des atteintes de la surface oculaire survenues ou aggravées sous dupilumab et traitements ophtalmologiques instaurés

	Groupe 1 N=21	Groupe A * N=8	Groupe B ** N=13
Intervalle d'apparition d'une atteinte oculaire (en jours), moyenne, (± écart-type), (Min-Max)	95 (± 43) (28-157)	108 (± 40) (28-153)	87 (± 45) (28-157)
Examen de la surface oculaire, n (%) :			
Acuité visuelle médiane (décimale), (Min- Max)	1.0 (0.4-1.0)	1.0 (0.5-1.1)	1.0 (0.4-1.0)
Symptômes (larmoiements, irritations, prurit)	15 (71.4)	6 (75.0)	9 (69.2)
Atteinte des paupières :	18 (85.7)	6 (75.0)	12 (92.3)
-Blépharite postérieure	12 (57.1)	3 (37.5)	9 (69.2)
-Blépharite antérieure	6 (28.6)	2 (25.0)	4 (30.8)
-Ectropion	1 (4.8)	0	1 (7.7)
-Chalazion	2 (9.5)	1 (12.5)	1 (7.7)
-Sténose des points lacrymaux	1 (7.7)	0	1 (7.7)
Atteinte de la conjonctive :	19 (90.5)	6 (75.0)	13 (100.0)
-Conjonctivite papillaire	19 (90.5)	6 (75.0)	13 (100.0)
-Conjonctivite folliculaire	6 (28.6)	1 (12.5)	5 (38.5)
-Chémosis	4 (19.0)	0	4 (30.8)
-Infiltrats péri-limbique :	4 (19.0)	2 (25.0)	2 (15.4)
-Bourrelet conjonctival péri-limbique	2 (9.5)	0	1 (7.7)
-Nodules limbiques	4 (19.0)	2 (25.0)	2 (15.4)
-Néo-vaisseaux limbiques	1 (4.8)	0	1 (7.7)
-Pseudos grains de Tantras	1 (4.8)	1 (12.5)	0
Atteinte de la cornée	14 (30.4)	4 (50.0)	10 (76.9)
OBVR	1 (4.8)	0	1 (7.7)
Syndrome sec	16 (76.2)	8 (100.0)	8 (61.5)
Scores ophtalmologiques lors de la 1^{ère} atteinte ou aggravation oculaire, médiane, (Min-Max)			
OSDI	26.0 (0.0-79.2)	24.0 (0.0-79.1)	35.0 (0.0-79.2)
Schirmer	25.0 (7.0-35.0)	25.0 (7.0-35.0)	25.0 (15.0-30.0)
BUT (break up time)	5.5 (0.0-10.0)	7.0 (0.0-10.0)	5.0 (4.0-8.0)
Traitement instauré au cours du suivi, n (%) :			
Soins des paupières	13 (61.9)	3 (37.5)	10 (76.9)
Larmes artificielles	21 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)
Tréhalose	19 (90.5)	8 (100.0)	11 (84.6)
Collyres antihistaminiques	8 (38.1)	2 (25.0)	6 (46.2)
Collyres corticoïdes :	10 (47.6)	2 (25.0)	8 (61.5)
-Dexaméthasone	6 (28.6)	2 (25.0)	4 (30.8)
-Fluorométholone + dexaméthasone	1 (4.8)	0	1 (7.7)
-Hydrocortisone	3 (12.5)	0	3 (23.1)
Ciclosporine en collyre	3 (12.5)	1 (12.5)	2 (15.4)
Arrêt du dupilumab à cause des effets secondaires ophtalmologiques	3 (12.5)	1 (12.5)	2 (15.4)
Sévérité de l'atteinte oculaire :			
Légère	11 (52.4)	6 (75.0)	5 (38.5)
Modérée (nécessité d'un collyre corticoïde)	3 (12.5)	1 (12.5)	2 (15.4)
Sévère (dépendance au collyre corticoïde)	2 (9.5)	0	2 (15.4)
Très sévère (résistance au collyre corticoïde avec arrêt du dupilumab et/ou traitement par ciclosporine)	5 (23.8)	1 (12.5)	4 (30.8)

* Survenue d'une atteinte de la surface oculaire sous dupilumab (17%)

** Aggravation de la surface oculaire sous dupilumab (28%)

3) Description des patients du groupe 1 selon la sévérité de l'atteinte de la surface oculaire

En regroupant les patients selon la sévérité de l'atteinte oculaire, de nouvelles descriptions peuvent être évoquées et sont décrites dans le tableau 3. Quatorze patients (66% des patients du groupe 1) constituent le premier groupe avec une atteinte de la SO légère à modérée sous dupilumab et 7 patients (33% des patients du groupe 1) constituent le deuxième groupe avec une atteinte de la SO sévère à très sévère sous dupilumab.

A l'examen clinique initial, la présence d'un eczéma palpébral à l'examen dermatologique était plus fréquente chez les patients avec une atteinte sévère à très sévère avec 6 des 7 patients (86%) contre seulement 5 des 14 patients (36%) avec une atteinte légère à modérée. De même, les antécédents personnels d'atteinte de la SO étaient plus fréquents chez les patients avec une atteinte sévère à très sévère, (4 patients soit 57% du groupe) comparés aux patients avec une atteinte légère à modérée (3 patients soit 21% du groupe). Ces antécédents ophtalmologiques étaient caractérisés pour les 3 patients avec une atteinte légère à modérée par 1 kératocône, 1 chirurgie de la cataracte et 1 ectropion. Concernant les 4 patients avec une atteinte sévère à très sévère, ces antécédents ophtalmologiques étaient caractérisés par 1 kératocône avec kératoplastie transfixiante, 1 chirurgie de la cataracte, 1 chirurgie réfractive et 1 kératite herpétique.

Lors de la survenue ou de l'aggravation d'une atteinte de la SO sous dupilumab, le délai moyen était plus précoce pour les patients avec une atteinte sévère à très sévère (73 jours \pm 37) que pour les patients avec une atteinte légère à modérée (123 jours \pm 47).

Lors des examens ophtalmologiques réalisés lors de la survenue ou de l'aggravation

d'une atteinte de la SO, une blépharite antérieure ou postérieure, une conjonctive papillaire et un syndrome sec chez étaient constamment retrouvés chez les patients avec une atteinte sévère à très sévère. Ces derniers, présentaient également de façon notable des conjonctivites folliculaires (71% versus 7% pour les patients avec une atteinte légère à modérée), des infiltrats péri-limbiques (42% versus 7% pour les patients avec une atteinte légère à modérée) et des chémosis (57% versus 0% pour les patients avec une atteinte légère à modérée). De même, les patients avec une atteinte sévère à très sévère avaient des signes fonctionnels ophtalmologiques beaucoup plus marqués avec un score OSDI à 48 (Extrêmes : 10-79), alors que l'on retrouvait un OSDI à 4 (Extrêmes : 0-75) chez les patients avec une atteinte légère à modérée.

Sur le plan dermatologique, 8 patients (57%) avec une atteinte légère à modérée et 5 patients (71%) avec une atteinte sévère à très sévère avaient un SCORAD initial supérieur à 50, signant une DA sévère. Quel que soit le stade de gravité de l'atteinte oculaire, les patients avaient une bonne réponse au dupilumab avec un SCORAD final à 11 (Extrême : 0-22) pour les atteintes légères à modérées et un SCORAD final à 18 (Extrême : 0-30) pour les atteintes sévères à très sévères.

