



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Titre de la thèse : PAUPIAD
Fréquence, sévérité et traitements des atteintes oculaires et palpébrales combinées chez l'adulte atteint de dermatite atopique modérée à sévère
Évaluation de la qualité de vie avec score OSDI
Relation avec allergènes de contact et pneumallergènes

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre à 16 heures
au Pôle Recherche
par Inès BOUDEHANE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Assesseurs :

Madame le Docteur Mathilde DE MASSARY

Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Julien BOULEAU

Avertissement

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

Table des matières

Abréviations	6
Résumé	7
I. Introduction	8
A. Épidémiologie	8
B. Facteurs de risque	9
1. Facteurs génétiques.....	9
2. Facteurs environnementaux.....	9
C. Physiopathologie	10
1. Hypothèse extérieur-intérieur.....	10
2. Hypothèse intérieur-extérieur.....	11
D. Aspects d'hypersensibilité	12
1. Hypersensibilité de type 1.....	13
2. Hypersensibilité de type 2.....	13
3. Hypersensibilité de type 3.....	13
4. Hypersensibilité de type 4.....	14
E. Clinique	15
1. Diagnostic.....	15
2. Pousée de dermatite atopique.....	15
3. Topographie des lésions de la dermatite atopique.....	16
F. Aspects ophtalmologiques de la dermatite atopique	18
1. Généralités d'anatomie ophtalmologique.....	18
2. Pathologies ophtalmologiques en lien avec la dermatite atopique.....	22
G. Scores de sévérité et de qualité de vie	25
1. SCORAD.....	25
2. EASI.....	26
3. DLQI.....	27
4. OSDI.....	27
H. Traitements	28
1. Traitements dermatologiques.....	28
2. Traitements ophtalmologiques.....	30
3. Complications des traitements.....	31
II. Objectifs	31
III. Matériel et méthode	32
A. But de l'étude PAUPIAD	32
B. Plan expérimental PAUPIAD	32
C. Critères d'inclusion et d'exclusion	33
1. Critères d'inclusion.....	33
2. Critères de non inclusion.....	34
3. Critères pouvant amener à décaler la réalisation des tests.....	34
4. Critères d'arrêt de participation à l'étude et fin anticipée.....	34
D. Déroulement de la recherche	35
1. Faisabilité et expérience des équipes.....	35
2. Déroulement de la recherche.....	36
E. Méthodologie du travail de thèse	44
1. Recherche de corrélation entre la présence d'un ATCD atopique familial et/ou personnel et atteinte dermatologique palpébrale et/ou ophtalmologique de la DA.....	45

2.	Recherche d'une corrélation entre différentes caractéristiques à la Baseline (l'âge, le sexe et le lieu de vie (rural vs urbain)) et la présence ou non d'atteinte dermatologique des paupières/ophtalmologique.....	46
3.	Recherche d'une corrélation entre OSDI (donc qualité de vie) et intensité de l'atteinte ophtalmologique de la dermatite atopique	46
IV.	Résultats.....	47
A.	Statistiques descriptives	47
1.	Suivi et recueil	47
2.	Caractéristiques de la population.....	47
B.	Dermatite atopique	49
1.	Caractéristiques de la DA.....	49
2.	Traitements de la DA.....	49
3.	Atteinte palpébrale de la DA	51
4.	Antécédents personnels d'atopie	53
5.	Antécédents familiaux d'atopie au premier degré	57
6.	Prick tests.....	58
7.	Patch tests	59
8.	Antécédents de pathologies ophtalmologiques associées	60
9.	Antécédents de traitements ophtalmologiques	61
10.	Étude des atteintes ophtalmologiques.....	62
11.	Score OSDI	69
C.	Statistiques analytiques	73
1.	Influence des antécédents d'atopie	73
2.	Influence de l'âge, sexe et lieu de vie.....	77
3.	Score OSDI et nombre d'atteintes ophtalmologiques.....	81
V.	Discussion.....	82
1.	Rappels et critiques des principaux résultats	82
2.	Intérêts, limites et biais de l'étude	83
3.	Littérature et ouverture.....	86
VI.	Références	89

Abréviations

ATCD : Antécédent
BAV : Baissé d'acuité visuelle
BSE : Batterie Standard Européenne
BUT : Break up time
CRF : Case Report Form
DA : Dermatite atopique
DC : Dermocorticoïde
DGM : Dysfonction des glandes de Meibomius
DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
Ig : Immunoglobuline
Il : Interleukine
PIO : Pression intra-oculaire
KPS : Kératite ponctuée superficielle
TSO : Test semi-ouvert
V : Visite

Résumé

La dermatite atopique est une pathologie inflammatoire chronique de la peau et des tissus conjonctivaux pouvant toucher notamment la paupière et se compliquer de pathologies ophtalmologiques. Cette dermatose a une prévalence importante dans les pays développés (16,5% en France pour la population pédiatrique). Au niveau ophtalmologique, elle peut se compliquer de blépharites, de conjonctivites, de kératites. Le traitement passe souvent par des règles d'hygiène strictes, voire en cas de poussée par des dermocorticoïdes, immunosuppresseurs et thérapies ciblées.

Dans ce contexte, l'objectif principal de notre étude est d'étudier la fréquence, sévérité et traitements des atteintes oculaires et palpébrales combinées chez l'adulte atteint de dermatite atopique modérée à sévère ainsi que d'évaluer la qualité de vie à l'aide du score OSDI.

Nous avons également étudié la relation avec l'atopie familiale et personnelle ainsi qu'avec les allergènes de contact et pneumallergènes.

Nous avons étudié les données de 53 patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère et provenant exclusivement du CHRU de Lille. Ces données ont été recueillies au cours de visites successives (5 visites) par l'intermédiaire de questionnaires validés et de tests allergologiques standardisés.

Les patients inclus étaient pour 53% des femmes âgées en moyenne de 33 ans et vivant pour la majorité en milieu urbain.

La majorité des patients étudiés présentaient une atteinte palpébrale sur plus de 50% de la surface (92%), une xérose palpébrale (92%), un érythème (78%), un prurit (76%) et/ou un œdème (60%). Un peu moins de la moitié des patients présentaient les signes d'une blépharite antérieure (42%) et 15% une blépharite postérieure avec dysfonction des glandes de Meibomius.

Nous avons également réalisé une étude analytique des données pour retrouver qu'un sujet avec une atopie familiale avait plus d'atteintes ophtalmologiques (0,63 fois plus) et que le nombre d'antécédents atopiques familiaux augmentait le risque de faire une atteinte ophtalmologique (OR = 1,12 ; [0,67 ; 1,92]), ceci de manière non significative.

De plus, le nombre d'atteintes ophtalmologiques était statistiquement associé à l'augmentation du score OSDI (2,6 points par atteinte ophtalmologique ; pvalue = 0,005).

En conclusion cette étude s'avère être un point de départ intéressant dans l'étude des atteintes palpébrales et ophtalmologiques de la dermatite atopique, des facteurs de risques et pronostiques, ainsi que des traitements et du ressenti du patient. Elle est cependant limitée par plusieurs biais mais elle doit pouvoir permettre d'ouvrir la voie à d'autres études permettant à terme un meilleur dépistage et un meilleur traitement des atteintes oculaires de la dermatite atopique qui s'avèrent fréquentes et grèvent la qualité de vie du patient.

I. Introduction

La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire chronique et prurigineuse de la peau et des tissus conjonctivaux pouvant dégrader la qualité de vie des patients et posant un problème majeur de santé publique.

A. Épidémiologie

La prévalence de la dermatite atopique a augmenté de deux à trois fois au cours des dernières décennies notamment dans les pays développés.

La prévalence est actuellement pour la population pédiatrique (entre 0 et 18 ans) comprise entre 8,4 et 18,6% en Europe avec 16,5% en France dont 18,1 % chez les enfants de 6 mois à 6 ans, 17,1 % chez les enfants de 6 à 12 ans et 14,3 % chez les adolescents de 12 à 18 ans.

Chez l'adulte, elle est comprise entre 2,2 et 8,1% en Europe et 3,6% en France. Cette maladie est légèrement plus fréquente chez la femme avec une proportion de 55%. Elle continue d'augmenter notamment dans les pays à faible revenu(1–4).

Cette maladie débute au cours de l'enfance généralement entre 3 et 6 mois de vie. En effet, 50% des enfants atteints de dermatite atopique développent la maladie dans l'année suivant leur naissance et 85% avant l'âge de 5 ans.

L'évolution habituelle se fait par poussées successives suivies de phases de rémission puis évolue vers la guérison spontanée, chez 70% des patients avant l'adolescence. Cependant, dans 10 à 30% des cas, cette maladie peut persister à l'âge adulte avec 20% de DA persistante à 8 ans du diagnostic et 5% à 20 ans.

Finalement la dermatite atopique peut aussi débiter à l'adolescence ou à l'âge adulte(5–8).

Elle est le point de départ de la marche atopique qui est une suite de manifestations allergiques typiques qui s'enchaînent dans la petite enfance avec notamment des allergies alimentaires (œufs, lait de vache, cacahuètes...), de rhinite et d'asthme.

B. Facteurs de risque

Les facteurs de risque retrouvés expliquant cette maladie et l'augmentation de sa prévalence sont nombreux(5,7,9). Il y a une interaction complexe entre les facteurs génétiques prédisposants la dermatite atopique et les déclencheurs environnementaux.

1. Facteurs génétiques

Il existe un lien certain avec la génétique(10,11). En effet, les enfants de parents avec une histoire de maladies allergiques ont un risque plus élevé de développer une DA(12,13) : si les parents présentent de l'asthme, de la rhinite allergique ou une allergie alimentaire, le risque est une fois et demie plus important ; si un parent présente une DA le risque est trois fois plus important ; et cinq fois si les deux parents présentent une DA.

32 loci chromosomiques pouvant être impliqués dans la maladie ont été identifiés à ce jour mais il ne s'agit pas d'une transmission mendélienne puisqu'ils expliquent moins de 20% des DA(14). Ces gènes sont liés à la fonction épidermique de barrière, notamment avec le gène de la filaggrine qui est le plus étudié(15–17) et au système immunitaire avec la voie des lymphocytes T helper 2 (Th-2)(18–20). L'intégrité de l'épithélium est nécessaire au fonctionnement de la peau comme barrière à la fois physique et chimique.

2. Facteurs environnementaux

Au niveau des facteurs environnementaux, on peut citer les irritants topiques(21), les expositions maternelles durant la grossesse comme le stress(22,23), le tabac(24), les antibiotiques(25) et la consommation d'alcool(26,27).

On retrouve également la diminution de l'exposition aux infections dans l'enfance avec notamment des familles plus petites ce qui rejoint la théorie hygiéniste(28,29).

La vie urbaine est aussi associée à un risque plus important de développer une dermatite atopique(30) en lien avec d'autres facteurs de risque (stress, pollution...) et protecteurs (environnement de la ferme(31,32)...).

D'autres facteurs environnementaux sont plus controversés comme le climat avec toutes ses composantes(33) (température, humidité, exposition aux UV, latitude, précipitations), l'exposition à la pollution de l'air(34), le tabagisme actif et passif(24), la dureté de l'eau(35,36), l'alimentation maternelle et post natale(37–39), l'allaitement maternel , les animaux domestiques(43,44)...

C. Physiopathologie

La physiopathologie de cette maladie est complexe et non encore complètement élucidée.

Il existe 2 hypothèses concernant le point de départ du déclenchement de cette maladie :

- la dysfonction de la barrière épithéliale (hypothèse extérieur-intérieur)
- et/ou une réponse inflammatoire aberrante à des irritants et des allergènes environnementaux (hypothèse intérieur-extérieur).

La peau est un organe doté de plusieurs fonctions. Elle est à la fois une barrière hydrique limitant l'évaporation de l'eau, une barrière physique face aux traumatismes, une barrière photo-protectrice et une barrière anti-infectieuse. Tout cela est le résultat de la flore commensale cutanée, de l'architecture de l'épiderme avec les protéines de structure comme la filaggrine et la kératine et aux cellules de l'immunité du derme(45,46).

1. Hypothèse extérieur-intérieur

La première hypothèse implique un variant responsable d'une diminution d'expression du gène de la filaggrine situé sur le chromosome 1 de transmission autosomique semi-dominant(15).

Cela résulte en une diminution de la production de la protéine filaggrine qui joue un rôle central dans le maintien de la fonction de barrière de la peau et des tissus conjonctivaux. En effet, elle participe à la cohésion des kératinocytes de l'épiderme et des cornéocytes de la couche cornée permettant de les rendre imperméables.

Elle est un constituant du film hydrolipidique permettant une bonne hydratation de la peau et de la cornée.

Finalement, elle permet l'acquisition d'un pH acide favorable à la flore commensale microbienne cutanée.

Une diminution de son expression engendre donc une augmentation de la vulnérabilité cutanée aux irritants environnementaux et augmente la perte trans épidermique d'eau à l'origine d'une sécheresse cutanée.

2. Hypothèse intérieur-extérieur

La seconde hypothèse implique le système immunitaire et notamment l'inflammation, constituant de l'immunité innée mais également l'immunité adaptative.

Cette inflammation passe par les cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes, situées dans le derme et qui capturent les antigènes environnementaux pour les présenter aux cellules de l'immunité adaptative comme les lymphocytes. Il en résulte une différenciation des lymphocytes et une production par les plasmocytes d'Immunoglobulines E (IgE).

Dans la DA, ces lymphocytes se différencient en lymphocytes T helper 2 (Th2) qui produisent des cytokines de type Th2 comme les interleukines (IL) 4, 5 et 13. Ces cytokines entraînent la cascade inflammatoire à l'origine de la destruction de la barrière épithéliale et l'inflammation cutanée responsable des lésions aiguës et chroniques de la dermatite atopique(47,48).

Ils entraînent également une augmentation de la production des IgE par les plasmocytes et le recrutement d'autres cellules inflammatoires comme les polynucléaires basophiles et éosinophiles.

Finalement, les IL 4 et 13 sont aussi connues pour inhiber l'expression de filaggrine par les kératinocytes et la production de peptides anti microbiens, ce qui accentue la perméabilité de l'épiderme aux allergènes et agents pathogènes (49,50). Durant la phase aiguë de DA, ce sont ces cytokines qui prédominent dans les lésions cutanées ainsi que celles d'autres voies impliquées comme les voies Th17 et Th22(51).

L'inflammation liée aux lymphocytes T helper 1 passe par l'interféron gamma et l'IL12 qui joue quant à elle un rôle plutôt dans les phases chroniques de la DA, notamment par l'inactivation des cytokines de la voie Th2 et de la production d'IgE(52).

On constate également dans la DA une mutation des récepteurs de reconnaissance de forme (PRR) présents sur les kératinocytes entraînant une réponse inadéquate du système immunitaire vis-à-vis des agents pathogènes(53) ainsi qu'une diminution de la production de peptide anti microbien par mutation et/ou par la réponse inflammatoire Th2 (Figure 1).

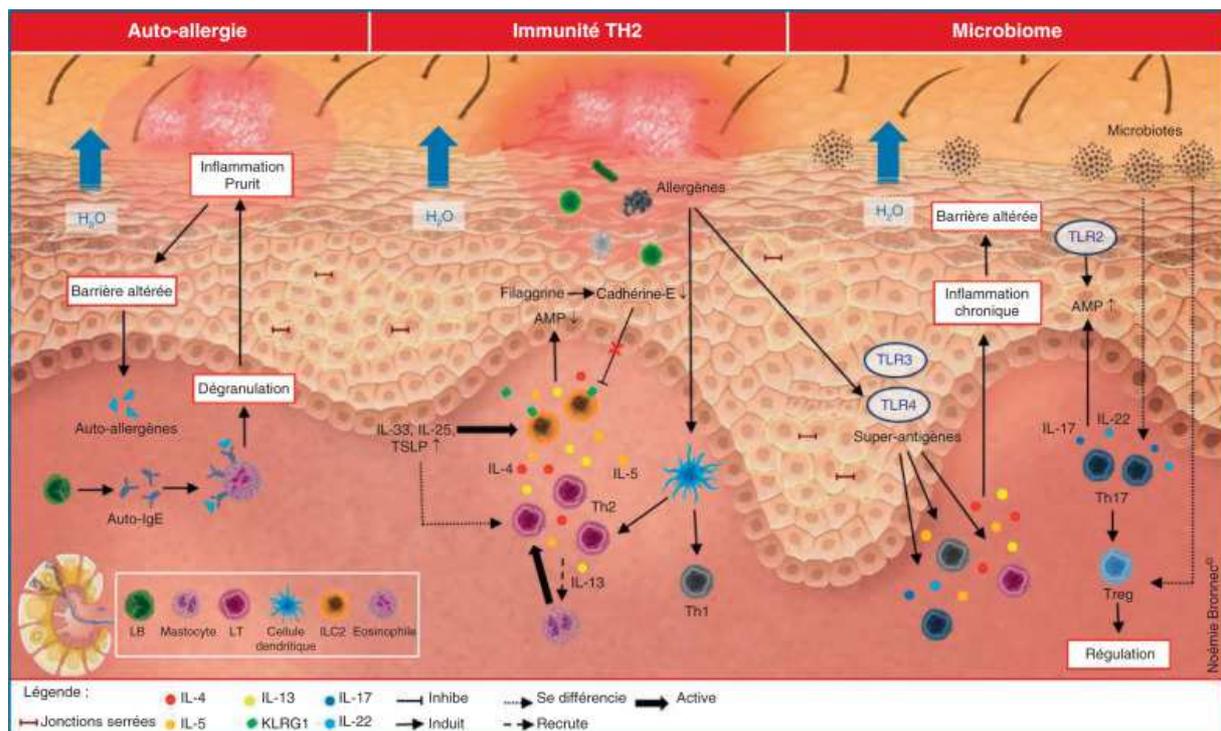


Figure 1 : Physiopathologie moléculaire de la dermatite atopique.