TABLEAU 3. Caractéristiques des patients du groupe 1 selon la sévérité de l'atteinte oculaire

	Groupe 1 N=21	Atteintes de la surface oculaire légères à modérées* N= 14	Atteintes de la surface oculaire sévères à très sévères** N= 7
Âge médian (années) (Min-Max)	27.4 (15.7-88.7)	33.3.9 (17.4-88.7)	27.4 (15.7-55.9)
Hommes, n (%)	11 (52.4)	7 (50.0)	4 (57.1)
Antécédents ophtalmologiques avec atteinte de la surface oculaire, n (%)	7 (33.3)	3 (21.4)	4 (57.1)
Antécédent de conjonctivite allergique sans autre atteinte oculaire, n (%)	3 (14.3)	2 (14.3)	1 (14.3)
Examen dermatologique initial			
Distribution de la dermatite atopique, n (%) :			
Corps seul	5 (23.8)	4 (28.6)	1 (14.3)
Tête et corps	16 (76.2)	10 (71.4)	6 (85.7)
Dont paupières *	11 (52.4)	5 (35.7)	6 (85.7)
Scores à l'examen dermatologique initial, médiane, (Min-Max) :			
SCORAD	53.4 (15.0-83.0)	50.5 (27.7-76.0)	64.2 (15.0-83.0)
Examen ophtalmologique initial			
Examen de la surface oculaire, n (%) :			
Symptômes (larmoiements, irritations)	8 (38.1)	5 (35.7)	3 (42.6)
Atteinte des paupières	15 (71.4)	9 (64.3)	6 (85.7)
Atteinte de la conjonctive	5 (23.8)	3 (21.4)	2 (28.6)
Atteinte de la cornée	9 (42.9)	6 (42.9)	3 (42.6)
Syndrome sec	5 (23.8)	3 (21.4)	2 (28.6)
Scores, médiane, (Min-Max) :			
OSDI	8.3 (0.0-52.0)	8.3 (0-52.0)	10.4 (4.5-20.8)
Schirmer	20.0 (4.0-30.0)	20.0 (4.0-30.0)	25.0 (25.0-30.0)
BUT (Break-Up-Time)	8.0 (1.0-12.0)	8.0 (1.0-12.0)	7 (4.0-10.0)
Survenue d'une atteinte oculaire ou aggravation de la surface oculaire sous dupilumab			
Délai d'apparition (jours), moyenne, (+/- écart-type)	95 (+/- 43)	123 (+/-47)	73 (+/- 37)
Examen de la surface oculaire, n (%) :			
Symptômes (larmoiements, irritations, prurit)	15 (71.4)	9 (64.3)	6 (85.7)
Atteinte des paupières	18 (85.7)	11 (78.6)	7 (100.0)
Atteinte de la conjonctive :	19 (90.5)	12 (85.7)	7 (100.0)
-Conjonctivite papillaire	19 (90.5)	12 (85.7)	7 (100.0)
-Conjonctivite folliculaire	6 (28.6)	1 (7.1)	5 (71.4)
-Chémosis	4 (19.0)	0	4 (57.1)
-Infiltrats péri-limbique	4 (19.0)	1 (7.1)	3 (42.6)
Atteinte de la cornée	14 (30.4)	10 (71.4)	4 (57.1)
Syndrome sec	16 (76.2)	9 (64.2)	7 (100.0)
Scores ophtalmologiques, médiane, (Min-Max)			
OSDI	26.0 (0.0-79.2)	4.0 (0.0-75.0)	47.9 (10.4-79.2)
Schirmer	25.0 (7.0-35.0)	22.5 (7.0-30.0)	27.5 (25.0-35.0)
BUT (break up time)	5.5 (0.0-10.0)	6.0 (0-10.0)	5.5 (4.0-8.0)
Examens finaux			
SCORAD, médiane, (Min-Max)	15.0 (0.0-37.9)	11.0 (0-22.0)	17.5 (5.0-30.0)
Scores ophtalmologique, médiane, (Min-Max)			
OSDI	6.9 (0.0-60.4)	4.2 (0-12.5)	31.9 (6.0-60.4)
Schirmer	25.0 (8.0-30.0)	20.0 (8.0-27.0)	30.0 (25.0-30.0)
BUT (break up time)	5.5 (2.0-10.0)	6.5 (4.0-10.0)	5.0 (2.0-8.0)
Réponse de la DA au dupilumab	20 (95.2)	13 (92.9)	7 (100.0)
Arrêt dupilumab pour atteinte de la surface oculaire	3 (12.5)	0	3 (42.9)

* Patients répondants aux traitements conventionnels ou à une cure courte de corticoïde (66%)

** Patients corticodépendants ou corticorésistants avec instauration de ciclosporine la cas échéant (33%)

D) Description de la cohorte à la fin de l'étude

Les caractéristiques dermatologiques et ophtalmologiques de fin d'étude sont rapportées dans le tableau 4. Le délai de suivi ophtalmologique moyen pour l'ensemble des patients était de 207 ± 176 jours.

Le dupilumab a été arrêté chez 6 patients de la cohorte (13%) dont 5 dans le groupe 1 et 1 dans le groupe 2 pour inefficacité. Dans le groupe 1, 3 patients ont arrêtés le dupilumab à cause des effets secondaires ophtalmologiques, 1 patient devant la découverte d'un carcinome baso-cellulaire péri-anal et 1 patient pour inefficacité. L'arrêt du dupilumab à cause des effets secondaires ophtalmologiques a permis de retrouver progressivement une SO normale chez les 3 patients concernés.

A l'examen dermatologique final, 40 patients (87%) ont présenté une amélioration franche de la dermatite atopique sous dupilumab. Le score SCORAD médian était de 10 (extrêmes : 0-64), le score EASI médian était de 3 (extrêmes : 0-17) et le score DLQI médian était de 0 (extrêmes : 0-20).

A l'examen ophtalmologique final, un syndrome sec était décrit chez 14 des 46 patients (30%). Le score OSDI médian était de 6 (extrêmes : 0-60), le score de Schirmer médian était de 20mm (extrêmes : 3-30) et le BUT médian était de 5.5 secondes (extrêmes : 2-10).

Les groupes 1 et 2 étaient comparables sur les scores SCORAD et OSDI, le test de Schirmer et le BUT (Tableau 4).

Le score OSDI et le test de Schirmer n'étaient pas significativement différents entre l'examen initial et l'examen final, qu'il s'agisse du groupe 1 ou du groupe 2. Une amélioration significative du SCORAD était objectivée dans les 2 groupes (différentiel SCORAD groupe 1 : 34 (extrêmes : -23;76), $p < 0,001$; différentiel SCORAD groupe 2 : 35 (extrêmes : 12;78), $p < 0,001$) (Figure 19). Une diminution significative du BUT était

également objectivée dans le groupe 1 entre l'examen initial et l'examen final (8 secondes versus 6 secondes, $p = 0.029$) (Figure 20). Cette différence significative n'était pas retrouvée dans le groupe 2.

TABLEAU 4. Examens ophtalmologiques et dermatologiques finaux des patients

	Population N=46	Groupe 1** N=21	Groupe 2*** N=25	p
Délai de suivi ophtalmologique (en jours), moyenne (écart-type)	207 (\pm 176)	285 (\pm 150)	141 (\pm 170)	
Réponse de la DA au dupilumab	40 (87.0)	20 (95.2)	20 (80.0)	
Arrêt dupilumab	6 (13.0)	5 (23.8)	1 (4.0)	
Syndrome sec	14 (30.4)	7 (33.3)	7 (28.0)	
Scores à l'examen dermatologique final, médiane, (Min-Max) :				
SCORAD *	10.0 (0.0-63.5)	15.0 (0.0-37.9)	7.5 (0.0-63.5)	0.276
Différentielle SCORAD *	34.7 (-22.9-77.5)	34.4 (-22.9-76.0)	35.0 (11.7-77.5)	0.985
EASI	3.2 (0.0-17.0)	2.5 (0.0-15.0)	3.1 (0.0-17.0)	
DLQI	0.0 (0.0-20.0)	0.0 (0.0-4.0)	0.0 (0.0-20.0)	
Scores à l'examen ophtalmologique final, médiane, (Min-Max)				
OSDI *	6.0 (0.0-60.4)	6.9 (0.0-64.4)	4.2 (0.0-12.1)	0.230
Schirmer *	20.0 (3.0-30.0)	25.0 (8.0-30.0)	25.0 (8.0-30.0)	0.287
BUT (break up time) *	5.5 (2.0-10.0)	5.5 (2.0-10)	7.0 (2.0-10.0)	0.261

* les analyses comparatives ont été limitées aux facteurs les plus pertinents de façon à limiter la multiplication des tests statistiques et l'inflation du risque alpha.