D. Aspects d'hypersensibilité

L'hypersensibilité fait référence à des réactions excessives, indésirables (dommageables, inconfortables et parfois mortelles) produites par le système immunitaire normal.

Les réactions d'hypersensibilité ont besoin d'un état immunitaire de l'hôte dit « présensibilisé ».

Les réactions d'hypersensibilité peuvent être divisés en quatre types : type I, type II, type III et type IV, sur la base des mécanismes impliqués et des délais de

réaction. Souvent, un état clinique particulier (maladie) peut comporter plus d'un type de réaction.

1. Hypersensibilité de type 1

Les réactions de type I (hypersensibilité immédiate) sont médiées par les IgE. L'antigène se lie à des IgE préalablement fixées aux mastocytes tissulaires et aux basophiles sanguins, déclenchant la libération de médiateurs préformés (histamine, protéases, facteurs chimiotactiques) et la synthèse d'autres médiateurs (prostaglandines, leucotriènes, facteur d'activation plaquettaire "platelet-activating factor cytokines").

Ces médiateurs provoquent une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité capillaire, une hypersécrétion de mucus, une contraction des muscles lisses, et une infiltration tissulaire par des éosinophiles, des lymphocytes T de type 2 helper (Th2) et d'autres cellules inflammatoires.

Les réactions d'hypersensibilité de type I se développent en moins d'une heure après l'exposition à l'antigène. L'atopie fait partie de ces réactions.

2. Hypersensibilité de type 2

Les réactions de type II (hypersensibilité cytotoxique dépendant des anticorps) se produisent suite à la fixation des anticorps sur les antigènes de surface cellulaire ou bien sur une molécule couplée à une surface cellulaire. La structure antigène-anticorps de surface active les cellules qui participent à la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (cellules tueuses naturelles, éosinophiles, macrophages), le complément, ou les deux.

Il en résulte des lésions cellulaires et tissulaires. C'est la réaction responsable par exemple du rejet hyperaigu de greffon.

3. Hypersensibilité de type 3

Les réactions de type III (maladie des complexes immuns) entraînent une inflammation aiguë en réponse aux complexes antigène-anticorps immuns circulants déposés dans les vaisseaux ou les tissus.

Ces complexes peuvent se déposer dans les tissus, activer le système du complément ou bien s'associer et activer certaines cellules immunitaires, entraînant la libération de médiateurs inflammatoires.

C'est la réaction que l'on retrouve dans le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, la vascularite leucocytoclasique, la cryoglobulinémie, la pneumopathie d'hypersensibilité aiguë et plusieurs types de glomérulonéphrites.

4. Hypersensibilité de type 4

Les réactions de type IV (hypersensibilité retardée) n'impliquent pas des anticorps mais sont médiées par les lymphocytes T. Ces derniers, sensibilisés après un contact avec un antigène spécifique, sont activés par l'exposition continue et la réexposition à l'antigène ; ils entraînent des lésions tissulaires par effets toxiques directs ou par libération de cytokines qui activent les éosinophiles, les monocytes et les macrophages, les neutrophiles ou les cellules NK.

C'est la réaction responsable de la nécrolyse épidermique toxique, le DRESS, ou la dermatite de contact.

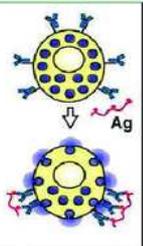
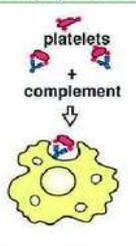
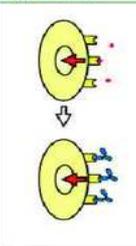
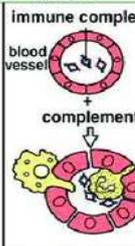
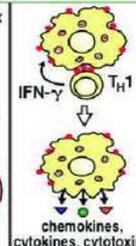
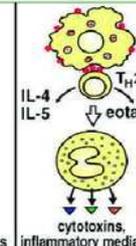
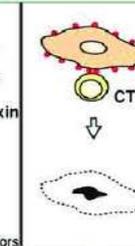
Classification des hypersensibilités Maladies autoimmunes et allergiques						
Type I	Type II		Type III	Type IV		
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble	Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Cytotoxicité
						
Rhinite all. Asthme all. Choc anaph. Anaphylaxie	Cytopénies médic. Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroïdite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	*Rejet de greffes *Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Eczéma all.de contact Vitiligo Pelade

Figure 2 : Classification des hypersensibilités selon Gell et Coomb

E. Clinique

1. Diagnostic

Le diagnostic de la dermatite atopique repose sur des critères cliniques et anamnestiques et aucun examen complémentaire n'est nécessaire.

Des critères diagnostiques ont été énoncés pour faciliter celui-ci notamment ceux de Hanifin et Hajka en 1980 simplifiés sous la forme des critères de Williams en 1994 (*Annexe 1*) (54).

Ils définissent la DA comme une dermatose prurigineuse chronique associée à au moins trois des critères suivants :

- Eczéma des plis de flexion des coudes, des creux poplités, de la face antérieure des chevilles ou du cou.
- Eczéma des grands plis ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant de moins de 4 ans.
- 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.
- Antécédents de peau sèche généralisée au cours de la dernière année (xérose).
- Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans.

2. Pousée de dermatite atopique

Une poussée de dermatite atopique se traduit cliniquement par une inflammation de la peau qui devient prurigineuse avec un érythème papulo-vésiculeux, des excoriations voire une lichénification.

Elle évolue en 4 phases qui se succèdent et sont intriquées (*Figure 3*) :

- la phase érythémateuse qui correspond à un placard érythémateux à contours émiétés et œdématiés ;
- la phase vésiculeuse qui se traduit par la présence de vésicules confluentes, remplies de liquide clair (en réalité rarement visibles macroscopiquement) ;

- la phase suintante qui se manifeste par la rupture des vésicules, spontanément ou après grattage ;
- la phase croûteuse ou desquamative.

Le prurit peut précéder, accompagner ou suivre les lésions.

Ces 4 phases sont suivies par la guérison cutanée. Cependant et lorsque la DA persiste et se chronicise, le grattage répété entraîne un épaissement de la peau qui devient quadrillée et pigmentée : c'est la lichénification.

La phase de rémission correspond à une xérose cutanée (sécheresse constante de la peau).



Figure 3 : De gauche à droite : phase érythémateuse, phase vésiculeuse, phase suintante, phase croûteuse et lichénification du pli du coude

3. Topographie des lésions de la dermatite atopique

Ces différentes lésions varient en localisation et en intensité en fonction du patient et notamment en fonction de son âge (*Figure 4*).

a) Chez le nourrisson

Avant l'âge de 2 ans, les lésions prédominent au niveau des zones convexes du visage (front, joue et menton) avec respect médio-facial. Elles touchent aussi les zones convexes des membres et du tronc avec la zone sous la couche qui est le plus souvent épargnée (*Figure 5*).

On peut aussi avoir des squames et des croûtes jaunâtres du cuir chevelu à ne pas confondre avec les croûtes de lait de la dermatite séborrhéique.

À cet âge l'enfant étant incapable de se gratter, on retrouve souvent des modifications du comportement avec une irritabilité et des troubles du sommeil.

b) Chez l'enfant

Après l'âge de 2 ans, les lésions prédominent au niveau des plis de flexion des membres notamment les plis de coude, les poignets, les mains, les creux poplités et les chevilles (*Figure 6*).

La maladie se manifeste alors chez l'enfant par un prurit intense, une irritabilité, voire un retard de croissance staturo-pondéral en cas de DA sévère.

c) Chez l'adulte

Chez l'adulte, les lésions prédominent au visage, au cou, à la partie supérieure du tronc et aux plis de flexion.

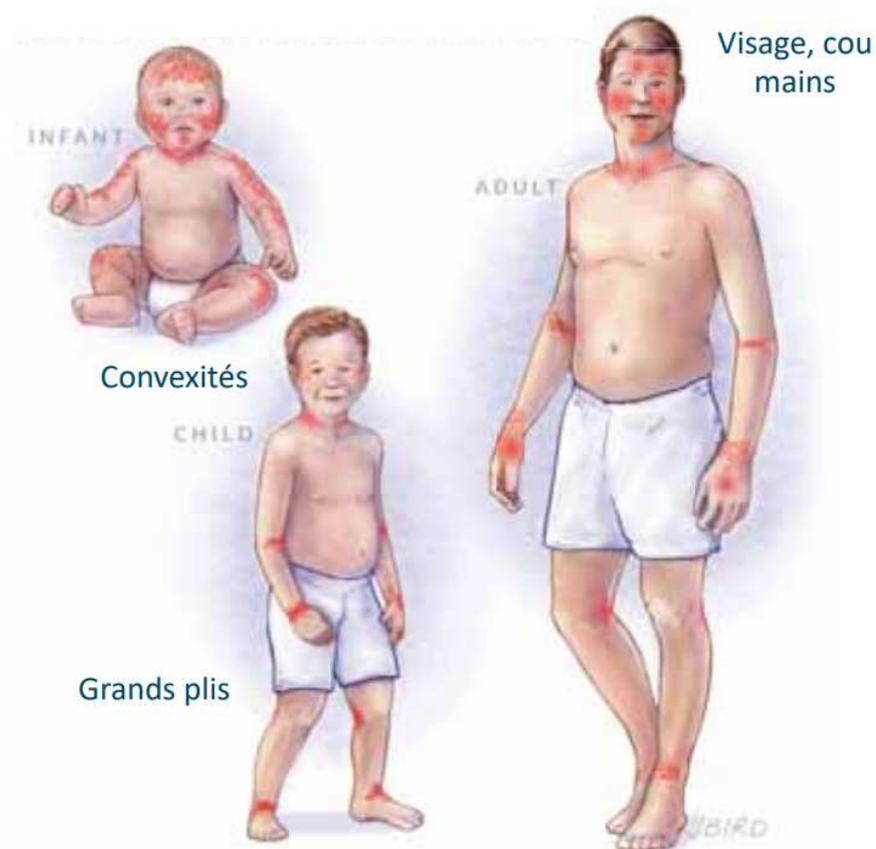


Figure 4 : Localisations des lésions de la dermatite atopique en fonction de l'âge



Figure 5 : Lésions de dermatite atopique du visage et du tronc chez 2 nourrissons avec atteinte des convexités et respect medio facial.



Figure 6 : Lésions de dermatite atopique des plis chez différents enfants

F. Aspects ophtalmologiques de la dermatite atopique

1. Généralités d'anatomie ophtalmologique

a) Les paupières

Le globe oculaire, organe de la vision, situé dans l'orbite est protégé par les paupières supérieures et inférieures.

Celles-ci sont composées d'une lamelle antérieure cutané-musculaire et d'une lamelle postérieure tarso-conjonctivale. Elles circonscrivent entre elles la fente

palpébrale limitée en nasal et en temporal par les canthi respectivement internes et externes.

Le tarse contient les glandes de Meibomius responsables de la sécrétion du meibum. Elles sont enchâssées dans le tarse à la verticale et libèrent leur contenu lors du clignement des paupières (*Figure 7*).

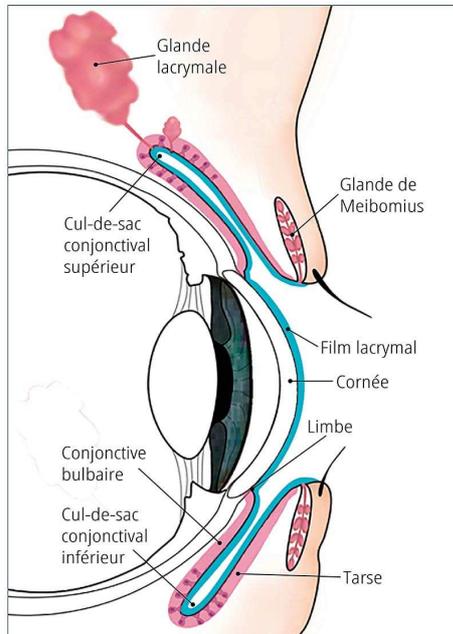


Figure 7 : Anatomie en coupe sagittale des paupières.

b) La conjonctive

La conjonctive est une muqueuse qui protège le globe oculaire de son environnement.

Elle est constituée de 2 parties : une première, la conjonctive tarsale, qui recouvre les paupières inférieures et supérieures au niveau de leurs faces internes et qui après réflexion au niveau des culs de sac conjonctivaux devient la conjonctive bulbaire qui tapisse le globe.

Elle est transparente et joue un rôle majeur dans la constitution du film lacrymal et dans l'équilibre de la surface oculaire puisqu'elle est constituée de cellules caliciformes à mucus et de cellules épithéliales. Elle a aussi un rôle immunitaire en lien avec son tissu lymphoïde.

Le bord libre de la paupière constitue la frontière entre la peau et la conjonctive tarsale avec sur son versant antérieur les cils orientés vers l'avant et sur son versant

postérieur les orifices d'abouchement des glandes de Meibomius. La conjonctive est rattachée à la cornée au niveau du limbe (*Figure 7*).

c) *Film lacrymal et surface oculaire*

La surface oculaire, constituée de l'épithélium cornéen et conjonctival, est protégée par le film lacrymal qui est également le premier dioptré de l'appareil optique de l'œil. Son bon fonctionnement est donc très important pour la fonction oculaire.

Il est composé de 3 couches ou phases de la superficie à la profondeur :

- la phase lipidique (0,1 μm) produite par les glandes de Meibomius qui participe à la lutte contre l'évaporation des larmes ;
- la phase aqueuse (7 μm) produite par la glande lacrymale principale et par les glandes lacrymales secondaires de Krause et Wolfring responsable de l'hydratation et la protection cornéenne et du nettoyage de surface ;
- la phase mucinique (0,05 μm) produite par les cellules caliciformes à mucus et responsable de la relation avec les cellules épithéliales cornéennes (*Figure 8*).

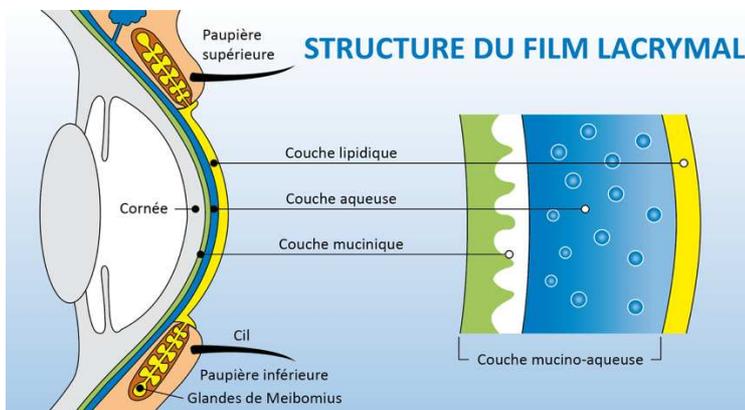


Figure 8 : Constitution du film lacrymal.

d) *La cornée*

La cornée, recouverte par le film lacrymal, est une structure très importante du globe oculaire. Elle est souvent assimilée à un hublot à l'avant de l'œil. C'est un tissu transparent et non vascularisé de géométrie courbe.

Son rôle principal est de faire converger les rayons lumineux incidents qui se dirigent ensuite au travers de la chambre antérieure vers le cristallin avant de rencontrer la rétine et initier la cascade visuelle.

Elle est constituée principalement de collagène et on peut la diviser en cinq couches de la superficie à la profondeur (*Figure 9*) :

- L'épithélium (50 à 70 μm) recouvert du film lacrymal, richement innervé constitué de cellules basales, intermédiaires et superficielles liées entre elles par des jonctions serrées continues et des desmosomes avec un turn-over cellulaire de 7 jours, elle joue un rôle de barrière ;
- La membrane basale de l'épithélium avec 2 parties, la lamina lucida et la lamina densa, on y trouve des hémidesmosomes servant d'ancrage à la couche de Bowman ;
- La couche de Bowman (8 à 15 μm) constituée de collagène non orienté ;
- Le stroma cornéen, principale couche cornéenne en épaisseur, constitué de kératocytes, de cellules immunocompétentes (lymphocytes et cellules dendritiques de Langherans) et d'une matrice extracellulaire faite de collagène et de glycosaminoglycanes ;
- La membrane de Descemet, membrane basale de l'endothélium constituée de collagène ;
- Et enfin, l'endothélium qui est une monocouche de cellules pavimenteuses tapissant la face interne de la cornée et du trabéculum liées entre elles par des jonctions serrées discontinues pour la régulation de l'hydratation cornéenne.

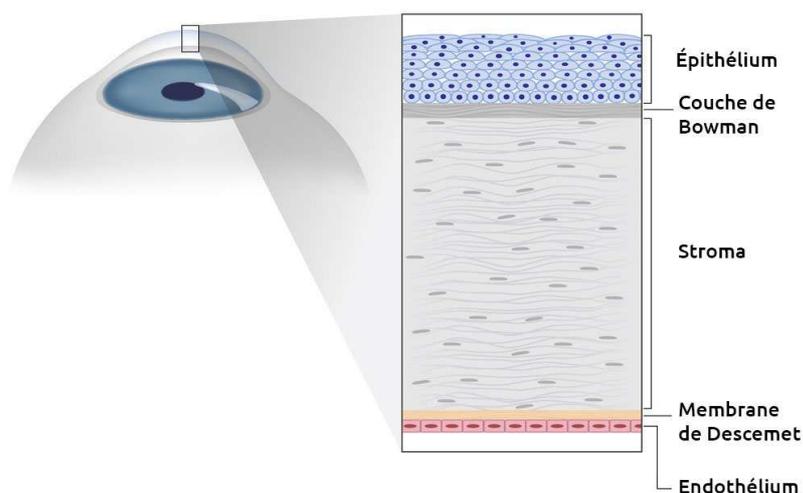


Figure 9 : Anatomie et histologie cornéenne.

2. Pathologies ophtalmologiques en lien avec la dermatite atopique

Bien que les études à propos d'associations entre la dermatite atopique et les pathologies ophtalmologiques soient limitées, il y a des preuves de modifications de la surface oculaire chez des patients atteints de DA.

Les plus fréquentes d'entre elles sont les blépharites, conjonctivites, kératites voire kératocônes. On a retrouvé qu'environ 25 à 50% des patients atteints de DA développent des complications ophtalmologiques(55,56).

a) *Blépharites*

La blépharite, qui est une inflammation des paupières touche plus de 6% des patients atteints de dermatite atopique contre 1% en population générale(57,58). Elle peut être divisée en blépharite antérieure ou postérieure en fonction de la localisation anatomique touchée par rapport à la ligne des cils. Les patients touchés se plaignent de prurit et d'irritation des cils, de larmoiement, de sensation de corps étrangers ou de brûlures, de croûtes au niveau des paupières et de photophobie.

La blépharite antérieure qui est une inflammation chronique de la partie cutanée du bord libre des paupières est le plus souvent due à une infection à staphylocoque ou à une pathologie dermatologique comme la rosacée, l'eczéma ou la dermite séborrhéique (*Figure 10*).

La blépharite postérieure est quant à elle une inflammation chronique de la partie conjonctivale du bord libre des paupières le plus souvent liée à des modifications structurales ou un dysfonctionnement des glandes de Meibomius (*Figure 10*).



Figure 10 : Blépharites antérieures avec inflammation cutanée palpébrale et télangiectasies.



Figure 11 : Blépharites postérieures avec inflammation conjonctivale et dysfonction des glandes de Meibomius.

Les blépharites peuvent notamment être liés à un parasite du nom de Demodex. Le *D. follicularum*, responsable des blépharites antérieures, trouve son habitat au niveau des follicules pileux des cils où il se nourrit des cellules épithéliales et glandulaires causant des dommages mécaniques directs(59,60). Cela cause une hyperplasie épithéliale et une hyperkeratinisation qui, s'ajoutant aux œufs pondus à la base des cils et au matériel non digéré qu'ils régurgitent, forment la majeure partie des dépôts cylindriques pathognomoniques de l'infestation à Demodex.(61,62) (Figure 12)

Le *D. brevis* lui se trouve plutôt lié à la blépharite postérieure et notamment à la dysfonction des glandes de Meibomius (DGM) de par sa prédisposition à se localiser au niveau de ces glandes conduisant mécaniquement au blocage de l'orifice de la glande, à son remplissage, son gonflement et son élargissement pouvant aller même jusqu'au chalazion.(60,63)



Figure 12 : Exemple d'infestation ciliaire à *D. follicularum* responsable de dépôts cylindriques de la base des cils

b) Kérato-conjonctivites

La kérato-conjonctivite est une pathologie inflammatoire non infectieuse de la cornée et de la conjonctive qui touche entre 25 et 40% des patients selon les études. Elle est souvent présente à la fin de l'adolescence avec un pic d'incidence entre 30 et 50 ans(64,65).

Elle est caractérisée par une infiltration de l'épithélium conjonctival par des éosinophiles, des mastocytes et des lymphocytes.

Elle se manifeste cliniquement par une hypertrophie des papilles conjonctivales tarsales voire une fibrose du tarse, une conjonctivite, des pertes de substance de l'épithélium cornéen à type de kératites ponctuées superficielles, voire des ulcérations conjonctivales pouvant amener à des cicatrices, une néo-vascularisation cornéenne (*Figure 13*).

Le patient se plaint souvent de prurit oculaire, d'une hyperhémie conjonctivale, d'écoulements mucoïdes filants, d'une sensation de brûlure, d'une photophobie et d'une vision floue.

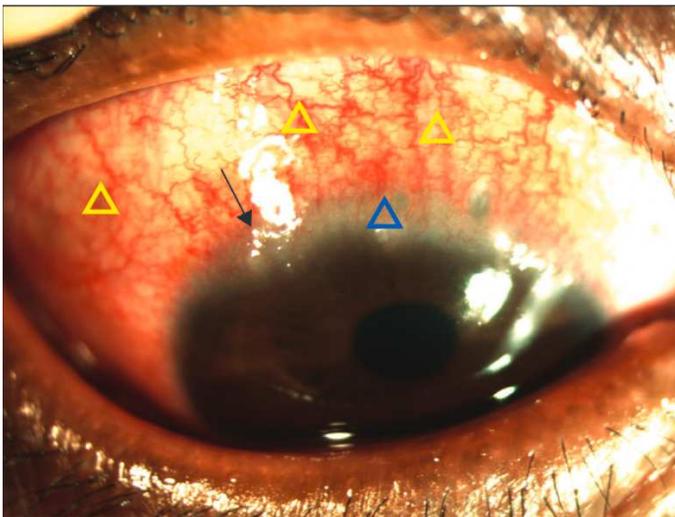


Figure 13 : Kérato-conjonctivite atopique avec inflammation conjonctivale (triangle jaune), inflammation limbique (triangle bleu) et grains de Horner-Trantas (Flèche bleue)

c) *Kératocônes*

Le kératocône est une pathologie non inflammatoire de la cornée caractérisée par un amincissement et une déformation en cône de celle-ci.

Le changement de topographie de la cornée qui en résulte est responsable d'un important astigmatisme irrégulier avec une baisse de l'acuité visuelle liée à une image floue ou une distorsion de celle-ci.

De nombreuses études ont rapporté une association positive entre kératocône et histoire de pathologie atopique (66,67). Le lien entre les deux n'est pas encore bien expliqué et probablement multifactoriel. Le frottement habituel des yeux engendré par le prurit périoculaire et l'inconfort sont probablement des éléments pouvant l'expliquer.

G. Scores de sévérité et de qualité de vie

Plusieurs scores sont utilisés en pratique courante pour évaluer la sévérité de la dermatite atopique et le ressenti de la maladie chez un patient donné.

1. SCORAD

Pour évaluer la sévérité de la maladie, un score de gravité a été mis en place par un groupe d'expert nommé European Task Force on Atopic Dermatitis.

Il s'agit de SCORAD pour SCORing Atopic Dermatitis (68) (*Annexe 2*).

Le score se cote de 0 à 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 visuelle analogique (EVA) de 0 à 10.

La formule de calcul est la suivante :

SCORAD = 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 ainsi une comparaison possible d'une consultation à l'autre tout en restant reproductible d'un médecin à l'autre. Il permet aussi d'informer le patient sur son état en temps réel et son évolution.

2. EASI

L'EASI (Eczema Area and Severity Index) est aussi un score de sévérité (*Annexe 3*).

Il est coté de 0 et 72.

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.

On additionne ensuite les scores pour les 4 régions.

Trois degrés de sévérité sont obtenus et définissent :

- Une forme légère de DA pour un score inférieur à 7 ;
- Une forme modérée de DA pour un score entre 7 et 21 ;
- Et une forme sévère de DA pour un score supérieur à 21.

3. DLQI

Pour évaluer le retentissement de la DA sur la qualité de vie du patient, le score DLQI (Dermatology Life Quality index) peut être utilisé (*Annexe 4*).

Ce questionnaire évalue, au cours de la semaine passée, l'impact de la pathologie cutanée sur les activités quotidiennes et professionnelles à l'aide de 10 questions cotées 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. Cependant le retentissement de la maladie n'est pas toujours directement corrélé à la sévérité clinique de la maladie et dépend aussi des capacités d'adaptation du patient à sa maladie.

4. OSDI

Le score OSDI (Ocular Surface Disease Index), quant à lui est un questionnaire évaluant la gravité de la sécheresse oculaire en fonction des symptômes présentés par le patient dans la semaine précédent l'évaluation (*Annexe 5*).

Le patient répond à 12 questions cotées de 0 (jamais) à 4 (tout le temps).

Il se calcule de la manière suivante :

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

Cela permet de classer la sécheresse oculaire :

- Dans la normale pour un score inférieur ou égale à 13 ;
- Sècheresse légère à modérée pour un score entre 13 et 22 ;
- Sècheresse modérée à sévère pour un score entre 24 et 50 ;
- Sècheresse sévère pour un score supérieur à 50.

Il s'agit cependant d'un score subjectif ne remplaçant pas l'examen à la lampe à fente.

H. Traitements

Comme dit précédemment, la dermatite atopique est une maladie chronique se manifestant par des poussées entrecoupées de phase de rémission et évoluant vers la guérison spontanée dans plus de la moitié des cas.

Les traitements proposés actuellement sont préventifs et symptomatiques mais ne permettent pas de guérison définitive.

La prise en charge d'un patient souffrant de dermatite atopique commence par une information claire sur sa maladie et sa chronicité fournie à lui-même et/ou à ses parents quand il est bébé ou enfant.

1. Traitements dermatologiques

a) *Traitements de fond*

Le traitement de fond repose tout d'abord sur certaines règles d'hygiène à respecter pour éviter la recrudescence de poussées : éviction des allergènes, des détergents, des irritants, du tabac(69), favoriser les vêtements en lin et en coton et éviter ceux en laine ou en matière synthétique, éviter les bains ou les douches longues et chaudes, utiliser des pains surgras ou syndet sans savon et sans parfum avec un pH neutre, se méfier des contagions herpétiques, vacciner normalement mais en dehors d'une poussée.

Il repose également sur l'application quotidienne d'émollients sans parfum et sans alcool pour lutter contre la xérose cutanée. Cela permet de lutter contre les mécanismes de la dermatite atopique, à savoir restaurer la barrière épithéliale, lui apporter des lipides et diminuer la perte transépidermique d'eau(70–72).

b) *Traitements de poussée*

Le traitement d'une poussée de dermatite atopique repose principalement sur l'utilisation de dermocorticoïdes (73) à visée anti inflammatoire, anti mitotique et immunosuppressive.

Le choix de la molécule et son niveau d'activité dépend de l'âge et de la localisation à traiter. On distingue 4 niveaux de puissance en fonction du degré de vasoconstriction de la molécule :

- Classe IV (très forte) : clobétasol propionate, bétaméthasone di propionate 0,05% (propylène glycol)
- Classe III (forte) : bétaméthasone valérate 0,1%, bétaméthasone di propionate 0,05%, hydrocortisone butyrate, diflucortone valérate
- Classe II (modérée) : desonide, fluocortolone, bétaméthasone valérate 0,05%
- Classe I (faible) : hydrocortisone

En pratique, on n'utilise pas les dermocorticoïdes de classe I dans la DA. Les dermocorticoïdes de classe II sont indiqués sur le visage, les plis et avant 2 ans, ceux de classe III sur le corps et après 2 ans et ceux de classe IV en cure courte sur les lésions lichénifiées.

On utilise les crèmes sur les lésions suintantes et les plis et les pommades sur les lésions très sèches et lichénifiées.

Pour l'application, on utilise la règle de la phalangette : la quantité déposée sur la dernière phalange de l'index correspond à 0,5gramme et permet de couvrir une surface équivalente à deux paumes de main d'un adulte. On l'applique une fois par jour jusqu'à la disparition de l'inflammation.

c) Traitements de seconde ligne

Ceux-ci sont prescrits par les dermatologues en cas de DA résistante malgré les dermocorticoïdes et les émoullients(74–77) :

- Inhibiteurs de la calcineurine topiques : tacrolimus (seul disponible en France pommade 0,03% pour les enfants de 2 à 15 ans ; pommade 0,1% pour l'adulte).
- Photothérapie : UVB à spectre étroit ou UVA + UVB (réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 8 ans, à raison de trois fois par semaine, limitée à 40 séances).
- Immunosuppresseurs systémiques : ciclosporine (AMM), méthotrexate (hors AMM).

- Biothérapies :
 - Anticorps monoclonal humain dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine IL-4 et -13 : dupilumab
 - Anticorps monoclonal humain dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine IL-13 : tralokinumab
- Inhibiteurs de JAK : baricitinib, upadacitinib, abrocitinib...

2. Traitements ophtalmologiques

a) *Blépharite*

Le traitement de fond de la blépharite repose sur les soins de paupières qui consistent en l'application de compresses imbibées d'eau chaude et la réalisation de massage doux visant à évacuer le contenu des glandes de Meibomius et à nettoyer les croûtes et débris(57).

Les exacerbations aiguës peuvent nécessiter l'application de pommades antibiotiques (érythromycine ou bacitratine à appliquer sur le bord libre de la paupière une fois par jour) ou d'inhibiteurs de calcineurine topique.

On peut aussi utiliser à court terme des corticostéroïdes topiques.

b) *Kérato-conjonctivite atopique*

Le traitement de fond repose sur l'application de compresses froides ou chaudes, l'hygiène des yeux et des paupières et l'instillation de gouttes anti histaminiques et de stabilisateurs des mastocytes.

Le traitement des poussées repose quant à lui sur l'instillation à court terme de corticostéroïdes ou d'inhibiteurs de calcineurine d'abord topiques puis généraux dans les formes réfractaires.

Ces inhibiteurs de calcineurine (tacrolimus, ciclosporine) peuvent aussi être utilisés au long court à visée d'épargne cortisonique et ne sont pas associés à une élévation de la pression intra oculaire.

3. Complications des traitements

Les effets secondaires des DC sont directement liés à leur puissance, leur fréquence d'application et leur quantité.

Cependant, si les indications sont bien posées et les modalités de prescription respectées, le risque d'effet indésirable est quasi inexistant. Le risque est plus important avec les traitements systémiques qui sont beaucoup moins souvent utilisés.

a) Complications cutanées

Sur le plan local, ces complications sont rares et ne doivent pas conduire à la corticophobie. On notera l'atrophie cutanée épidermique (épiderme fragile et fin) et dermique (retard de cicatrisation), les dermatites rosacéiformes du visage (induction d'acné, induction ou aggravation d'une rosacée), l'hypopigmentation, les infections cutanées (herpès, infections bactériennes), hypertrichose.

b) Complications systémiques et ophtalmologiques

Elles sont évoquées mais très rares en réalité : cataracte, glaucome par l'hypertonie cortico-induite, hyperglycémie, hypertension, syndrome de Cushing, insuffisance hypothalamo- hypophysaire...