** atteinte ou aggravation de la surface oculaire sous dupilumab (46%)

*** absence d'aggravation ou d'atteinte de la surface oculaire sous dupilumab (54%)

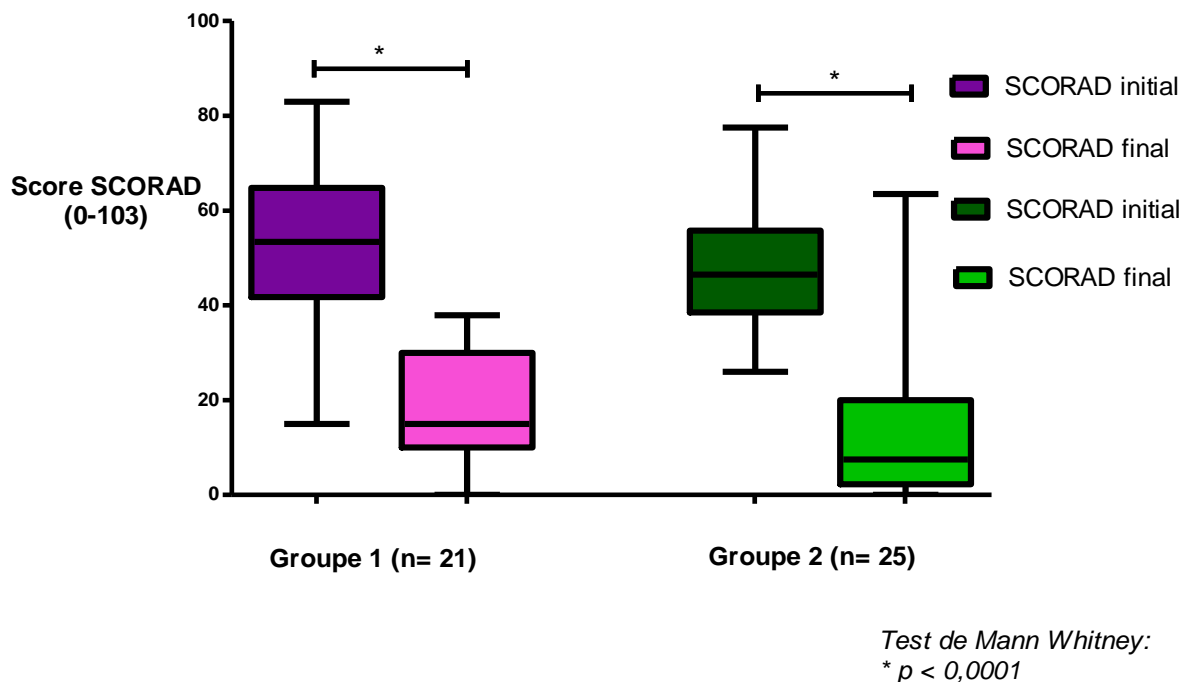


Figure 19. SCORAD à l'examen dermatologique initial et final des groupes 1 et 2.

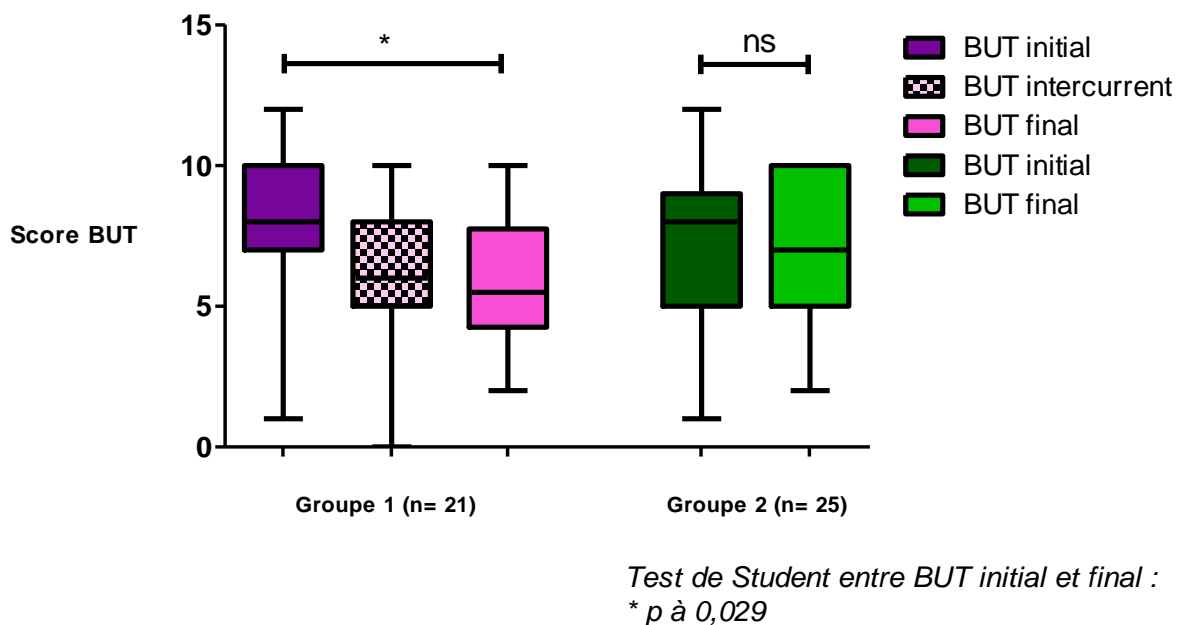


Figure 20. BUT à l'examen initial, à la 1ère atteinte ou aggravation de la surface oculaire sous dupilumab (= BUT intercurrent) et à l'examen final.

DISCUSSION

A) Principaux résultats

A notre connaissance, notre travail est la première étude prospective et descriptive s'intéressant aux effets indésirables ophtalmologiques du dupilumab chez les patients atteints de DA. Parmi les 46 patients inclus dans notre étude, 31 patients (65%) ont présenté des atteintes de la SO avant l'introduction du dupilumab. Parmi ceux-ci, 18 patients (58%) avaient une amélioration ou une stabilisation de la SO sous dupilumab, après une prise en charge ophtalmologique adaptée. Vingt et un des 46 patients (46%) ont présenté des atteintes de la SO pendant le traitement. Parmi ces 21 patients, 8 patients (17%) ont présenté une atteinte de la SO survenue sous dupilumab et 13 patients (28%) ont présenté une atteinte de la SO aggravée sous dupilumab. Sept patients (15%) ont présenté une forme sévère d'atteinte de la SO sous dupilumab. 3 patients (7%) ont dû suspendre le traitement à cause des effets secondaires ophtalmologiques.

B) L'atteinte ophtalmologique sous dupilumab

Dans la littérature, l'atteinte de la SO sous dupilumab est décrite chez 8% à 43% des patients (42–48), en cohérence avec nos résultats où nous retrouvons une atteinte de la SO chez 46% des patients. Cette fréquence légèrement plus élevée peut être expliquée par la réalisation d'une étude prospective, avec un suivi régulier des patients, sur une longue période (7 mois) et une évaluation de la SO réalisée non pas par des dermatologues, mais par des ophtalmologues avec l'utilisation notamment de la lampe à fente. L'absence de suivi ophtalmologique chez 11 patients, du fait probablement de l'absence d'atteinte oculaire sous dupilumab, peut également

contribuer à la surestimation de la fréquence de l'atteinte oculaire dans notre étude.