Enfin, le dupilumab apparaît comme donnant des conjonctivites d'intensité légère à modérée.

II. Objectifs

Dans ce contexte, l'objectif principal de notre étude est d'étudier la fréquence, sévérité et traitements des atteintes oculaires et palpébrales combinées chez l'adulte atteint de dermatite atopique modérée à sévère ainsi que d'évaluer la qualité de vie à l'aide du score OSDI.

Nous évoquerons également la relation avec allergènes de contact et pneumallergènes.

III. Matériel et méthode

A. But de l'étude PAUPIAD

La prise en compte des facteurs déclenchant les poussées, aggravant ou entretenant les lésions est essentielle dans la prise en charge de l'atteinte palpébrale de la DA.

Cependant, il existe peu de données sur la fréquence réelle de la sensibilisation aux allergènes de contact courants et aux aéro-allergènes dans cette atteinte particulière spécifiquement au cours de la DA. Une meilleure connaissance des facteurs déclenchants, aggravants ou associés dans l'atteinte palpébrale, dont peuvent faire partie les allergènes aéroportés ou les haptènes de contact, pourrait permettre une meilleure approche diagnostique et thérapeutique des patients atteints d'une localisation palpébrale au cours de la DA chez l'adulte.

De fait, il n'existe pas d'étude prospective évaluant la fréquence de l'atteinte palpébrale au cours de la DA de l'adulte et la proportion de sensibilisation aux allergènes courants spécifiquement dans cette population.

B. Plan expérimental PAUPIAD

Il s'agit d'une étude transversale, avec recueil prospectif, multicentrique régionale au sein de la population hospitalière dermatologique des CHRU de Lille et de Rouen et des cabinets libéraux de dermatologie et d'allergologie de Lille et de Rouen.

Tous les patients adultes consultant pour une DA se verront proposer l'inclusion dans l'étude PAUPIAD, consécutivement au décours de leur prise en charge dans le service de dermatologie des CHRU de Lille et Rouen (consultations thématiques, hospitalisation de jour et hospitalisation conventionnelle) ou de leur consultation auprès d'un médecin allergologue ou dermatologue libéral participant à l'étude, s'il répond aux critères d'inclusion et d'exclusion définis pour l'étude. Cette inclusion sera proposée lors de la visite n°1.

Si le patient accepte de participer à l'étude, et qu'il présente une atteinte palpébrale, il sera reçu en consultation pour un total de 4 autres visites (3 visites pour l'exploration allergologique, 1 visite en ophtalmologie) au sein des services de dermatologie et d'ophtalmologie du CHRU de Lille ou Rouen selon sa localisation géographique.

Les tests cutanés allergologiques prévus seront réalisés à l'occasion d'une consultation dédiée et suivis d'une lecture à 48h et 72h.

En parallèle, le patient sera reçu en consultation d'ophtalmologie au sein des services d'ophtalmologie des 2 centres investigateurs universitaires.

Si le patient accepte de participer à l'étude mais qu'il ne présente pas d'atteinte palpébrale, il n'aura effectué que la visite n°1 de l'étude, mais ne sera pas convoqué pour les 4 autres visites d'allergologie et d'ophtalmologie au CHU dans le cadre de l'étude.

Seul le CRF de la première visite sera collecté. En revanche, ces investigations pourront toujours lui être proposées hors du cadre de l'étude, si le clinicien l'estime nécessaire en regard d'autres arguments cliniques.

Notre travail de thèse a concerné uniquement le CHRU de Lille.

C. Critères d'inclusion et d'exclusion

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion de l'étude PAUPIAD sont :

- Homme ou femme
- Âgé(e)s de plus de 18 ans
- Atteints de DA modérée à sévère selon les critères de Hanifin et Rakja revus et simplifiés par la UK Working Party
- Patient ayant donné son consentement oral
- Patient assuré social

2. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion de l'étude PAUPIAD sont :

- Antécédents médicaux : asthme sévère non contrôlé
- Raisons administratives : absence de couverture par le régime de sécurité sociale, patients inclus dans un essai clinique, patients sous tutelle ou curatelle
- Patients mineurs, femmes enceintes ou allaitantes

3. Critères pouvant amener à décaler la réalisation des tests

- Traitements en cours : prise d'antihistaminiques au moment des tests et 5 jours avant les tests ; application de corticoïdes topiques ou d'inhibiteurs de la calcineurine topique en zone testée au moment des tests et une semaine avant les tests ; corticothérapie systémique au moment des tests et 1 mois avant les tests.
- Caractéristiques cliniques, biologiques : sévérité locale (dos) actuelle de la DA empêchant la réalisation des patch-tests ou poussée dans la zone testée 15 jours avant les tests.

4. Critères d'arrêt de participation à l'étude et fin anticipée

- Décès du patient
- Perdu de vue
- Décision du praticien
- Décision du patient
- Retrait du consentement

Ces patients ne seront pas remplacés, et bénéficieront du suivi dermatologique habituel.

D. Déroulement de la recherche

1. Faisabilité et expérience des équipes

Les patients inclus seront suivis au sein d'un des deux centres hospitaliers français participant à l'étude par des dermatologues, ophtalmologues et des médecins allergologues hospitaliers ou libéraux (pour les dermatologues et allergologues) ayant l'expertise de la prise en charge des patients atteints de DA et de l'exploration allergologique. Nous précisons que ce travail de thèse prend en compte uniquement le centre hospitalier régional de Lille.

Le choix des centres participants et des médecins libéraux est fait sur la base d'une participation volontaire et non rémunérée. Les médecins investigateurs des centres hospitaliers universitaires sont des membres actifs du Groupe Dermato-Allergologie (DAG) de la Société Française de Dermatologie (SFD), spécialisés dans l'exploration des allergies de contact, et participent chaque année activement au congrès du GERDA (Groupe d'Étude et de Recherche en Dermato-Allergologie) ainsi qu'au congrès annuel de la société française d'allergologie. Les praticiens membres du DAG possèdent les compétences et l'expertise nécessaire à la réalisation et au suivi de l'ensemble des tests allergologiques.

Aucun matériel spécifique n'est nécessaire pour cette étude descriptive en dehors du matériel nécessaire pour la réalisation de la BSE.

Les questionnaires utilisés sont validés dans la littérature et sont habituellement réalisés dans les centres participants, dans le cadre de la recherche, du suivi de l'efficacité des traitements, et de l'évaluation du retentissement de la DA.

Compte tenu du nombre de patients attendus et de leur recrutement sur l'ensemble du département du Nord, du Pas de Calais et de l'agglomération de Rouen, il est prévu une délégation de tâches entre les centres investigateurs référents et les dermatologues libéraux et allergologues libéraux du même secteur géographique. Les dermatologues libéraux et allergologues libéraux sont considérés comme des co-investigateurs, rattachés à l'investigateur principal du CHRU dont ils dépendent.

2. Déroulement de la recherche

a) Sélection / recrutement des patients

Chaque médecin investigateur et co-investigateur participant à l'étude pourra proposer de façon consécutive pendant la période de recrutement l'inclusion de tous les patients éligibles présentant une DA.

Le médecin participant disposera d'une période maximale de 12 mois pour le recrutement des patients.

L'étude prévoit 5 visites avec recueil de données, dont une visite d'inclusion (visite de sélection, recueil oral de non opposition, remplissage du CRF), une visite pour la pose des patch-tests et réalisation des prick tests, deux visites de lecture de test (à 24h et 72h) et une visite en ophtalmologie.

La période de ces visites correspond au suivi réalisé classiquement en pratique courante pour ces patients bénéficiant des tests allergologiques standards.

L'éligibilité du patient sera vérifiée à l'occasion de la première visite. Il s'agira d'une consultation effectuée dans le cadre du suivi habituel du patient, nouveau ou connu, soit dans le cadre des consultations de dermatologie et d'allergologie des médecins investigateurs de l'étude au sein des CHRU et cabinets libéraux participants. L'étude pourra également être proposée aux patients hospitalisés dans les secteurs d'hospitalisation conventionnelle ou en hôpital de jour.

b) Information et consentement

Les patients auront une information complète orale et écrite précisant le déroulement de l'essai. Une lettre d'information devra être remise au sujet par l'investigateur, le co-investigateur ou le médecin qui le représente avant son inclusion dans l'étude.

La réalisation des tests allergologiques et la consultation ophtalmologique ne seront en aucun cas conditionnées à la participation à l'étude et pourront être proposés par le médecin investigateur hors protocole.

Un consentement oral de non-opposition sera recueilli et consigné dans le CRF et le dossier du patient.

La lettre d'information et le formulaire de consentement seront établis en 2 dont un exemplaire sera remis au sujet ; un exemplaire sera conservé par l'investigateur.

c) Visite n°1 = Visite d'inclusion

Il s'agit de la première visite au cours de laquelle le médecin investigateur et co-investigateur proposent l'inclusion dans l'étude en fonction du statut clinique du patient et des critères d'inclusion/exclusion.

L'ensemble des données seront recueillies dans un CRF imprimé et sera transmis à l'investigateur du centre coordonnateur pour traitement des données.

Données collectées à l'inclusion, correspondant aux données recueillies usuellement dans le cadre du soin :

- Age
- Sexe
- Lieu de vie
- Profession
- Scores cliniques à l'inclusion : SCORAD, DLQI
- Présence ou non d'une atteinte palpébrale

Données spécifiques à l'étude :

- Consentement oral de participation à l'étude
- Description précise de l'atteinte palpébrale (aigue ou chronique : présence de vésicules, suintement, prurit, xérose, lichénification, érythème...)

A l'issue de cette première visite, les patients présentant une atteinte palpébrale recevront des explications concernant la suite de l'étude, à savoir qu'ils seront convoqués au CHRU de Lille ou de Rouen pour 4 visites supplémentaires,

afin de réaliser des tests allergologiques (V2), leur lecture (V3 et V4) et une consultation d'ophtalmologie (V5). Une note d'information leur sera remise.

En revanche, pour les patients ne présentant pas d'atteinte palpébrale, leur participation à l'étude sera limitée à cette seule visite n°1, et seul un recueil numérique des données sera effectué. Il n'y aura pas de convocation au CHRU. Une note d'information adaptée leur sera remise également, différente de la note d'information remise aux patients présentant une atteinte palpébrale.

d) Visite n°2 = Consultation de dermato-allergologie et réalisation des tests allergologiques

Cette visite se déroulera dans les CHRU investigateurs selon la situation géographique du patient. L'ensemble des données seront recueillies dans un CRF imprimé qui sera transmis à l'investigateur du centre coordonnateur pour traitement des données.

Données collectées à la visite n°2 :

- Antécédents personnels d'atopie :
 - Rhinoconjonctivite saisonnière, per annuelle : graminées, bétalacées, herbacées, acariens, chat, chien, moisissures
 - Asthme allergique : graminées, bétalacées, herbacées, acariens, chat, chien, moisissures
 - Eczéma atopique
 - Eczéma de contact au sein des patients atteints de DA : nickel, fragrance mix, lanoline, émollient, chrome, baume du pérou
 - Allergie alimentaire : œuf, lait, arachide, autres fruits à coque, blé et céréales
 - Allergie médicamenteuse
 - Tests cutanés allergologiques réalisés auparavant : pricks tests, IDR
 - Tests biologiques allergologiques réalisés auparavant
 - Traitements en cours ou passés de désensibilisation aux pollens de graminées, bouleaux, acariens

- Antécédents familiaux d'atopie au 1^{er} degré (père, mère, frère, sœur, enfant)
- Ancienneté de la DA
- Mode d'évolutivité de la DA (depuis l'enfance sans rémission, depuis l'enfance avec rémission, depuis l'âge adulte)
- Traitements de la DA déjà testés et actuellement en cours (soins locaux, ciclosporine, méthotrexate, dupilumab)

Sur le plan pratique seront réalisés au moment de la visite n°2 conformément aux pratiques habituelles :

- Pricks test

Il s'agit du protocole habituel de réalisation des tests allergologiques en soins courants.

Ils seront effectués à l'aide d'extraits purifiés de pneumallergènes. Le patient, assis, positionnera son avant-bras en supination, reposant sur une table afin d'obtenir une position confortable.

Des repères au marqueur dermatographique seront réalisés tous les 2cm sur l'avant-bras du patient au préalable, après désinfection à l'alcool. Une goutte de chaque allergène est déposée en regard du repère, puis le produit est pénétré dans l'épiderme au moyen d'une petite lancette stérile à usage unique avec un léger mouvement de rotation dans la peau d'une profondeur d'environ 1mm.

Une lancette différente est utilisée pour chaque allergène afin d'éviter les contaminations. Cette méthode ne doit pas occasionner de saignement.

Pour faciliter l'interprétation, un témoin positif (histamine) et un témoin négatif (sérum physiologique stérile) seront utilisés.

La lecture du test s'effectue à 20 minutes, après avoir essuyé les gouttes de produit restantes à l'aide d'une compresse. La réaction sera considérée comme positive si on note l'apparition d'une papule de diamètre >3mm.

- Patch-tests

Il s'agit du protocole habituel de réalisation des tests allergologiques en soins courants.

Nous utiliserons systématiquement la BSE comportant de façon standardisée et validée les 45 allergènes les plus fréquents ainsi que les éventuels produits rapportés par le patient, et qu'il pense être en cause dans sa symptomatologie, en fonction de leur caractère irritant et de leur pertinence qui sera jugée par le dermatologue.

En fonction des allergènes ciblés lors de l'interrogatoire, le dermatologue aura la possibilité d'adapter les patch-tests, par exemple l'ajout de batteries spécialisées qu'il jugera pertinentes.

La préparation et la pose des patch-tests s'effectuent par une infirmière dédiée ayant l'expérience de cette tâche. Les allergènes de la BSE sont préparés en amont, déjà dilués aux concentrations requises selon les recommandations et contenus dans des seringues conservées au réfrigérateur (4°) et protégées de la lumière.

Les produits rapportés par le patient seront dilués par l'infirmière, dans le véhicule (vaseline ou eau) et aux concentrations prescrites par le dermatologue, après s'être assuré d'un pH compris entre 4 et 9. Une petite quantité (20mg pour la vaseline, 15µL pour les liquides) d'allergène est ensuite déposée dans des chambres individuelles sur une plaque préformée.

La plaque est ensuite posée dans le dos du patient et maintenue à l'aide d'un adhésif, en occlusion. Chaque chambre sera numérotée en commençant par celle en haut à gauche, et nous reporterons sur une feuille la correspondance entre les numéros et les allergènes afin de faciliter l'interprétation.

Les patients seront reçus à nouveau dans les CHRU investigateurs à 48h (visite n°3) et à 72h (visite n°4) pour procéder à la lecture des tests, par le praticien ayant pratiqué la pose des patch-tests.

e) *Visite n°3 = Visite de suivi (lecture du test allergologique)*

La visite n°3 correspond à la première lecture à 48h de la pose des patch-tests. Le retrait des patch-tests s'effectue en 5 minutes, puis une première lecture est réalisée 20 minutes après ce retrait pour éviter les faux positifs.

Un test est considéré comme positif s'il reproduit la réaction d'eczéma de contact en présence de l'allergène.