Les données de la littérature décrivent deux présentations cliniques concernant les atteintes oculaires sous dupilumab :

-Une première atteinte légère à modérée caractérisée par une kératoconjonctivite, une hyperhémie bulbaire et/ou une conjonctivite papillaire, associées à une blépharite et une sècheresse oculaire (42–44).

Nos résultats sont en cohérence avec ces études où nous décrivons une atteinte de la SO légère à modérée chez 14 patients (66%) sous forme d'une conjonctivite papillaire, d'une KPS et d'une blépharite, associées à un syndrome sec par évaporation, sans déficit aqueux.

-Une deuxième atteinte plus sévère mais plus rare est également décrite. Celle-ci est caractérisée par une blépharoconjonctivite sévère avec la présence d'une hyperhémie bulbaire, d'une conjonctivite folliculaire, d'une KPS légère et d'une sècheresse oculaire. Cette forme sévère est surtout marquée par un infiltrat péri-limbique sous forme de chémosis, de néo-vaisseaux ou de gonflements nodulaires péri-limbique s'apparentant à des grains de Tantras (42–44,62–64). Quelques cas décrivent également un ectropion (44,65,66), une sténose punctale (66,67) voire un épaissement et une hyperhémie du bord inférieur des paupières (44,65,66). Wollenberg et al (42) et Treister et al (43) ont tous les 2 décrits une baisse de l'acuité visuelle pour un patient.

Dans notre cohorte, 7 patients (33%) ont présenté une atteinte sévère à très sévère dont les caractéristiques sont semblables à celles décrites dans la littérature par la présence d'une conjonctivite folliculaire, d'une blépharite et d'une KPS associées à un

syndrome sec qualitatif. De même, la sévérité de l'atteinte réside surtout par la présence d'un infiltrat péri-limbique que l'on retrouve chez 5 patients sous forme de chémosis, d'un bourrelet péri-limbique, de nodules limbiques, de pseudo grains de tantras, d'une sténose punctale avec un ectropion et de néo-vaisseaux péri-limbique. Aucun patient de notre étude n'a présenté de baisse de l'acuité visuelle.

Dans les études citées ci-dessus, le délai d'apparition des atteintes de la SO variait de 1 à 5 mois avec une moyenne de 3 mois, soit un délai superposable avec nos résultats. Dans ces mêmes études, les patients rapportaient des démangeaisons, des picotements, des brûlures, une sensation de corps étranger, un larmoiement ou une photophobie. Ces différents symptômes sont également retrouvés dans notre étude et témoignent indirectement d'une sècheresse oculaire.

C) Les facteurs de risques de développer une atteinte de la surface oculaire

Plusieurs travaux ont mis en évidence des facteurs de risque de développer une atteinte de la SO sous dupilumab comme une DA sévère, des antécédents de conjonctivite ou la présence d'au moins une atopie en plus de la DA (41–45,47,48). Notre étude ne retrouve pas d'association significative entre les différents éléments ci-dessus et peut s'expliquer par un petit effectif et donc un manque de puissance. Notre travail a toutefois mis en évidence un autre facteur de risque potentiel : la présence d'un eczéma des paupières chez les patients présentant une atteinte ou une aggravation de la SO sous dupilumab ($p = 0.012$). Bien que cet élément ne soit pas

mis en avant dans la littérature, 2 études de cas (44,65) ont décrit une atteinte sévère chez 3 patients avec un antécédent d'eczéma palpébral et viennent appuyer notre résultat.

Par ailleurs, une DA sévère à l'examen initial était retrouvée chez 5 des 7 patients avec une atteinte sévère à très sévère de la SO sous dupilumab. En outre, 70% des patients avec un antécédent d'atteinte de la SO se trouvaient dans le groupe 1. De plus, la présence de signes subjectifs ophtalmologiques à l'examen initial était plus fréquemment rapportée dans le groupe 1 que dans le groupe 2 (38% versus 4%). Enfin, le délai de survenue ou d'aggravation des atteintes oculaires sous dupilumab était plus précoce pour les formes sévères à très sévères (73 jours) que pour les formes légères à modérées (123 jours). Ces nouveaux éléments suggèrent que les patients avec un eczéma palpébral, une DA sévère, des antécédents d'atteintes de la SO ou des symptômes oculaires marqués à l'examen initial, sont non seulement à risque de développer une atteinte oculaire sous dupilumab, mais que ces atteintes peuvent être plus sévères et plus précoces. En pratique courante, il semble donc important d'organiser un suivi ophtalmologique rapproché chez ces patients.

D) La prise en charge d'une atteinte de la surface oculaire

Concernant la prise en charge thérapeutique de ces patients, les études montrent que les atteintes légères à modérées de la SO évoluent favorablement avec des soins de

paupières en cas de blépharites, des substituts lacrymaux pour les symptômes de sécheresse oculaire ou des collyres antihistaminiques en cas de kératoconjunctivites allergiques (42,44,47). Treister et al (43) ont également introduit des antibiotiques comme l'érythromycine pommade et la doxycycline per os avec une bonne efficacité. Dans notre étude, les patients avec atteinte légère ou modérée étaient également rapidement soulagés par les traitements symptomatiques. L'originalité de nos résultats est d'avoir trouvé une réponse particulièrement efficace au tréhalose. Les traitements instaurés dans notre étude sont donc équivalents à ceux retrouvés dans la littérature et ont cette particularité d'être le traitement de base de la sécheresse oculaire (68). De plus, ces formes légères à modérées peuvent être facilement prise en charge par les dermatologues.

-En revanche, les atteintes sévères à très sévères de la SO sous dupilumab ne répondent pas aux traitements symptomatiques et nécessitent une prise en charge spécialisée par un ophtalmologue.

Pour traiter une dermite péri-oculaire, Yamane et al. (65) ont utilisé un traitement topique par dermocorticoïde à base de prednisolone puis de tacrolimus, sans succès. De son côté l'équipe de Paulose et al (62) ont utilisé le lipiflow en complément des soins d'hygiène des paupières et ont introduit un collyre à base de dexaméthasone/neomycine/polymixine, 1 semaine suivant l'injection du dupilumab. Ce traitement s'est révélé être efficace. Zirwas et al (63) ont quant à eux associé le lifitegrast aux soins d'hygiène des paupières, avec efficacité du traitement.

Dans la littérature, pour traiter les atteintes de la conjonctive, les ophtalmologues ont fréquemment recours aux collyres corticoïdes par dexaméthasone (43,47,65–67), fluorométholone (42,43,65,66) loteprednol (43,47,63), ou encore prednisolone (64).

Ces collyres sont efficaces dans les formes légères à modérées, mais l'amélioration n'est souvent que partielle ou transitoire pour les formes plus sévères. En cas d'échec des collyres corticoïdes, les ophtalmologues utilisent un collyre à base de ciclosporine (43,63,64) ou une pommade ophtalmique à base de tacrolimus (42,44). Ces traitements semblent avoir une meilleure efficacité, sans effets indésirables majeurs, hormis des sensations de brûlures ou de picotements à l'instillation (59,69). Dans de rares cas, la sévérité des atteintes requiert la réduction du nombre d'injections (67), voire l'interruption du traitement par dupilumab (43,47,48,65,66).

Dans notre étude, 7 des 10 patients traités par un collyre à base de corticoïde présentaient une corticodépendance ou une corticorésistance, avec nécessité d'introduire un collyre à base de ciclosporine pour 3 d'entre eux. A noter qu'aucun patient de notre étude n'a été mis sous tacrolimus.

Ces éléments montrent l'importance d'un suivi ophtalmologique rapproché chez les patients sous collyres corticoïdes. En effet, ces collyres sont souvent insuffisants pour contrôler l'inflammation oculaire dans les formes sévères et d'autres thérapeutiques doivent être mises en place rapidement pour en limiter leurs utilisations. En effet, la prescription des collyres corticoïdes en cure courte doit être privilégiée afin d'éviter les effets secondaires graves comme la cataracte ou un glaucome.