Les résultats des tests seront analysés conformément aux recommandations et aux critères du score International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) :

- +/- avec un test douteux se résumant à un érythème simple
- + : positif faible avec érythème et œdème
- ++ : fortement positif avec érythème, œdème et vésicules bien visibles
- +++ : réaction violemment positive avec érythème, œdème et vésicules coalescentes ou bulle



+ positif faible



++ positif fort



+++ positif très fort

f) Visite n°4 = Visite de suivi (lecture retardée du test allergologique)

Cette visite correspond à la seconde lecture des patch-tests à 72h de leur pose par le dermato-allergologue, selon les modalités identiques par rapport à la visite n°3.

g) Visite n°5 : Consultation d'ophtalmologie

- Questionnaire de qualité de vie ophtalmologique de 12 questions, le score OSDI

Ce score recherche les différents symptômes ressentis par le patient au cours de la semaine précédant la consultation :

- Sensibilité des yeux à la lumière
- Sensation de sable dans les yeux
- Douleur ou irritation au niveau des yeux
- Vision trouble
- Mauvaise vision
- Gene à la lecture
- Gene à la conduite de nuit
- Gene à l'utilisation d'un ordinateur ou distributeur automatique de billets
- Gene pour regarder la télévision

- Sensation désagréable quand il y avait du vent
- Sensation désagréable dans un endroit peu humide (air très sec)
- Sensation désagréable dans un endroit climatisé

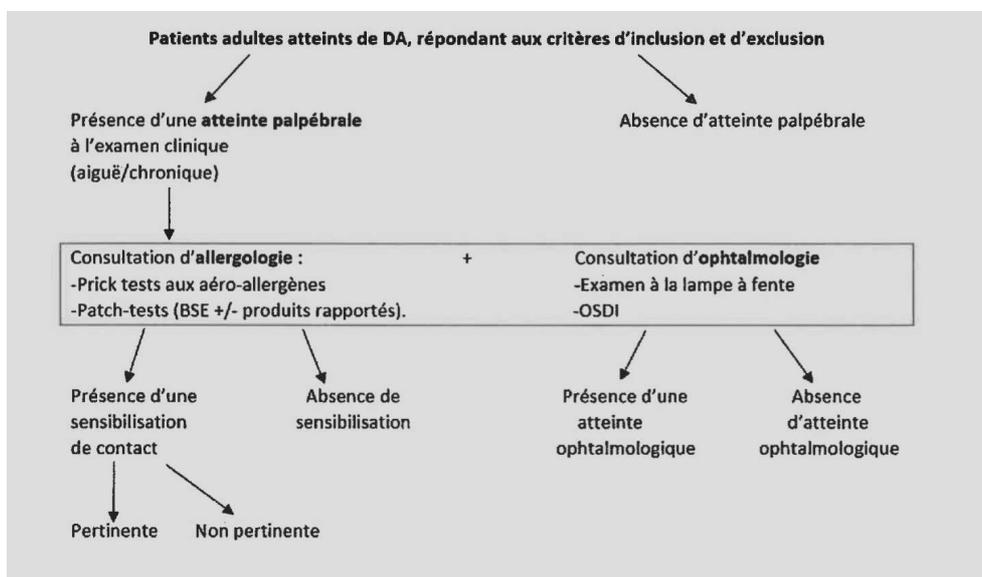
Ces symptômes sont cotés de 4 (tout le temps) à 0 jamais.

- Antécédents oculaires des patients :
épisodes antérieurs de blépharite, conjonctivite et kérato-conjonctivite
- Traitements locaux ophtalmologiques éventuels employés.

L'examen ophtalmologique aura pour but de décrire l'atteinte palpébrale et oculaire. Les aspects retrouvés à cet examen seront cotés de 0 à 2 selon leur sévérité, de manière distincte pour chaque œil.

Le plan cutané palpébral sera ainsi coté de 0 (peau saine), 1 (léger érythème), ou 2 (érythème majeur).

L'examineur recherchera particulièrement la présence d'une blépharite antérieure : 0 (bord libre antérieur sain), 1 (quelques squames) ou 2 (nombreuses squames), et/ou d'une blépharite postérieure : 0 (bord antérieur sain), 1 (télangiectasies) ou 2 (télangiectasies et dysfonctionnement des glandes de Meibomius). Une fiche standardisée illustrée de photographies d'exemple sera remise aux examinateurs afin d'homogénéiser les résultats.



E. Méthodologie du travail de thèse

Les variables qualitatives ont été résumées sous la forme de l'effectif et proportion. Les variables quantitatives l'ont été via la médiane et l'espace interquartile.

Les valeurs manquantes ont été considérées comme des valeurs négatives pour les antécédents de pathologies associées, à savoir *blépharite*, *conjonctivite*, *kérato-conjonctivite*. Pour toutes les autres variables, les valeurs manquantes n'ont pas été imputées et l'effectif concerné a été précisé de façon systématique dans les tables.

Le score OSDI a été calculé en prenant le score total obtenu multiplié par 25 et en le divisant par le nombre de questions répondues.

Les valeurs suivantes ont été retenues afin de qualifier certains résultats quantitatifs comme anormaux :

- BUT < 10
- Schirmer < 10 secondes
- PIO \geq 21 mmHg

Afin de résumer les variables intéressant les deux yeux, la mesure la plus défavorable des deux yeux a été retenue (ex : PIO la plus élevée des deux yeux).

L'étude des facteurs associés à l'atteinte ophtalmologique et dermatologique a fait l'objet de régressions logistiques simples. L'étude des facteurs associés au nombre d'atteintes dermatologiques et ophtalmologiques a fait l'objet de régressions linéaires simples. Le risque alpha a été fixé à 5%.

1. Recherche de corrélation entre la présence d'un ATCD atopique familial et/ou personnel et atteinte dermatologique palpébrale et/ou ophtalmologique de la DA

Les variables ont été créées de la façon suivante :

- ATCD atopique familial :

Au moins un signe parmi rhinoconjonctivite, dermatite atopique, asthme, allergie alimentaire, allergie médicamenteuse (oui/non).

Cette variable a également été explorée sous la forme de «nombre d'ATCD».

- ATCD atopique personnel :

Nombre de signes parmi rhinoconjonctivite saisonnière ou per annuelle, asthme allergique, eczéma de contact, allergie alimentaire, allergie médicamenteuse.

Tous les sujets présentant au moins l'un de ces signes, seul le nombre de signes a été exploré.

- Atteinte ophtalmologique :

Au moins un signe parmi blépharite antérieure, blépharite postérieure, inflammation conjonctivale inférieure, papilles conjonctivales inférieures, follicules conjonctivaux inférieurs, fibrose conjonctivale inférieure, inflammation conjonctivale supérieure, papilles conjonctivales supérieures, follicules conjonctivaux supérieurs, fibrose conjonctivale supérieure.

Un signe était considéré comme présent si la valeur renseignée était de 2 ou plus. Cette variable a également été explorée sous la forme de « nombre d'atteintes ophtalmologiques ».

- Atteinte dermatologique des paupières :

Nombre de signes parmi vésicules, suintement, prurit, xérose, lichénification, érythème, œdème, excoriation, atteinte représentant >50%.

Tous les sujets présentant au moins l'un de ces signes, seul le nombre de signes a été exploré.

2. Recherche d'une corrélation entre différentes caractéristiques à la Baseline (l'âge, le sexe et le lieu de vie (rural vs urbain)) et la présence ou non d'atteinte dermatologique des paupières/ophtalmologique

L'exploration a été réalisée pour :

- l'atteinte dermatologique oui/non,
- le nombre d'atteintes dermatologiques,
- l'atteinte ophtalmologique oui/non,
- et le nombre d'atteintes ophtalmologiques.

Pour cette question l'atteinte dermatologique a été définie comme la présence d'au moins l'un de ces 4 éléments : vésicules, suintement, érythème, lichénification.

3. Recherche d'une corrélation entre OSDI (donc qualité de vie) et intensité de l'atteinte ophtalmologique de la dermatite atopique

L'association entre le score OSDI et le nombre d'atteintes ophtalmologiques a été représentée à l'aide d'une droite de régression ainsi que des boîtes à moustaches.

Les analyses, tables et figures ont été réalisées via le logiciel R.

IV. Résultats

A. Statistiques descriptives

1. Suivi et recueil

Nous avons analysé les données de 53 patients et 106 yeux.

Le délai entre le premier et le dernier inclus est de 848 jours, soit 27,9 mois, soit 2,3 ans.

2. Caractéristiques de la population

Caractéristiques	N = 53¹
Age	29 (22 - 42)
Sexe	
Femme	28 (53%)
Homme	25 (47%)
Lieu de vie	
Rural	7 (14%)
Urbain	43 (86%)
Manquant	3
Age de début de la DA	
Avant 2 ans	24 (63%)
2-12 ans	6 (16%)
13-18 ans	5 (13%)
19-40 ans	3 (7,9%)
Manquant	15

Caractéristiques	N = 53¹
Localisation de la DA (plusieurs possibles)	
Diffuse	20 (53%)
Tête et cou	25 (66%)
Plis de flexion	23 (61%)
Mamelons	2 (5,3%)
Palmoplantaire	10 (26%)
Scalp	10 (26%)
Ongles	0 (0%)
Conduit auditif externe	2 (5,3%)
Atteinte génitale	3 (8,1%)
Autre	3 (7,9%)
Manquant	15
Mode d'évolution	
Aigue	1 (2,0%)
Chronique	49 (98%)
Manquant	3

¹Médiane (EI); n (%)

Les patients inclus étaient 53% de femmes (N = 28) avec un âge moyen de 33 ans et médian de 29 ans (22-42).

86% de la population étudiée vivait en milieu urbain.

B. Dermatite atopique

1. Caractéristiques de la DA

La DA s'est déclarée dans l'enfance et plus précisément avant l'âge de 2 ans dans 63% des cas (N = 24).

L'évolution de la DA s'effectuait sur un mode chronique pour 98% des inclus.

Les localisations principales de la DA étaient :

- La tête et le cou dans 66% (N=25)
- Les plis de flexion dans 61% (N=23)
- Localisation diffuse dans 53% (N=20)
- Palmoplantaire dans 26% (N=10)
- Scalp dans 26% (N=10)

En revanche, aucun patient n'avait de DA de localisation onguulaire.

2. Traitements de la DA

Caractéristiques	N = 53¹
Traitements systémiques de la DA	18 (37%)
Manquant	4
Dont (plusieurs possibles)	
adtralza	1 (5,9%)
dupilumab	11 (65%)
lebrikizumab	1 (5,9%)
methotrexate	1 (5,9%)
olumiant	1 (5,9%)
takrozem	1 (5,9%)

Caractéristiques	N = 53¹
upadacitinib	1 (5,9%)
Manquant	1
Traitements déjà testés (plusieurs possibles)	
Dermocorticoïdes	36 (97%)
Inhibiteurs de calcineurine topiques	21 (57%)
Ciclosporine	13 (35%)
Méthotrexate	5 (14%)
Dupilumab	9 (24%)
Manquant	16
Traitements en cours (plusieurs possibles)	
Aucun	4 (11%)
Dermocorticoïdes	31 (82%)
Inhibiteurs de calcineurine topiques	19 (50%)
Ciclosporine	1 (2,6%)
Méthotrexate	1 (2,6%)
Dupilumab	8 (21%)
Manquant	15
¹ n (%)	

Un traitement systémique de la DA était retrouvé chez 18 patients soit 37%.
Le traitement en question était le dupilumab dans plus de la moitié des cas (65%).

Les traitements déjà testés par les patients ont également été recueillis. Les dermocorticoïdes avaient déjà été appliqués pour 97% des patients.

21 patients (57%) s'étaient vus prescrire des inhibiteurs de calcineurine topiques.

La ciclosporine, le méthotrexate ainsi que le dupilumab avaient été essayés dans des proportions moindres, à savoir respectivement pour 35%, 14% et 24% des patients.

Concernant les traitements en cours au moment de l'inclusion des sujets, il a été relevé une utilisation des dermocorticoïdes pour 31 patients (82%), et des inhibiteurs de calcineurine topiques pour la moitié des patients. De façon plus minoritaire, 8 patients (21%) étaient sous dupilumab, 1 sous méthotrexate et 1 sous ciclosporine.

3. Atteinte palpébrale de la DA

Caractéristiques	N = 53¹
Présence de vésicules	1 (2,0%)
Manquant	3
Suintement	4 (8,0%)
Manquant	3
Prurit	38 (76%)
Manquant	3
Xérose	46 (92%)
Manquant	3
Lichénification	30 (60%)
Manquant	3
Érythème	39 (78%)
Manquant	3
Œdème	30 (60%)

Caractéristiques	N = 53¹
Manquant	3
Excoriation	10 (20%)
Manquant	3
Autre	0 (0%)
Manquant	3
Atteinte palpébrale > 50%	46 (92%)
Manquant	3

¹n (%)

46 patients (92%) présentaient une atteinte palpébrale de la DA représentant plus de 50% de la surface totale palpébrale.

La xérose palpébrale était un signe retrouvé également pour 46 patients.

Uniquement 1 patient présentait des vésicules au niveau palpébral.

Un érythème, un prurit et un œdème avaient été notés respectivement dans 78%, 76% et 60% des cas. La présence d'excoriations se retrouvait pour 10 patients soit 20%.

30 patients (60%) étaient touchés par la lichénification.

4. Antécédents personnels d'atopie

Caractéristiques	N = 53¹
Rhinoconjonctivite saisonnière ou per annuelle (plusieurs possibles)	
Pas d'allergène	10 (27%)
Graminées	14 (38%)
Bétulacées	3 (8,1%)
Herbacées	2 (5,4%)
Acariens	17 (46%)
Chats	13 (35%)
Chiens	11 (30%)
Moisissures	4 (11%)
Manquant	16
Asthme allergique (plusieurs possibles)	
Pas d'allergène	6 (16%)
Graminées	13 (35%)
Bétulacées	4 (11%)
Herbacées	0 (0%)
Acariens	13 (35%)
Chats	13 (35%)
Chiens	7 (19%)
Moisissures	3 (8,1%)
Manquant	16

Caractéristiques	N = 53¹
Eczéma de contact (plusieurs possibles)	
Nickel	5 (14%)
Fragrance mixte	2 (5,4%)
Lanoline	0 (0%)
Émollient	0 (0%)
Chrome	1 (2,8%)
Baume du Pérou	0 (0%)
Manquant	16
Allergies alimentaires (plusieurs possibles)	
Pas d'allergène	23 (62%)
Œuf	4 (11%)
Lait	3 (8,1%)
Arachide	2 (5,4%)
Autres fruits à coque	7 (19%)
Blé et céréales	0 (0%)
Manquant	16
Autres allergies alimentaires	
Kiwi	3
Noisette	1
Pêche, cerise, pomme	1
Saumon	1

Caractéristiques	N = 53¹
Allergies médicamenteuses	5 (14%)
Manquant	16
Dont	
AINS	1 (25%)
Augmentin	1 (25%)
Penicilline	1 (25%)
Pyostacine	1 (25%)
Manquant	1
Tests cutanés	23 (62%)
Manquant	16
Dont	
Patch	1 (7,1%)
Prick	13 (93%)
Manquant	9
Tests biologiques	7 (19%)
Manquant	16
Dont (plusieurs possibles)	
IgE banane	1 (33%)
IgE noisettes	1 (33%)
IgE pollens de graminées	2 (66%)
Manquant	4
Désensibilisation	16 (43%)
Manquant	16

Caractéristiques	N = 53¹
Dont (plusieurs possibles)	
Acariens	11 (79%)
Chats	3 (21%)
Chiens	3 (21%)
Pollen	5 (36%)
Manquant	2
¹ n (%)	

Nous avons étudié la proportion de sujets avec ATCD personnel d'atopie ainsi que la proportion de sujets ayant réalisé des tests cutanés, biologiques, des désensibilisations.

La rhinoconjonctivite saisonnière ou per annuelle a été le premier antécédent personnel d'atopie étudié. Près de la moitié des patients (46%) avaient une rhinoconjonctivite aux acariens.

13 patients (35%) présentaient un asthme allergique aux acariens. Nous retrouvons les mêmes proportions pour l'asthme allergique aux graminées ainsi qu'aux chats.

Les allergies alimentaires n'étaient pas présentes pour 23 patients (62%).

Nous avons questionné les patients concernant la réalisation antérieure de tests cutanés. 13 patients (93%) des patients avaient bénéficié de la réalisation de prick tests, seul 1 patient pour les patch tests.

Une désensibilisation avait été faite pour 16 patients (43%). Cette désensibilisation concernait les acariens dans près de 80%.

5. Antécédents familiaux d'atopie au premier degré

Caractéristiques	N = 53¹
Rhinoconjonctivite	12 (32%)
Manquant	16
Dermatite atopique	15 (41%)
Manquant	16
Asthme	15 (41%)
Manquant	16
Allergies alimentaires	7 (19%)
Manquant	16
Allergies médicamenteuses	4 (11%)
Manquant	16
Au moins 1 antécédent	27 (73%)
Manquant	16

¹n (%)

Les antécédents familiaux d'atopie ont été recherchés chez les apparentés au premier degré, à savoir père, mère, frère, sœur.

73% des patients inclus avaient au moins un des 5 antécédents étudiés.

La dermatite atopique ainsi que l'asthme constituaient les antécédents les plus fréquents avec un pourcentage de 41%.