E) La physiopathologie du dupilumab

La physiopathologie de l'inflammation de la SO induite par le dupilumab n'est pas encore complètement clarifiée bien que plusieurs étiologies telles que l'infection, la kératoconjonctivite vernale, la kératoconjonctivite atopique et l'allergie ont été écartées

(45,46,64).

1) La dérégulation du système immunitaire de la surface oculaire (EALT)

Les cellules lymphoïdes à la SO humaine et les annexes muqueuses constituent le tissu lymphoïde associé aux yeux (EALT) et régule la tolérance immunitaire de la SO. Plusieurs mécanismes peuvent altérer le système EALT comme l'altération de la barrière épithéliale, la production de cytokines inflammatoires ou encore la présentation d'antigènes et conduire à une perte de tolérance immunitaire. Sur le plan clinique, l'exacerbation du système immunitaire oculaire se traduit entre autres par des amas de leucocytes sous forme de conjonctivite papillaire et des hyperplasies lymphoïdes sous forme de conjonctivites folliculaires (70,71). Dans le groupe 1 de notre étude, 91% patients avaient une conjonctivite papillaire et 29% des patients avaient une conjonctivite folliculaire.

La présence d'une conjonctivite papillaire et/ou folliculaire est donc le résultat d'une rupture de la tolérance du système immunitaire oculaire par le dupilumab.

Par ailleurs, les patients atteints de DA présentent des pathologies oculaires dans 25 à 43% des cas, responsables d'une inflammation chronique de la surface de l'œil (72–74). Notre étude retrouve une proportion plus importante d'atteinte de la SO avant même l'introduction du dupilumab, chez 67% des patients, traduisant une dérégulation du système immunitaire EALT déjà présente à l'examen initial. De plus, 57% des patients avec une atteinte sévère à très sévère de la SO avaient un antécédent d'atteinte de la SO (un kératocône avec kératoplastie transfixiante, une chirurgie de la cataracte, une kératite herpétique, une chirurgie réfractaire). A noter que 2 d'entre eux

ont dû interrompre le dupilumab à cause des symptômes ophtalmologiques.

Ces éléments suggèrent que plus la SO est endommagée chez les patients atteints d'une DA, plus le système EALT est dérégulé et plus le dupilumab vient rompre cet équilibre précaire de manière forte et intense.

Par ailleurs, l'atteinte de la cornée était présente chez 30% des patients du groupe 1 avec un score Oxford à 1, sans baisse de l'acuité visuelle. Cette atteinte légère et sans gravité, présente aussi bien dans les formes légères à modérées que dans les formes sévères à très sévères, peut s'expliquer par une protection particulière de la cornée face à l'EALT appelée "privilège immunitaire" (75). Cette barrière immunitaire cornéenne permet d'appuyer l'hypothèse d'une inflammation provenant d'une dérégulation du système immunitaire oculaire.

Enfin, l'atteinte sévère à très sévère de la SO sous dupilumab est particulièrement marquée par la présence d'infiltrats péri-limbiqes. Cette caractéristique souligne la présence d'une dérégulation du système immunitaire, car le limbe, riche en vaisseaux et en lymphatiques, transporte in situ des cellules impliquées dans un processus inflammatoire et immunitaire (76).

2) L'hypothèse d'un mécanisme inflammatoire

Nous émettons l'hypothèse que le dupilumab entraîne une dérégulation du système EALT par un mécanisme inflammatoire. En ce sens, Shen et al (64) suggèrent l'existence d'une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T. En effet, la diminution de l'expression des IL-4 et IL-13, secondaire au blocage de ces voies de signalisation par le dupilumab, entraînerait un déséquilibre de la balance Th1/Th2 et

par conséquent une augmentation de la réponse Th1 via l'IFN- γ . L' IFN- γ est une cytokine pro-inflammatoire majeure responsable de la production de cytokines (IL-6, IL-8, IL-1 α et le TNF- α (facteur de nécrose tumorale alpha)) par les cellules épithéliales conjonctivales et cornéennes entraînant une inflammation oculaire et un effet d'auto-entretien par altération de la barrière épithéliale (70). En outre, l'IFN- γ est responsable d'une sécheresse oculaire par évaporation que nous objectivons dans notre étude par une diminution significative du BUT après l'introduction du dupilumab ($p = 0.029$) (Figure 19) (65).

De même, Zirwas et al. (63) ont suggéré que la réaction inflammatoire chez les patients n'était pas simplement le résultat d'une sécheresse oculaire, ne retrouvant pas de corrélation entre l'amélioration de l'osmolarité oculaire et les symptômes cliniques. Knop et al. (70) expliquent quant à eux que le DGM est un facteur de risque important de développer une sécheresse oculaire et s'auto-entretiennent mutuellement. En effet, le DGM induit des altérations épithéliales via un déficit lacrymal hyperévaporatif et une hyperosmolarité des larmes, ce qui représente un stress de la SO entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires. La sècheresse oculaire est donc une conséquence de l'inflammation locale médiée par l'IFN- γ et entretiendrait l'inflammation (70,77,78). Elle explique la diversité des symptômes et des atteintes de la SO des patients.

3) L'instauration d'un traitement par collyres et immunosuppresseurs

En déséquilibrant la balance Th1/Th2, le dupilumab vient rompre la tolérance immunitaire oculaire par une altération des lésions de l'épithélium de SO, conduisant à la production de cytokines pro-inflammatoires. Sur le plan clinique, cette rupture de

la tolérance immunitaire se traduit par la présence d'une sécheresse oculaire et d'une inflammation oculaire qui s'auto-entretiennent. Si l'on poursuit le raisonnement, les traitements des atteintes oculaires sous dupilumab consistent alors à rééquilibrer le système immunitaire et rompre le cercle vicieux.

Dans les formes légères, les traitements conventionnels utilisés pour lutter contre la sécheresse oculaire permettent ainsi de casser le cercle vicieux inflammatoire, voire de le prévenir, notamment par la rectification de la barrière épithéliale. Le théalose utilisé dans notre étude ne semble être efficace que dans la mesure où il restaure la SO et diminue ainsi la sécheresse oculaire. La doxycycline utilisée par Treister et al (43), la néomycine utilisée par Paulose et al. (62) ou l'instauration de collyres corticoïdes en cure courte peuvent avoir été utiles pour leur action anti-inflammatoire. De même, la prescription de traitement moins conventionnels comme le lifitegrast, indiqué dans la sécheresse oculaire chronique ou le lipiflow, utilisé en complément des soins d'hygiène des paupières en cas de blépharites ont eu une efficacité en restaurant la barrière épithéliale.

Pour la prise en charge thérapeutique des formes modérées à sévères, les collyres corticoïdes permettent de retrouver un équilibre immunitaire de la SO par leur action anti-inflammatoire et immunosuppressive. Ces traitements ont une efficacité partielle et de nombreux effets secondaires graves, conduisant à l'introduction d'immunosuppresseurs plus spécifiques comme la ciclosporine et le tacrolimus. Ces molécules immunosuppressives sont une véritable alternative car elles inhibent la production de cytokines par les lymphocytes T CD4+ et sont capables d'améliorer les signes cliniques de sécheresse oculaire (78–80).

Quelle que soit la sévérité de l'atteinte, il est important de débiter rapidement les traitements utilisés dans la sécheresse oculaire en cas de symptômes, voire de les

donner en systématique si les patients présentent des facteurs de risques, afin d'éviter une exacerbation des mécanismes inflammatoires sous dupilumab.

F) Description d'un DIOSD

Ces atteintes de la SO sortent du cadre habituel et les ophtalmologues parlent d'une maladie de la SO induite par le dupilumab appelée DIOSD pour **D**upilumab **I**nduced **O**cular **S**urface **D**isease, survenant dans un délai de 2 à 44 semaines après le début du traitement par dupilumab (44,63).

Le point fort de notre étude est d'avoir réalisé une évaluation ophtalmologique initiale pour l'ensemble des patients, ce qui a permis d'identifier notamment les patients avec une première atteinte de la SO sous dupilumab, sans antécédents ophtalmologiques de la SO au préalable (groupe A). Les atteintes oculaires décrites dans le groupe A sont donc spécifiques du DIOSD et permettent de mieux caractériser cette nouvelle pathologie de la SO. Nous pouvons donc définir plus précisément un DIOSD par une atteinte polymorphe de la SO variant de formes légères, caractérisées par une blépharite antérieure ou postérieure, une kératoconjonctivite papillaire et un syndrome sec qualitatif, à des formes plus sévères, corticodépendantes ou corticorésistantes, caractérisées par une conjonctivite folliculaire et des infiltrats péri-limbiques.

Il serait intéressant de poursuivre ce travail en s'aidant d'une cohorte avec des effectifs plus importants chez des patients présentant un DIOSD et indemnes d'atteintes oculaires ou d'antécédents ophtalmologiques avant l'introduction du dupilumab, afin de confirmer les facteurs de risque de développer un DIOSD et d'en déterminer de nouveaux.

En outre et de façon plus générale, la survenue d'atteintes ophtalmologiques reste

fréquente chez les patients atteints de DA, qu'ils soient ou non traités par dupilumab, et leurs facteurs de risque sont mal connus, justifiant de fait la poursuite d'études associant ophtalmologues et dermatologues.

CONCLUSION

Les atteintes oculaires sous dupilumab, également dénommées DIOSD, sont spécifiques des patients atteints d'une DA, relativement fréquentes et potentiellement graves dans cette population de patients. Ces résultats démontrent l'importance de réaliser un examen ophtalmologique avant de débiter le dupilumab, avec un suivi régulier, afin d'instaurer un traitement précoce et adapté selon les cas. Ce suivi ophtalmologique rapproché permet ainsi de rompre le mécanisme d'exacerbation de l'inflammation de la SO et d'éviter une évolution défavorable.

REFERENCES

1. Deckers IAG, McLean S, Linssen S, Mommers M, Schayck CP van, Sheikh A. Investigating International Time Trends in the Incidence and Prevalence of Atopic Eczema 1990–2010: A Systematic Review of Epidemiological Studies. *PLOS ONE*. 2012 Jul 11;7(7):e39803.
2. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, 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. *The Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):733–43.
3. 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 Jun;73(6):1284–93.
4. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Jan;30(1):35–9.
5. Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1999 Nov 1;83(5):464–70.
6. Marie T, Sylvie E, Thomas P, Jean N, Audrey N. DERMATITE ATOPIQUE DE L'ENFANT. :11.
7. Irvine AD. Fleshing Out Filaggrin Phenotypes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007 Mar 1;127(3):504–7.
8. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2010 Apr;58(1):1–7.
9. Kuo I-H, Carpenter-Mendini A, Yoshida T, McGirt LY, Ivanov AI, Barnes KC, et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. *J Invest Dermatol*. 2013 Apr;133(4):988–98.
10. Hoffjan S, Epplen JT. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med*. 2005 Sep 1;83(9):682–92.
11. Huet O, Choukroun G, Mira J. Récepteurs de type Toll, réponse inflammatoire et sepsis. *Réanimation*. 2004 May;13(3):167–75.
12. Visintin A, Mazzoni A, Spitzer JH, Wyllie DH, Dower SK, Segal DM. Regulation of Toll-Like Receptors in Human Monocytes and Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*. 2001 Jan 1;166(1):249–55.
13. Moniaga CS, Jeong SK, Egawa G, Nakajima S, Hara-Chikuma M, Jeon JE, et al. Protease Activity Enhances Production of Thymic Stromal Lymphopoietin and Basophil Accumulation in Flaky Tail Mice. *The American Journal of Pathology*. 2013 Mar 1;182(3):841–51.
14. Novak N, Tepel C, Koch S, Brix K, Bieber T, Kraft S. Evidence for a differential expression of the FcεpsilonRIγ chain in dendritic cells of atopic and nonatopic donors. *J Clin Invest*. 2003 Apr;111(7):1047–56.
15. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep;124(3 Suppl 2):R7–12.
16. Czarnowicki T, Gonzalez J, Shemer A, Malajian D, Xu H, Zheng X, et al. Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jul;136(1):104–115.e7.

17. Grewe M, Gyufko K, Schöpf E, Krutmann J. Lesional expression of interferon- γ in atopic eczema. *The Lancet*. 1994 Jan 1;343(8888):25–6.
18. Agrawal R, Wisniewski J, Woodfolk JA. The Role of Regulatory T cells in Atopic Dermatitis. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:112–24.
19. M U, C K. Descendant family history of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1993 Feb 1;73(1):62–3.
20. Liezmann C, Klapp B, Peters EM. Stress, atopy and allergy. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(1):37–40.
21. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1109–22.
22. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*. 1994 Sep;131(3):406–16.
23. Garrity JA, Liesegang TJ. Ocular complications of atopic dermatitis. *Can J Ophthalmol*. 1984 Feb;19(1):21–4.
24. Reguiaï Z. Dermatite atopique de l'adulte : présentation clinique, complications et comorbidités. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2017 Dec 1;144:VS15–22.
25. Muselier-Mathieu A, Collet E, Creuzot-Garcher C. Allergie de contact oculopalpébrale. In: Pisella J-P, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Rapport 2015 Surface oculaire. Issy-les-Moulineaux cedex: Elsevier Masson SAS; 2015. Available from : https://www.em-onsulte.com/em/SFO/2015/html/file_100017.html
26. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology (Basel)*. 1997;195(1):10–9.
27. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar;74(3):491–8.
28. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol*. 1997 Aug;14(4):321–4.
29. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Aug;47(2):198–208.
30. Atherton DJ. Topical corticosteroids in atopic dermatitis. *BMJ*. 2003 Oct 25;327(7421):942–3.
31. Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit--a new practical measure. *Clin Exp Dermatol*. 1991 Nov;16(6):444–7.
32. Staab D, von Rueden U, Kehrt R, Erhart M, Wenninger K, Kamtsiuris P, et al. Evaluation of a parental training program for the management of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002 Apr;13(2):84–90.
33. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005 Mar 5;330(7490):516.
34. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Safety and Efficacy of Phototherapy in the Management of Eczema. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:319–31.

35. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21(5):606–19.
36. Granlund H, Erkkö P, Sinisalo M, Reitamo S. Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. *Br J Dermatol*. 1995 Jan;132(1):106–12.
37. Hajar T, Gontijo JRV, Hanifin JM. New and developing therapies for atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2018;93(1):104–7.
38. 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. *New England Journal of Medicine*. 2016 Dec 15;375(24):2335–48.
39. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083–101.
40. Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, Olivero F, Votto M, Ciprandi G, et al. Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents. *Pediatr Drugs*. 2020 Jun 1;22(3):295–310.
41. 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 Sep;181(3):459–73.
42. Wollenberg A, Ariens L, Thurau 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 Sep 1;6(5):1778-1780.e1.
43. Treister AD, Kraff-Cooper C, Lio PA. Risk Factors for Dupilumab-Associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2018 01;154(10):1208–11.
44. Nahum Y, Mimouni M, Livny E, Bahar I, Hodak E, Leshem YA. Dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD) in patients with atopic dermatitis: clinical presentation, risk factors for development and outcomes of treatment with tacrolimus ointment. *British Journal of Ophthalmology [Internet]*. 2019 Sep 25 [cited 2019 Dec 19]; Available from: <http://bjo.bmj.com/content/early/2019/09/25/bjophthalmol-2019-315010>
45. 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 Jul 1;81(1):143–51.
46. Bakker DS, Ariens LFM, van Luijk C, van der 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 May;180(5):1248–9.
47. 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 Sep;8(3):485–90.
48. Ivert LU, Wahlgren C-F, Ivert L, Lundqvist M, Bradley M. Eye Complications During Dupilumab Treatment for Severe Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2019 Apr 1;99(4):375–8.
49. Kupczyk V, Haas F, Kourim R. Les Agents Lacrymogènes. Saint-Germain-en-Laye (France) : 2016. Available from: <https://sites.google.com/site/agentslacrymos/i-le-systeme-lacrymal-humain/l-appareil-lacrymal-excreteur>
50. Lavigne C, Lamirel C. unf3s. Angers (France) : 2011 [Edit in 2013; Quote in 2014]. Available from: http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio7/site/html/1_7.html