La présence d'un antécédent familial d'allergie médicamenteuse était le critère le moins important (11%), suivi de l'allergie alimentaire (19%) et enfin la rhinoconjonctivite (32%).

6. Prick tests

Caractéristiques	N = 25¹
Témoin	25 (100%)
Dermatophagoïdes pténomysinnus	20 (80%)
Dermatophagoïdes farinae	14 (56%)
Phléoles des prés	17 (68%)
Bétulacées	7 (28%)
Oléacées	6 (24%)
Cupressacées	2 (8,0%)
Chiens	13 (52%)
Chats	15 (60%)
Altenaria	7 (28%)
Aspergillus	2 (8,0%)

¹n (%)

25 sujets (47%) avaient au moins 1 prick test positif.

Le dermatophagoïde pténomysinnus était le pneumallergène le plus fréquemment positif (80%) dans les prick tests, suivi en deuxième position par les phléoles des prés (68%).

Viennent ensuite dans l'ordre :

- poils de chat avec 60%
- dermatophagoïde farinae avec 56%
- chiens avec 52%

7. Patch tests

Caractéristiques	N = 13 ¹
Numéro 5	1 (7,7%)
Numéro 15	2 (15%)
Numéro 17	1 (7,7%)
Numéro 20	3 (23%)
Numéro 26	1 (7,7%)
Numéro 34	1 (7,7%)
Numéro 36	4 (31%)
Numéro 37	1 (7,7%)
Numéro 38	2 (15%)
Numéro 39	2 (15%)
Numéro 41	1 (7,7%)
Numéro 43	4 (31%)

¹n (%)

13 sujets (25%) avaient au moins 1 patch test positif.

Les 3 allergènes de contact majoritairement positifs étaient :

- numéro 36 lauryl polyglucose pour 4 patients, soit 31%

Il s'agit d'un agent nettoyant ou un « surfactant » dérivé de l'huile de coco. Il est également utilisé dans des produits comme les shampooings pour bébés et les nettoyants.

- numéro 43 decyl glucoside pour 4 patients, soit 31%

Il s'agit d'un ingrédient naturel dérivé de plantes et de fruits, principalement de la noix de coco. Il est utilisé en cosmétique.

- numéro 20 sulfate de nickel pour 3 patients, soit 23%

8. Antécédents de pathologies ophtalmologiques associées

Caractéristiques	N = 53¹
Antécédent de blépharite	24 (45%)
Blépharite toujours présente	22 (42%)
Traitement associé à la blépharite	14 (26%)
Antécédent de conjonctivite	13 (25%)
Conjonctivite toujours présente	10 (19%)
Traitement associé à la conjonctivite	8 (15%)
Antécédent de kératoconjonctivite	6 (11%)
Kératoconjonctivite toujours présente	5 (9,4%)
Traitement associé à la kératoconjonctivite	4 (7,5%)

¹n (%)

24 patients (45%) avaient déjà eu une blépharite et elle était toujours présente au moment de la visite 5 dans 42 % des cas.

Cette blépharite était alors traitée pour 14 patients.

Pour la conjonctivite, l'antécédent était noté chez un quart des patients.

Des signes de conjonctivite active au moment de l'examen étaient retrouvés dans près de 20 %. Un traitement était associé pour 8 patients, soit dans 15%.

Concernant la kératoconjonctivite, elle était présente chez 5 patients (9,4%) et 4 patients bénéficiaient d'un traitement.

Un épisode passé était relaté dans 11% des cas, soit pour 6 patients.

9. Antécédents de traitements ophtalmologiques

Caractéristiques	N = 53¹
Antécédent de larmes artificielles	17 (32%)
Larmes artificielles toujours présentes	16 (30%)
Antécédent de collyres antibiotiques	1 (1,9%)
Collyres antibiotiques toujours présents	0 (0%)
Antécédent de doxycycline per or	2 (3,8%)
Doxycycline per or toujours présente	2 (3,8%)
Antécédent de corticoïdes locaux	10 (19%)
Corticoïdes locaux toujours présents	7 (13%)
Antécédent d'immunosuppresseurs	11 (21%)
Immunosuppresseurs toujours présents	10 (19%)
Antécédent de sérum autologue	0 (0%)
Sérum autologue toujours présent	0 (0%)
Antécédent de soins de paupières	12 (23%)
Soins de paupières toujours présents	12 (23%)
Antécédent d'autres soins locaux ophtalmologiques	2 (3,8%)
Autres soins locaux ophtalmologiques toujours présents	1 (1,9%)

¹n (%)

Les larmes artificielles avaient été instillées chez 17 patients (32%) dans le passé et 30% de patients en utilisaient activement au moment de la visite 5. Un quart des patients avaient réalisé des soins de paupières et le faisaient toujours.

2 patients s'étaient vus prescrire de la doxycycline de façon antérieure et ce traitement était noté chez 2 patients de façon active.

L'antécédent utilisation de corticoïdes locaux représentait 19% soit 10 patients. 7 patients utilisaient toujours ce traitement.

Nous avons noté des proportions similaires concernant l'antécédent d'utilisation d'immunosuppresseurs locaux et l'usage au moment de la visite d'ophtalmologie.

Presque aucun des patients n'avait été traité par collyres antibiotiques de façon antérieure. Aucun patient n'était sous collyre antibiotique au moment de la visite 5.

Aucun patient n'avait bénéficié de sérum autologue.

10. Étude des atteintes ophtalmologiques

Caractéristiques	N = 53¹
Atteinte palpébrale - blépharite antérieure	
0 – bord libre antérieur sain	30 (58%)
1 – quelques squames	20 (38%)
2 – nombreuses squames	2 (3,8%)
Manquant	1
Atteinte palpébrale - blépharite postérieure	
0 – bord antérieur sain	8 (15%)
1 – télangiectasies	29 (56%)
2 – télangiectasies et DGM	15 (29%)
Manquant	1
Atteinte palpébrale - cutanée	
0 – peau saine	22 (42%)
1 – léger érythème	25 (48%)

Caractéristiques	N = 53¹
2 – érythème majeur	5 (9,6%)
Manquant	1
Paupière inférieure - fibrose	
0 – aucune	49 (94%)
1 – débutante à modérée	3 (5,8%)
2 – symblépharon	0 (0%)
Manquant	1
Paupière inférieure - follicules	
0 – aucun	47 (90%)
1 – quelques-uns	4 (7,7%)
2 – nombreux	1 (1,9%)
Manquant	1
Paupière inférieure - inflammation	
0 – aucune	20 (38%)
1 – hyperhémie discrète	25 (48%)
2 – hyperhémie importante	7 (13%)
Manquant	1
Paupière inférieure - papilles	
0 – aucune	21 (40%)
1 – quelques-unes	24 (46%)
2 – nombreuses pavées	7 (13%)
Manquant	1
Paupière supérieure - fibrose	

Caractéristiques	N = 53¹
0 – aucune	49 (94%)
1 – débutante à modérée	3 (5,8%)
2 – symblépharon	0 (0%)
Manquant	1
Paupière supérieure - follicules	
0 – aucun	45 (87%)
1 – quelques-uns	6 (12%)
2 – nombreux	1 (1,9%)
Manquant	1
Paupière supérieure - inflammation	
0 – aucune	21 (40%)
1 – hyperhémie discrète	27 (52%)
2 – hyperhémie importante	4 (7,7%)
Manquant	1
Paupière supérieure - papilles	
0 – aucune	19 (37%)
1 – quelques-unes	27 (52%)
2 – nombreuses pavées	6 (12%)
Manquant	1
Conjonctive bulbaire - chémosis	
0 – aucun	50 (96%)
1 – discret à modéré	2 (3,8%)
2 - important	0 (0%)

Caractéristiques	N = 53¹
Manquant	1
Conjonctive bulbaire - inflammation	
0 – aucune	34 (65%)
1 – hyperhémie discrète	16 (31%)
2 – hyperhémie importante	2 (3,8%)
Manquant	1
Sécrétions	
0 – aucune	50 (96%)
1 – modérées	1 (1,9%)
2 – importantes	1 (1,9%)
Manquant	1
Atteinte limbique - vaisseaux	
0 – peu nombreux	46 (88%)
1 – modérés	5 (9,6%)
2 – nombreux	1 (1,9%)
Manquant	1
Nodules limbiques	
0 – aucun	52 (100%)
Manquant	1
Atteinte de la sclère/épisclère	
0 – pas d'anomalie	52 (100%)
Manquant	1

Caractéristiques	N = 53¹
KPS (nombre de spots)	
0	32 (62%)
1	7 (13%)
2	6 (12%)
3	1 (1,9%)
4	1 (1,9%)
>4	5 (9,6%)
Manquant	1
Cicatrice cornéenne	
0 – aucune	47 (90%)
1 – quelques-unes hors axe visuel	4 (7,7%)
2 – nombreuses ou axe visuel	1 (1,9%)
Manquant	1
Néovaisseaux cornéens	
0 – aucun	46 (88%)
1 – quelques-uns à modérés hors axe visuel	5 (9,6%)
2 – nombreux ou axe visuel	1 (1,9%)
Manquant	1
Kératocône	
0 – aucun	51 (98%)
3 – 3e degré	1 (1,9%)
Manquant	1

Caractéristiques	N = 53¹
Atteinte du cristallin	
0 – clair à opalescent	50 (96%)
1 – cataracte modérée	2 (3,8%)
Manquant	1
BAV d'autre origine	1 (1,9%)
BUT pathologique	37 (71%)
Manquant	1
Shirmer pathologique	2 (5,4%)
Manquant	16
PIO ≥ 21 mmHg	3 (5,8%)
Manquant	1

¹n (%)

Plus de la moitié des patients (58% soit N=30) avait un bord libre palpébral sain, sans squames associées donc pas d'atteinte type blépharite antérieure. Quelques squames étaient notifiées pour 20 patients.

En ce qui concerne l'atteinte blépharite postérieure, 29 patients (56%) avaient des télangiectasies et 15 patients (29%) présentaient des télangiectasies et une dysfonction des glandes meibomiennes.

Sur le versant cutané palpébral, les proportions suivantes étaient relevées :

- Peau saine : 42% (N=22)
- Léger érythème : 48% (N=25)
- Érythème majeur : 9,6% (N=5)

Les follicules palpébraux n'étaient pas présents dans 90%, en paupière supérieure ou inférieure.

En revanche nous retrouvions quelques papilles en paupière supérieure ou inférieure dans la moitié des cas. De la même façon, nous pouvions décrire dans les mêmes proportions une inflammation palpébrale à type d'hyperhémie discrète.

La fibrose palpébrale, tout stade confondu était presque absente chez nos patients.

Les sécrétions ainsi que le chémosis n'étaient pas notés chez 90% des patients.

Aucun patient ne présentait d'atteinte de la sclère ou épisclère ni de nodules limbiques.

Les cicatrices cornéennes et néovaisseaux cornéens n'étaient pas présents dans 90 % des cas.

Uniquement 1 patient était atteint d'un kératocône et on avait noté la présence d'une cataracte modérée pour 2 patients soit 3,8%.

71% des patients (N=37) avaient un temps de rupture du film lacrymal pathologique.

Plus de la moitié des patients n'avaient pas de kératite ponctuée superficielle.

2 patients (5,4%) présentaient un test de Shirmer pathologique.

3 patients étaient atteints d'hypertonie intra-oculaire.

11. Score OSDI

Caractéristiques	N = 53¹
Sensibilité à la lumière	
0	22 (42%)
1	11 (21%)
2	7 (13%)
3	4 (7,7%)
4	8 (15%)
Manquant	1
Sensation de sable dans les yeux	
0	29 (56%)
1	14 (27%)
2	5 (9,6%)
3	3 (5,8%)
4	1 (1,9%)
Manquant	1
Douleur ou irritation au niveau des yeux	
0	19 (37%)
1	16 (31%)
2	8 (15%)
3	5 (9,6%)
4	4 (7,7%)
Manquant	1

Caractéristiques	N = 53¹
Vision trouble	
0	31 (60%)
1	16 (31%)
2	2 (3,8%)
3	2 (3,8%)
4	1 (1,9%)
Manquant	1
Mauvaise vision	
0	37 (71%)
1	10 (19%)
2	1 (1,9%)
3	2 (3,8%)
4	2 (3,8%)
Manquant	1
Lire	
0	31 (66%)
1	13 (28%)
2	1 (2,1%)
3	1 (2,1%)
4	1 (2,1%)
Manquant	6
Conduire la nuit	
0	20 (50%)

Caractéristiques	N = 53¹
1	12 (30%)
2	3 (7,5%)
3	4 (10%)
4	1 (2,5%)
Manquant	13
Utiliser un ordinateur	
0	27 (56%)
1	13 (27%)
2	5 (10%)
3	1 (2,1%)
4	2 (4,2%)
Manquant	5
Regarder la télévision	
0	30 (65%)
1	11 (24%)
2	3 (6,5%)
3	1 (2,2%)
4	1 (2,2%)
Manquant	7
Vent	
0	22 (46%)
1	9 (19%)
2	5 (10%)

Caractéristiques	N = 53¹
3	9 (19%)
4	3 (6,3%)
Manquant	5
Air très sec	
0	24 (52%)
1	14 (30%)
2	2 (4,3%)
3	6 (13%)
Manquant	7
Endroit climatisé	
0	24 (52%)
1	11 (24%)
2	5 (11%)
3	5 (11%)
4	1 (2,2%)
Manquant	7
Somme des items	6 (2 - 15)
Nombre de questions répondues	
0	1 (1,9%)
5	4 (7,5%)
10	3 (5,7%)
11	9 (17%)
12	36 (68%)

Caractéristiques	N = 53 ¹
Score OSDI	14 (4 - 33)
Manquant	1

¹n (%); Médiane (EI)

Le calcul du score OSDI a été réalisé pour 53 patients.

Le score minimum était de 0 et le maximum de 68.

La moyenne du score était de 20, la médiane de 14.

Le premier quartile était 4 et le troisième 33.

C. Statistiques analytiques

1. Influence des antécédents d'atopie

a) *Influence des antécédents d'atopie sur l'atteinte dermatologique des paupières*

Caractéristiques	N	Beta	95% IC ¹	p-valeur
Au moins 1 ATCD atopique familial	37	-0,29	-1,6 ; 1,1	0,7
Nombre d'ATCD atopiques familiaux	37	-0,10	-0,57 ; 0,36	0,7
Nombre d'ATCD atopiques personnels	37	0,00	-0,19 ; 0,20	>0,9

¹IC = intervalle de confiance

L'atteinte dermatologique était étudiée en nombre de signes présents parmi : vésicules, suintement, prurit, xérose, lichénification, érythème, œdème, excoriation.

Nous cherchions à savoir si les trois facteurs suivants pouvaient contribuer à l'augmentation du nombre d'atteintes dermatologiques des paupières :

- Au moins un antécédent atopique familial

- Nombre d'antécédents atopiques familiaux
- Nombre d'antécédents atopiques personnels

Le poids des facteurs est exprimé sous la forme de coefficient beta, qui correspond au « nombre moyen d'atteintes » associées à la présence du facteur.

Un beta > 0 indique donc un facteur de risque. Un beta < 0 indique un facteur protecteur.

Un sujet avec au moins un antécédent atopique familial avait en moyenne 0,29 atteinte dermatologique en moins qu'un sujet n'ayant pas d'antécédant atopique familial.

Les deux autres facteurs étaient exprimés en nombres d'antécédents. Le coefficient beta est donc exprimé par antécédent. Ainsi, nous avons en moyenne 0,10 atteinte dermatologique en moins par antécédent atopique familial (coefficient beta = -0,10).

Les antécédents atopiques personnels n'avaient aucune conséquence a priori sur l'atteinte dermatologique des paupières.

Cependant, aucun de ces résultats n'était statistiquement significatif.

b) Influence des antécédents d'atopie sur l'atteinte ophtalmologique

Caractéristiques	N	Beta	95% IC ¹	p-valeur
Au moins 1 ATCD atopique familial	37	0,63	-1,5 ; 2,8	0,6
Nombre d'ATCD familiaux	37	-0,04	-0,80 ; 0,71	>0,9
Nombre d'ATCD personnels	37	0,16	-0,16 ; 0,47	0,3

¹IC = intervalle de confiance

L'atteinte ophtalmologique était étudiée en « nombre de signes », nous cherchions donc à savoir si les trois facteurs étudiés augmentaient ou non le nombre d'atteintes ophtalmologiques.