51. Muselier-Mathieu A, Collet E, Creuzot-Garcher C. L'oeil sec. In: R. Tahiri Joutei Hassani, C. Baudouin, A. Denoyer. Rapport 2015 Surface oculaire. Issy-les-Moulineaux cedex: Elsevier Masson SAS; 2015. Available from : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100017.html
52. Muselier-Mathieu A, Collet E, Creuzot-Garcher C. Stratégies thérapeutiques dans la sècheresse oculaire. In: C. Baudouin, A. Rousseau, R. Tahiri Joutei Hassani, M. Labetoulle. Rapport 2015 Surface oculaire. Issy-les-Moulineaux cedex: Elsevier Masson SAS; 2015. Available from : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100017.html
53. Muselier-Mathieu A, Collet E, Creuzot-Garcher C. Dysfonctionnements meibomiens et blépharites. In: S. Doan, D. Brémond-Gignac, M. Castelain, B. Cochener, C. Albou-Ganem, B. Mortemousque, T. Hoang-Xuan. Rapport 2015 Surface oculaire. Issy-les-Moulineaux cedex: Elsevier Masson SAS; 2015. Available from : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100017.html
54. Lavigne C, Lamirel C. UDOSE. Marseille (France) : 2011 [Edit in 2013; Quote in 2014]. Available from: <https://udose.fr/secheresse-oculaire-2-3-2-2/secheresse-oculaire-4-2/>
55. Muselier-Mathieu A, Collet E, Creuzot-Garcher C. Allergie oculaire. In: B. Mortemousque, D. Brémond-Gignac. Rapport 2015 Surface oculaire. Issy-les-Moulineaux cedex: Elsevier Masson SAS; 2015. Available from : <https://www.ophtalmologie-bicetre.fr/nos-specialites/maladies-de-la-surface-oculaire-et-de-la-cornee/>
56. Onwubiko SN, Eze BI, Udeh NN, Arinze OC, Onwasigwe EN, Umeh RE. Dry eye disease: Prevalence, distribution and determinants in a hospital-based population. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2014 Jun;37(3):157–61.
57. Muselier-Mathieu A, Collet E, Creuzot-Garcher C. Explorations. In: M. M'Garrech, A. Rousseau, E. Barreau, M. Labetoulle. Rapport 2015 Surface oculaire. Issy-les-Moulineaux cedex: Elsevier Masson SAS; 2015. Available from : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100013.html
58. Ichihashi Y, Ide T, Kaido M, Ishida R, Hatou S, Tsubota K. Short break-up time type dry eye has potential ocular surface abnormalities. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2015 Jun 1;5(2):68–71.
59. Collyres de ciclosporine : étude d'une cohorte de patients de 2009 à 2013. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2015 Oct 1;38(8):700–8.
60. Garrity J. LE MANUEL MSD. Tenesse (United-States) : 1889 [Edit in 2019; Quote in 2020]. Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-oculaires/troubles-palp%C3%A9braux-et-lacrymaux/bl%C3%A9pharite>
61. Doan S, Gabison E, Abitbol O, Gatinel D, Chast F, Hoang-Xuan T. [Efficacy of topical 2% cyclosporine A as a steroid-sparing agent in steroid-dependent vernal keratoconjunctivitis]. *J Fr Ophtalmol*. 2007 Sep;30(7):697–701.
62. Paulose SA, Sherman SW, Dagi Glass LR, Suh LH. Dupilumab-associated blepharoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2019 Dec;16:100550.
63. Zirwas MJ, Wulff K, Beckman K. Lifitegrast add-on treatment for dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD): A novel case report. *JAAD Case Rep*. 2019 Jan;5(1):34–6.
64. Shen E, Xie K, Jwo K, Smith J, Mosaed S. Dupilumab-Induced Follicular Conjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018 Oct 18;1–3.
65. Yamane MLM, Belsito DV, Glass LRD. Two differing presentations of periocular dermatitis as a side effect of dupilumab for atopic dermatitis. *Orbit*. 2019 Oct;38(5):390–4.

66. Barnes AC, Blandford AD, Perry JD. Cicatricial ectropion in a patient treated with dupilumab. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2017 Sep;7:120–2.
67. Levine RM, Tattersall IW, Gaudio PA, King BA. Cicatrizing Blepharoconjunctivitis Occurring During Dupilumab Treatment and a Proposed Algorithm for Its Management. *JAMA Dermatol.* 2018 01;154(12):1485–6.
68. Messmer EM. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Jan;112(5):71–82.
69. Benaim D, Tétart F, Bauvin O, Delcampe A, Joly P, Muraine M, et al. Tacrolimus pommade dans la prise en charge de la kératoconjonctivite atopique. *Journal Français d’Ophtalmologie.* 2019 May 1;42(5):435–40.
70. Knop N, Knop E. Regulation of the inflammatory component in chronic dry eye disease by the eye-associated lymphoid tissue (EALT). *Dev Ophthalmol.* 2010;45:23–39.
71. Pleyer U, Pohlmann D. Anatomie und Immunologie des Auges. *Z Rheumatol.* 2017 Oct 1;76(8):656–63.
72. Dogru M, Nakagawa N, Tetsumoto K, Katakami C, Yamamoto M. Ocular Surface Disease in Atopic Dermatitis. *Japanese Journal of Ophthalmology.* 1999 Jan 1;43(1):53–7.
73. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2017 Aug 1;77(2):280-286.e1.
74. Maier P, Lapp T, Reinhard T. [Ocular involvement in atopic dermatitis : Clinical aspects and therapy]. *Ophthalmologie.* 2017 Jun;114(6):514–24.
75. Cursiefen C. Immune Privilege and Angiogenic Privilege of the Cornea. *Immune Response and the Eye.* 2007;92:50–7.
76. Dua HS, Gomes JA, Jindal VK, Appa SN, Schwarting R, Eagle RC, et al. Mucosa specific lymphocytes in the human conjunctiva, corneoscleral limbus and lacrimal gland. *Curr Eye Res.* 1994 Jan;13(1):87–93.
77. Barabino S, Chen Y, Chauhan S, Dana R. Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2012 May;31(3):271–85.
78. Moscovici BK, Holzchuh R, Chiacchio BB, Santo RM, Shimazaki J, Hida RY. Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops. *Cornea.* 2012 Aug;31(8):945–9.
79. Schultz C. Safety and efficacy of cyclosporine in the treatment of chronic dry eye. *Ophthalmol Eye Dis.* 2014;6:37–42.
80. Levy O, Labbé A, Borderie V, Laroche L, Bouheraoua N. La ciclosporine topique en ophtalmologie : pharmacologie et indications thérapeutiques. *Journal Français d’Ophtalmologie.* 2016 Mar 1;39(3):292–307.

ANNEXES

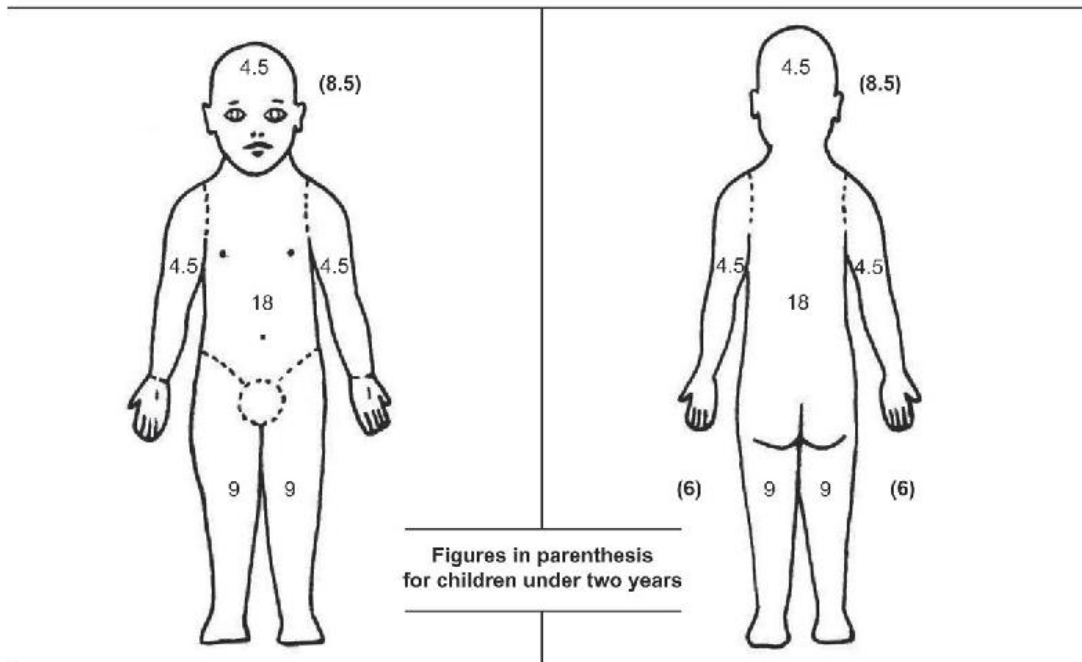
Annexe 1

SCORAD INDEX EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS

Last Name First Name

Date of Birth: DD/MM/YY

Date of Visit:



A: EXTENT Please indicate the area involved

B: INTENSITY

C: SUBJECTIVE SYMPTOMS
PRURITUS + SLEEP LOSS

A/5 + 7B/2 + C

CRITERIA	INTENSITY
Erythema	
Oedema/Papulation	
Oozing/crust	
Excoriation	
Lichenification	
Dryness*	

* Dryness is evaluated on uninvolved areas

MEANS OF CALCULATION

INTENSITY ITEMS
(average representative area)

0 = absence
1 = mild
2 = moderate
3 = severe

Visual analogue scale
(average for the last
3 days or nights)

PRURITUS (0 to 10) ||| 0 ||| 10

SLEEP LOSS (0 to 10) ||| 0 ||| 10

Annexe 2

The Eczema Area and Severity Index (EASI)

Body region	EASI score in patients ≥ 8 years	EASI score in patients ≤ 7 years
Head/neck (H)	$(E + Ex + L) \times \text{area} \times 0.1$	$(E + Ex + L) \times \text{area} \times 0.2$
Upper limbs (UL)	$(E + Ex + L) \times \text{area} \times 0.2$	$(E + Ex + L) \times \text{area} \times 0.2$
Trunk (T)	$(E + Ex + L) \times \text{area} \times 0.3$	$(E + Ex + L) \times \text{area} \times 0.3$
Lower limbs (LL)	$(E + Ex + L) \times \text{area} \times 0.4$	$(E + Ex + L) \times \text{area} \times 0.3$

EASI = sum of the above four body region scores.

E, erythema; I, induration/papulation; Ex, excoriation; L, lichenification.

Area is defined on a seven-point ordinal scale:

0 = no eruption; 1 = <10%; 2 = 10–29%; 3 = 30–49%; 4 = 50–69%; 5 = 70–89%; 6 = 90–100%.

Annexe 3

DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e)** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout

2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e) ou complexé(e)** par votre problème de peau ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout

3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)

4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)

5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)

6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)

7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?
3 Oui 0 Non 0 Non concerné(e)
Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?
2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)

8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)

9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)

10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)

Score final DLQI : (0-30)

Annexe 4

Questionnaire OSDI©

Avez-vous vécu les situations suivantes **au cours de la dernière semaine** :

	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais
1) Yeux qui sont sensibles à la lumière ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Impression de sable dans les yeux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Yeux douloureux ou irrités ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Vision floue ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Baisse de vision ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Avez-ou des problèmes oculaires qui vous ont gêné lors des tâches suivantes **au cours de la dernière semaine** :

	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	Non concerné
6) Lecture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Conduite de nuit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) Travail sur ordinateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) Regarder la télévision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Avez-ou subi un inconfort oculaire dans les situations suivantes **au cours de la dernière semaine** :

	Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais	Non concerné
10) Conditions venteuses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) Lieu avec faible humidité (air très sec)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) Lieu avec air conditionné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Comptez le nombre de points (D) en fonction du barème suivant :

Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	Quelques fois	Jamais
4pts	3pts	2pts	1pt	0pt

Score OSDI = Nombre de points (D) x 25 / nombre de questions répondues

AUTEUR : Nom : Guerrien-Sevrin

Prénom : Emmanuelle

Date de Soutenance : 16 décembre 2020

Titre de la Thèse : Atteinte de la surface oculaire des patients sous dupilumab dans le cadre d'une dermatite atopique : Etude prospective OASIS

Thèse – Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : dermatite atopique, dupilumab, surface oculaire, conjonctivite

Résumé :

Le dupilumab est un traitement efficace pour traiter les formes sévères de dermatite atopique des patients adultes ne répondant pas aux traitements conventionnels. Cependant, des études récentes rapportent une atteinte de la surface oculaire sous dupilumab chez 8 à 43% de ces patients. Afin de mieux caractériser ces atteintes, nous avons réalisé une étude prospective et observationnelle, appelée étude OASIS (OculAr Surface after dupillumab therapy for atopic dermatitiS), qui a inclus l'ensemble des patients suivis pour une dermatite atopique à l'hôpital Saint Vincent de Paul et pour qui un traitement par dupilumab été débuté entre janvier 2018 et juillet 2019. Parmi les 46 patients inclus dans l'étude, 31 patients (65%) avaient une atteinte de la surface oculaire avant l'instauration du dupilumab. Huit patients (17%) ont présenté une atteinte de la surface oculaire survenue sous dupilumab et 13 patients (28%) ont présenté une aggravation de leur surface oculaire sous dupilumab. Ces atteintes étaient caractérisées par une blépharite, une kératite ponctuée superficielle, une conjonctivite papillaire et/ou folliculaire, des infiltrats péri-limbiques et un syndrome sec qualitatif. Parmi les 21 patients ayant présentés une nouvelle atteinte ou une aggravation de leur surface oculaire sous dupilumab, 14 patients (66%) ont présenté une forme légère à modérée, définie par une bonne réponse aux traitements conventionnels et 7 patients (33%) ont présenté une atteinte sévère à très sévère, définie par une corticodépendance ou une corticorésistance. Ces derniers patients avec une atteinte sévère à très sévère de la surface oculaire présentaient de façon notable une dermatite atopique sévère, un eczéma palpébral, des antécédents d'atteinte de la surface oculaire et des signes fonctionnels oculaires marqués à l'examen initial. Trois patients (7%) ont suspendu le traitement à cause des effets secondaires ophtalmologiques. En conclusion, les patients mis sous dupilumab pour une dermatite atopique peuvent développer des atteintes de la surface oculaire polymorphes, relativement fréquentes et potentiellement graves. Ces résultats démontrent l'importance d'un suivi précoce et régulier de ces patients par les ophtalmologues.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre Labalette

Assesseurs : Madame le Professeur Delphine Staumont-Salle
Madame le Professeur Julie Gueudry
Monsieur le Professeur Philippe Modiano

Directrice de thèse : Madame le Professeur Ha Chau Tran