Le poids des facteurs est exprimé sous la forme de coefficient beta, qui correspond au « nombre moyen d'atteintes » associées à la présence du facteur. Un $\beta > 0$ indique donc un facteur de risque. Un $\beta < 0$ indique un facteur protecteur.

Un sujet avec au moins un antécédent atopique familial a en moyenne 0,63 atteinte ophtalmologique en plus qu'un sujet n'ayant pas d'antécédent atopique familial.

Les deux autres facteurs étaient exprimés en nombres d'ATCD. Le coefficient beta est donc exprimé par ATCD. Ainsi, on a en moyenne 0,04 atteinte ophtalmologique en moins par ATCD atopique familial (car $\beta = -0,04$) et 0,16 atteinte en plus par ATCD atopique personnel.

Aucun de ces résultats n'était statistiquement significatif.

c) Influence des antécédents d'atopie sur l'atteinte ophtalmologique, 2eme analyse

Caractéristiques	N	OR ¹	95% IC ¹	p-valeur
Au moins 1 ATCD atopique familial	36	0,78	0,16 ; 3,39	0,7
Nombre d'ATCD familiaux	36	1,12	0,67 ; 1,92	0,7
Nombre d'ATCD personnels	36	0,97	0,78 ; 1,21	0,8

¹OR = rapport de cotes, IC = intervalle de confiance

Nous explorons ici la probabilité d'avoir au moins une atteinte ophtalmologique et non plus le nombre d'atteintes ophtalmologiques comme précédemment.

Ici, l'atteinte ophtalmologique était étudiée en binaire (oui/non), nous cherchions donc à savoir si les 3 facteurs étudiés augmentent ou non le risque d'avoir **au moins une atteinte ophtalmologique**.

Le poids des facteurs est exprimé sous la forme d'OR (Odd Ratio). Un $OR > 1$ indique donc que le facteur est un facteur de risque. Un $OR < 1$ indique un facteur protecteur.

Ainsi, un sujet avec au moins un ATCD atopique familial présente un risque moindre d'atteinte ophtalmologique ($OR = 0,78$).

Les 2 autres facteurs étaient exprimés en nombres d'ATCD. L'OR est donc exprimé par ATCD. C'est-à-dire que le risque est augmenté ou diminué pour chaque ATCD supplémentaire de la valeur indiquée par l'OR. Ainsi, le nombre d'ATCD atopiques familiaux est un facteur de risque d'atteinte ophtalmologique, alors que le nombre d'ATCD atopiques personnels est un facteur protecteur.

Il peut sembler paradoxal que la présence d'au moins un ATCD personnel est protecteur alors que le nombre d'ATCD personnels est un risque. La raison est la suivante : si l'on compare les sujets sans ATCD personnels versus avec, on constate que le groupe est moins concerné par l'atteinte ophtalmologique. Néanmoins, au sein des sujets avec ATCD personnels, un nombre d'ATCD plus important est associé à une atteinte ophtalmologique plus fréquente.

2. Influence de l'âge, sexe et lieu de vie

a) Influence de l'âge, sexe et lieu de vie sur l'atteinte dermatologique des paupières, odd ratio

Caractéristiques	N	OR ¹	95% IC ¹	p-valeur
Age	50	0,96	0,91 ; 1,02	0,2
Sexe	50			
Femme		—	—	
Homme		0,59	0,11 ; 3,01	0,5
Lieu de vie	50			
Rural		—	—	
Urbain		1,03	0,05 ; 7,69	>0,9

¹OR = rapport de côtes, IC = intervalle de confiance

Le poids des facteurs âge, sexe et lieu de vie est exprimé sous la forme d'Odd Ratios (OR).

Un OR > 1 indique un facteur de risque d'atteinte dermatologique. Un OR < 1 indique un aspect protecteur.

Les valeurs prises pour référence sont indiquées par un —. Ainsi, l'OR exprimé pour les hommes s'entend par rapport aux femmes et celui exprimé pour le milieu urbain s'exprime par rapport au milieu rural.

Aucun des facteurs étudiés ne semble statistiquement associé à l'atteinte dermatologique.

L'âge se démarque un peu plus avec une p-value faible. L'OR s'entend par année de vie. Ainsi, il y a un très léger effet protecteur par année de vie supplémentaire, mais non significatif sur le plan statistique.

b) *Influence de l'âge, sexe et lieu de vie sur le nombre d'atteintes dermatologiques des paupières, coefficient beta*

Caractéristiques	N	Beta	95% IC¹	p-valeur
Age	53	0,00	-0,04 ; 0,04	>0,9
Sexe	53			
Femme		—	—	
Homme		-0,39	-1,5 ; 0,68	0,5
Lieu de vie	50			
Rural		—	—	
Urbain		-0,31	-1,6 ; 1,0	0,6

¹IC = intervalle de confiance

Cette table diffère de la table précédente par le fait que c'est ici le nombre d'atteintes dermatologiques que l'on cherche à prédire. Ce nombre est matérialisé par le coefficient beta.

En moyenne, les hommes ont 0,39 atteinte dermatologique de moins que les femmes.

Les patients vivant en zone urbaine ont 0,31 atteinte de moins que ceux en zone rurale.

Nous ne retrouvons aucune tendance concernant le facteur âge

Cependant, ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

c) *Influence de l'âge, sexe et lieu de vie sur l'atteinte ophtalmologique*

Caractéristiques	N	OR¹	95% IC¹	p-valeur
Age	52	1,01	0,97 ; 1,06	0,6
Sexe	52			
Femme		—	—	
Homme		1,33	0,45 ; 4,04	0,6
Lieu de vie	49			
Rural		—	—	
Urbain		0,62	0,11 ; 3,14	0,6

¹OR = rapport de cotes, IC = intervalle de confiance

Le poids des facteurs est exprimé sous la forme d'Odd Ratios (OR). Un OR > 1 indique un facteur de risque d'atteinte ophtalmologique. Un OR < 1 indique un aspect protecteur.

Les valeurs prises pour référence sont indiquées par un —. Ainsi l'OR exprimé pour les hommes s'entend par rapport aux femmes et celui exprimé pour le milieu urbain s'exprime par rapport au milieu rural.

Aucun des facteurs étudiés ne semble statistiquement associé à l'atteinte ophtalmologique.

Il semblerait que vivre en milieu urbain serait protecteur concernant l'atteinte ophtalmologique mais non significatif sur le plan statistique.

d) *Influence de l'âge, sexe et lieu de vie sur le nombre d'atteintes ophtalmologiques, coefficient beta*

Caractéristiques	N	Beta	95% IC¹	p-valeur
Age	53	0,04	-0,01 ; 0,10	0,13
Sexe	53			
Femme		—	—	
Homme		0,05	-1,4 ; 1,5	>0,9
Lieu de vie	50			
Rural		—	—	
Urbain		0,15	-2,1 ; 2,4	0,9

¹IC = intervalle de confiance

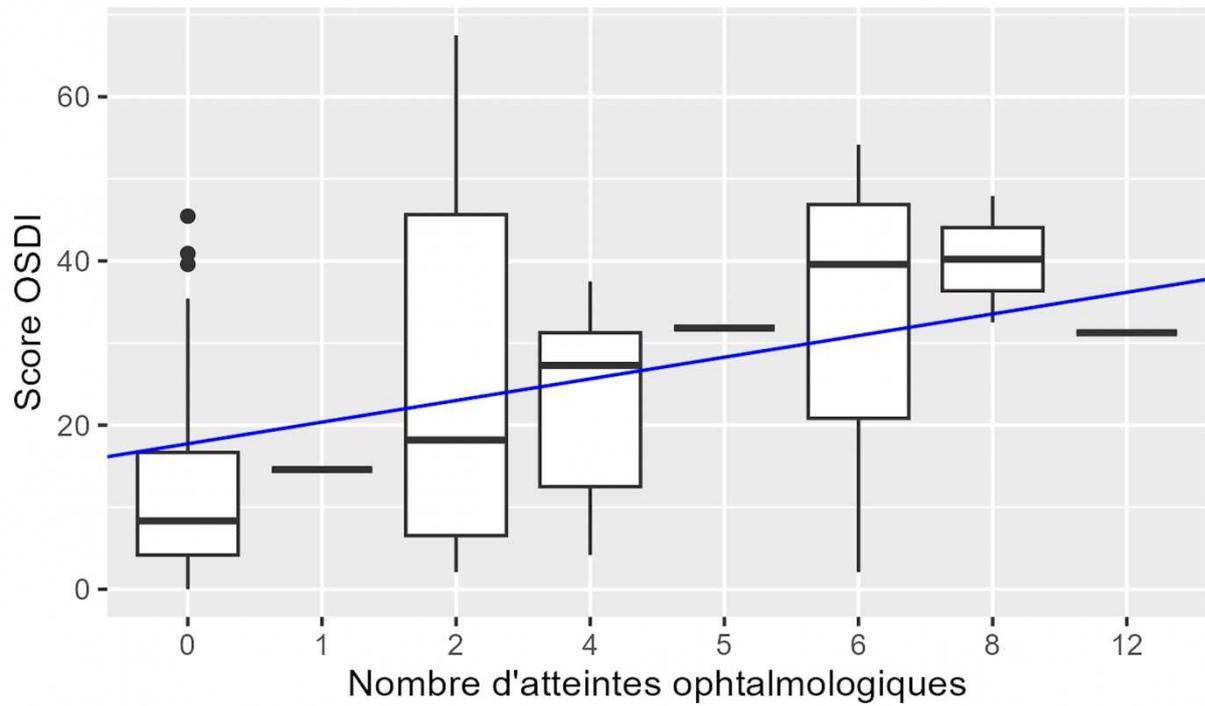
Cette table diffère de la table précédente par le fait que c'est ici le nombre d'atteintes ophtalmologiques que l'on cherche à prédire. Ce nombre est matérialisé par le coefficient beta.

En moyenne, les hommes ont 0,05 atteinte ophtalmologique de moins que les femmes.

Les patients vivant en zone urbaine ont 0,15 atteinte de plus que ceux en zone rurale.

Cependant, ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

3. Score OSDI et nombre d'atteintes ophtalmologiques



Le nombre d'atteintes ophtalmologiques est significativement associé au score OSDI : Beta = 2,6 [0,83 ; 4,4] IC95 p=0,005
Cela veut dire que pour chaque atteinte ophtalmologique supplémentaire on a en moyenne un score OSDI augmenté de 2,6 points, et ce de façon significative.

V. Discussion

1. Rappels et critiques des principaux résultats

L'étude portait sur 53 patients et 106 yeux

Les patients inclus étaient 53% de femmes (N = 28) avec un âge moyen de 33 ans. 86% de la population étudiée vivait en milieu urbain.

L'étude des atteintes dermatologiques a retrouvé que 46 patients (92%) présentaient une atteinte palpébrale de la DA sur plus de 50% de la surface totale palpébrale, de même pour la xérose palpébrale, ce qui en font donc les deux atteintes les plus fréquemment retrouvées. Un érythème, un prurit et un œdème avaient été notés respectivement dans 78%, 76% et 60% des cas.

Pour les atteintes ophtalmologiques, plus de la moitié des patients (58% soit N=30) n'avaient pas d'atteinte type blépharite antérieure.

En ce qui concerne la blépharite postérieure, 29 patients (56%) avaient des télangiectasies et 15 patients (29%) présentaient des télangiectasies et une dysfonction des glandes meibomiennes.

13 patients (35%) présentaient un asthme allergique aux acariens. Nous retrouvons les mêmes proportions pour l'asthme allergique aux graminées ainsi qu'aux chats.

Les antécédents familiaux d'atopie ont été recherchés chez les apparentés au premier degré (à savoir père, mère, frère, sœur) et 73% des patients inclus avaient au moins un des 5 antécédents étudiés.

La dermatite atopique ainsi que l'asthme constituaient les antécédents familiaux les plus fréquents avec un pourcentage de 41%.

25 sujets (47%) avaient au moins un prick test positif et 13 sujets (25%) avaient au moins un patch test positif.

Un sujet avec au moins un antécédent atopique familial avait en moyenne 0,29 atteinte dermatologique en moins qu'un sujet n'ayant pas d'antécédant atopique familial.

Nous avons en moyenne 0,10 atteinte dermatologique en moins par antécédent atopique familial.

Les antécédents atopiques personnels n'avaient aucune conséquence a priori sur l'atteinte dermatologique des paupières.

Cependant, aucun de ces résultats n'était statistiquement significatif.

Un sujet avec au moins un antécédent atopique familial a en moyenne 0,63 atteinte ophtalmologique en plus qu'un sujet n'ayant pas d'antécédent atopique familial.

On avait en moyenne 0,04 atteinte ophtalmologique en moins par ATCD atopique familial (car $\beta = -0,04$) et 0,16 atteinte en plus par ATCD atopique personnel.

Aucun de ces résultats n'était statistiquement significatif.

Un sujet avec au moins un ATCD atopique familial présenterait un risque moindre d'atteinte ophtalmologique ($OR = 0,78$) si l'on se réfère en nombre d'atteintes ophtalmologiques et le nombre d'ATCD atopiques familiaux est un facteur de risque d'atteinte ophtalmologique, alors que le nombre d'ATCD atopiques personnels est un facteur protecteur.

Parmi l'âge le sexe et le lieu de vie, aucun des facteurs ne semble statistiquement associé à l'atteinte dermatologique ni ophtalmologique.

Le nombre d'atteintes ophtalmologiques est significativement associé au score OSDI : pour chaque atteinte ophtalmologique supplémentaire il y a en moyenne un score OSDI augmenté de 2,6 points, et ce de façon significative.

2. Intérêts, limites et biais de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'étudier la fréquence, sévérité et traitements des atteintes oculaires et palpébrales combinées chez l'adulte atteint de dermatite atopique modérée à sévère ainsi que d'évaluer la qualité de vie à l'aide du

score OSDI. Nous avons également évoqué la relation avec allergènes de contact et pneumallergènes.

Cependant, cette étude possède de nombreux biais.

Le première limite concerne la sélection des patients. En effet, les patients de l'étude sont tous originaires de Lille et des alentours, créant un biais de sélection, l'échantillon étant non représentatif de la population française en général voire mondiale. Cependant, la répartition entre milieu urbain et rural de notre étude reflète les proportions de la population générale française à l'heure actuelle ; concernant cet aspect notre population est représentative.

Il y a aussi un biais sur le recueil des données. Concernant l'examen clinique ophtalmologique et dermatologique un consensus a été réalisé pour guider le remplissage du CRF. Cependant, les examinateurs ont pu différer parfois et donc créer une variabilité inter individuelle lors du recueil de données et donc un biais de classement. Le recueil de données sous forme de questionnaire expose également au risque de biais de mémoire des patients notamment s'agissant de critères en rapport avec leur passé proche ou lointain (désensibilisation, traitements antérieurs, antécédents familiaux)

Nous ajouterons également que le score OSDI est un score relativement subjectif et est tributaire du ressenti des patients interrogés ainsi que de leur capacité d'adaptation.

Selon Goossens et al, les patchs tests avec des batteries spécifiques sont la méthode idéale pour l'identification des allergènes de contact. L'étude multicentrique de Menné et al nuance cette donnée en démontrant que la BSE permettait d'identifier 37 à 73% des allergènes responsables. Dans cette étude, les auteurs insistent sur la nécessité de tester les patients avec les produits auxquels ils ont été réellement en contact.

Toujours selon Goossens et al, dans une étude centrée sur les allergies de contact professionnelles, certains patients réagissaient aux produits testés mais peu réagissaient à l'allergène de la batterie commerciale en rapport.

L'étude de Frick et al a mis en évidence des différences entre la composition réelle

des préparations commerciales standards et les mentions sur l'étiquetage des produits, démontrant que les batteries standards ne sont pas toujours suffisantes.

D'autres méthodes dont les tests semi-ouverts (TSO) sont parfois plus appropriées de par leur approche pragmatique. On réalise des TSO lorsque les produits ramenés par le patient sont nombreux ou que leurs caractéristiques sont inconnues. Il est ensuite possible d'orienter les batteries des patch-tests en fonction des résultats des TSO.

La méthode de réalisation des TSO a fait l'objet d'une mise au point selon Frosch et al. Ils consistent en une application à l'aide d'un coton-tige d'une infime quantité de la solution (environ 1S μ L) sur la surface cutanée (environ 2x2cm). Afin d'éviter les réactions caustiques, des tests de pH sont systématiquement réalisés: le pH doit être compris entre 3 et 11. Après évaporation du produit, un adhésif acrylique ou un micropore non occlusif est appliqué.

Les matériaux solides peuvent aussi être testé sous forme de copeaux ou morceaux placés dans une chambre de test, ou sous adhésif pour éviter la pression. Les tests avec les matériaux solides peuvent s'avérer faussement négatifs en raison d'une concentration trop faible en allergène dans le produit fini solide. Dans ce cas il est possible d'extraire le ou les sensibilisant(s) du matériau grâce à des solvants spécifiques.

Les critères de lecture sont les mêmes que ceux des patchs tests (critères ICDRG).

Un TSO négatif signifie une négativité au produit fini, cependant l'allergie n'est pas à exclure définitivement. L'allergène est possiblement présent en quantité trop faible dans le produit fini pour déclencher une réaction. Les TSO à l'heure actuelle sont principalement utilisé pour tester des produits cosmétiques, des produits ménagers-industriels (caoutchouc, cuir, etc...) ou encore des médicaments à usage topique.

Notre étude a manqué de puissance, avec un nombre de patients assez limité et la présence de nombreuses données manquantes. Les résultats concernant les corrélations étudiées sont pour la plupart non statistiquement significatifs.

Concernant les analyses statistiques, des choix ont dû être faits, notamment pour permettre la constitution de groupe comparateur. A titre d'exemple, nous citerons

notamment les ATCD atopiques personnels pour lesquels seul le nombre de signes a été exploré.

3. Littérature et ouverture

La majorité de la littérature traitant du thème dermatite atopique et ophtalmologie se consacre à l'étude des effets secondaires ophtalmologiques des traitements de DA notamment sous dupilumab. En ce sens, l'angle de vue apportée par notre étude est innovant.

Le dupilumab a montré une efficacité clinique majeure sur la diminution de l'inflammation cutanée mais aussi sur le prurit, les symptômes d'anxiété/ dépression avec une tolérance globale correcte. Les effets secondaires décrits sont la conjonctivite et la blépharoconjonctivite.

Deux présentations cliniques sont décrites en terme d'intensité :

- Légère à modérée
- Sévère, invalidante au quotidien pour les patients.
-

Les études retrouvent une incidence plus élevée de conjonctivite chez les patients sous dupilumab comparativement à ceux traités par placebo. Cependant, cette augmentation n'est pas retrouvée chez les patients traités par dupilumab dans deux autres indications, à savoir l'asthme et la polyposse nasosinusienne. (78)(79)

Il existe de plus en plus de publications à ce sujet mais aucun consensus dermatologues- ophtalmologues en matière de prévention et prise en charge.

De plus, il serait pertinent d'étudier l'efficacité du dupilumab dans le traitement des kérato-conjonctivites atopiques.

Les comorbidités oculaires sont fréquentes dans la DA en raison des traitements comme évoqué précédemment mais également de la maladie elle-même. Il n'existe à ce jour aucune donnée épidémiologique à grande échelle sur la prévalence de ces comorbidités chez l'adulte atteint de DA.

Une étude danoise de type rétrospective avec un grand nombre de sujets a montré que les adultes danois de plus de 18 ans présentaient un risque accru de

développement de conjonctivite, kératite et de kératocône avec des Hazard ratio d'autant plus importants que la DA était sévère.

Nous citerons enfin une méta-analyse de deux auteurs ayant effectué des recherches indépendantes dans EMBASE, PubMed, SCOPUS et Web of Science. 134 articles ont été inclus dans l'analyse. La conjonctivite ainsi que le kératocône étaient associés à la DA. Cependant, une des grandes limites résidait dans le fait que les définitions des maladies différaient et reposaient souvent sur des auto-évaluations.

Finalement, les études déjà réalisées donnent peu d'informations à la fois sur les comorbidités ophtalmologiques de la dermatite atopique ainsi que sur les rapports de causalité. La conjonctivite semble être la plus fréquente des comorbidités.

Notre étude ouvre la voie à plusieurs autres études pour étayer nos hypothèses et confirmer ces premiers résultats.

Tout d'abord, il pourrait être intéressant d'avoir un registre des patients atteints de dermatite atopique à l'échelle régionale ou nationale afin de suivre les patients dès la déclaration de leur maladie. Le recueil de données serait alors moins soumis au biais de mémoire. Cela permettrait d'augmenter aussi le nombre de sujets inclus dans une future étude pour éventuellement augmenter la puissance statistique. Enfin cela permettrait de limiter l'effet centre si le registre est national.

De plus, il serait pertinent de pouvoir créer un protocole de prise en charge ophtalmologique des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère, conjointement avec les dermatologues, que les patients aient ou non des atteintes palpébrales avec par exemple la réalisation d'une consultation ophtalmologique systématique.

Cet examen ophtalmologique pourrait être effectué de manière semestrielle ou annuelle en cas de progression rapide de l'atteinte, et biennale si l'atteinte semble peu évolutive. Il serait alors possible d'étudier de manière plus précise l'évolution et de déterminer des facteurs pronostiques.

Il pourrait être intéressant également de réaliser des protocoles de tests allergologiques, si pas déjà réalisés par le passé chez les patients.

Enfin, comme évoqué précédemment l'étude n'avait pas été modélisée initialement pour les tests statistiques que nous avons réalisés et nous manquons d'homogénéité pour le choix des critères de jugement. Si une autre étude de même envergure est réalisée, il serait pertinent de définir à priori les critères de positivité et de négativité des atteintes et des antécédents afin de ne pas multiplier les tests et perdre en puissance et en fiabilité.

Cette étude ouvre donc la voie à d'autres pour étayer les facteurs pronostiques et les traitements potentiels de l'atteinte palpébrale et plus généralement ophtalmologique de la dermatite atopique.

VI. Références

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet Lond Engl.* 26 août 2006;368(9537):733-43.
2. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* avr 2021;126(4):417-428.e2.
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.* juin 2018;73(6):1284-93.
4. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care.* juin 2017;23(8 Suppl):S115-23.
5. Barnetson RSC, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ.* 8 juin 2002;324(7350):1376-9.
6. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2014;69(1):17-27.
7. Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab.* 24 avr 2015;66(Suppl. 1):8-16.
8. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* oct 2016;75(4):681-687.e11.
9. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* janv 2017;13(1):15-26.
10. Larsen FVS, Holm NV. Atopic Dermatitis in a Population Based Twin Series.
11. Løset M, Brown SJ, Saunes M, Hveem K. Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance. *Dermatol Basel Switz.* 2019;235(5):355-64.
12. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port.* 2 sept 2019;32(9):606-13.
13. Wadonda-Kabondo N, Sterne J a. C, Golding J, Kennedy CTC, Archer CB, Dunnill MGS, et al. Association of parental eczema, hayfever, and asthma with atopic dermatitis in infancy: birth cohort study. *Arch Dis Child.* oct 2004;89(10):917-21.
14. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* déc 2015;47(12):1449-56.
15. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* avr 2006;38(4):441-6.
16. Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 6 oct 2011;365(14):1315-27.
17. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet Lond Engl.* 12 mars 2016;387(10023):1109-22.
18. Oiso N, Fukai K, Ishii M. Interleukin 4 receptor alpha chain polymorphism Gln551Arg is associated with adult atopic dermatitis in Japan. *Br J Dermatol.* mai 2000;142(5):1003-6.
19. Novak N, Kruse S, Potreck J, Maintz L, Jenneck C, Weidinger S, et al. Single nucleotide polymorphisms of the IL18 gene are associated with atopic eczema. *J*

Allergy Clin Immunol. avr 2005;115(4):828-33.

20. Schulz F, Marenholz I, Fölster-Holst R, Chen C, Sternjak A, Baumgrass R, et al. A common haplotype of the IL-31 gene influencing gene expression is associated with nonatopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2007;120(5):1097-102.

21. Angelova-Fischer I, Dapic I, Hoek AK, Jakasa I, Fischer TW, Zillikens D, et al. Skin barrier integrity and natural moisturising factor levels after cumulative dermal exposure to alkaline agents in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* nov 2014;94(6):640-4.

22. de Marco R, Pesce G, Girardi P, Marchetti P, Rava M, Ricci P, et al. Foetal exposure to maternal stressful events increases the risk of having asthma and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* déc 2012;23(8):724-9.

23. Sausenthaler S, Rzehak P, Chen CM, Arck P, Bockelbrink A, Schäfer T, et al. Stress-related maternal factors during pregnancy in relation to childhood eczema: results from the LISA Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(6):481-7.

24. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JL. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* déc 2016;75(6):1119-1125.e1.

25. Dom S, Droste JHJ, Sariachvili MA, Hagendorens MM, Oostveen E, Bridts CH, et al. Pre- and post-natal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children up to the age of 4 years. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* sept 2010;40(9):1378-87.

26. Linneberg A, Petersen J, Grønbaek M, Benn CS. Alcohol during pregnancy and atopic dermatitis in the offspring. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* nov 2004;34(11):1678-83.

27. Carson CG, Halkjaer LB, Jensen SM, Bisgaard H. Alcohol intake in pregnancy increases the child's risk of atopic dermatitis. the COPSAC prospective birth cohort study of a high risk population. *PloS One.* 2012;7(8):e42710.

28. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the « hygiene hypothesis ». *Thorax.* août 2000;55 Suppl 1(Suppl 1):S2-10.

29. Flohr C, Pascoe D, Williams HC. Atopic dermatitis and the « hygiene hypothesis »: too clean to be true? *Br J Dermatol.* févr 2005;152(2):202-16.

30. Schram ME, Tedja AM, Spijker R, Bos JD, Williams HC, Spuls PI. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol.* mai 2010;162(5):964-73.

31. Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* févr 2000;30(2):201-8.

32. Alfvén T, Braun-Fahrländer C, Brunekreef B, von Mutius E, Riedler J, Scheynius A, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle--the PARSIFAL study. *Allergy.* avr 2006;61(4):414-21.

33. Reid CE, Gamble JL. Aeroallergens, allergic disease, and climate change: impacts and adaptation. *EcoHealth.* sept 2009;6(3):458-70.

34. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2014;134(5):993-9; discussion 1000.

35. McNally NJ, Williams HC, Phillips DR, Smallman-Raynor M, Lewis S, Venn A, et al. Atopic eczema and domestic water hardness. *Lancet Lond Engl.* 15 août 1998;352(9127):527-31.

36. Chaumont A, Voisin C, Sardella A, Bernard A. Interactions between domestic

- water hardness, infant swimming and atopy in the development of childhood eczema. *Environ Res.* juill 2012;116:52-7.
37. Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B, Lehmann I, Borte M, Herbarth O, et al. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr.* févr 2007;85(2):530-7.
 38. Willers SM, Devereux G, Craig LCA, McNeill G, Wijga AH, Abou El-Magd W, et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax.* sept 2007;62(9):773-9.
 39. Ellwood P, Asher MI, García-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C, et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Thorax.* avr 2013;68(4):351-60.
 40. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet Lond Engl.* 21 oct 1995;346(8982):1065-9.
 41. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol.* oct 2001;45(4):520-7.
 42. Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol.* août 2009;161(2):373-83.
 43. Langan SM, Flohr C, Williams HC. The role of furry pets in eczema: a systematic review. *Arch Dermatol.* déc 2007;143(12):1570-7.
 44. Pelucchi C, Galeone C, Bach JF, La Vecchia C, Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2013;132(3):616-622.e7.
 45. Abdayem R, Haftek M. [The epidermal barrier]. *Ann Dermatol Venereol.* avr 2018;145(4):293-301.
 46. Madison KC. Barrier function of the skin: « la raison d'être » of the epidermis. *J Invest Dermatol.* août 2003;121(2):231-41.
 47. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2012;130(6):1344-54.
 48. Novak N, Tepel C, Koch S, Brix K, Bieber T, Kraft S. Evidence for a differential expression of the FcepsilonR1gamma chain in dendritic cells of atopic and nonatopic donors. *J Clin Invest.* avr 2003;111(7):1047-56.
 49. Malajian D, Guttman-Yassky E. New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis. *Cytokine.* juin 2015;73(2):311-8.
 50. 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.* juill 2007;120(1):150-5.
 51. 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.* juill 2015;136(1):104-115.e7.
 52. Grewe M, Gyufko K, Schöpf E, Krutmann J. Lesional expression of interferon-gamma in atopic eczema. *Lancet Lond Engl.* 1 janv 1994;343(8888):25-6.
 53. Kuo IH, 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.* avr 2013;133(4):988-98.
54. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* sept 1994;131(3):383-96.
 55. Mocanu M, Vâță D, Alexa AI, Trandafir L, Patrașcu AI, Hâncu MF, et al. Atopic Dermatitis—Beyond the Skin. *Diagnostics.* 27 août 2021;11(9):1553.
 56. Pietruszyńska M, Zawadzka-Krajewska A, Duda P, Rogowska M, Grabska-Liberek I, Kulus M. Ophthalmic manifestations of atopic dermatitis. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* avr 2020;37(2):174-9.
 57. Hsu JI, Pflugfelder SC, Kim SJ. Ocular Complications of Atopic Dermatitis.
 58. Govind K, Whang K, Khanna R, Scott AW, Kwatra SG. Atopic dermatitis is associated with increased prevalence of multiple ocular comorbidities. *J Allergy Clin Immunol Pract.* janv 2019;7(1):298-9.
 59. Liu J, Sheha H, Tseng SC. Pathogenic role of Demodex mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* oct 2010;10(5):505.
 60. English FP, Nutting WB. Demodicosis of ophthalmic concern. *Am J Ophthalmol.* mars 1981;91(3):362-72.
 61. Liang L, Ding X, Tseng SCG. High prevalence of demodex brevis infestation in chalazia. *Am J Ophthalmol.* févr 2014;157(2):342-348.e1.
 62. Nicholls SG, Oakley CL, Tan A, Vote BJ. Demodex species in human ocular disease: new clinicopathological aspects. *Int Ophthalmol.* févr 2017;37(1):303-12.
 63. Fromstein SR, Harthan JS, Patel J, Opitz DL. Demodex blepharitis: clinical perspectives. *Clin Optom.* 4 juill 2018;10:57-63.
 64. Bielory B, Bielory L. Atopic dermatitis and keratoconjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* août 2010;30(3):323-36.
 65. Guglielmetti S, Dart JK, Calder V. Atopic keratoconjunctivitis and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* oct 2010;10(5):478-85.
 66. Rahi A, Davies P, Ruben M, Lobascher D, Menon J. Keratoconus and coexisting atopic disease. *Br J Ophthalmol.* déc 1977;61(12):761-4.
 67. Gasset AR, Hinson WA, Frias JL. Keratoconus and atopic diseases. *Ann Ophthalmol.* août 1978;10(8):991-4.
 68. 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. *Dermatol Basel Switz.* 1997;195(1):10-9.
 69. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* déc 2016;75(6):1119-1125.e1.
 70. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet Lond Engl.* 1 août 2020;396(10247):345-60.
 71. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Arents BWM. Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* nov 2017;177(5):1256-71.
 72. Ng JPX, Liew HM, Ang SB. Use of emollients in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mai 2015;29(5):854-7.
 73. Masson E. EM-Consulte. [cité 31 mars 2024]. Conférence de consensus - Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/155180/conference-de-consensus-prise-en-charge-de-la-derm>
 74. Frohna JG. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in

- the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *J Pediatr.* juill 2005;147(1):126.
75. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Safety and Efficacy of Phototherapy in the Management of Eczema. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:319-31.
76. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mai 2007;21(5):606-19.
77. Hajar T, Gontijo JRV, Hanifin JM. New and developing therapies for atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2018;93(1):104-7.
78. Doan S, Arnould L, Febvay C, Fournié P, Gueudry J, Labalette P, et al. [Dupilumab-related blepharoconjunctivitis: Recommendations of the CEDRE group. Atopic dermatitis, conjunctivitis and dupilumab: Which management approach?]. *J Fr Ophthalmol.* mars 2022;45(3):277-87.
79. Neagu N, Dianzani C, Avallone G, Dell'Aquila C, Morariu SH, Zalaudek I, et al. Dupilumab ocular side effects in patients with atopic dermatitis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juin 2022;36(6):820-35.

Annexe 1 : critères diagnostiques de la DA

Critère obligatoire : dermatose prurigineuse

Trois ou plus des critères suivants

- 1 - Antécédents personnels d'eczéma des plis de flexion (fosses antécubitales, creux poplités, face antérieure des chevilles, cou) et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans
- 2 - Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foins (ou antécédents d'asthme, de dermatite atopique, ou de rhinite allergique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans)
- 3 - Antécédents de peau sèche généralisée (xérose) au cours de la dernière année
- 4 - Eczéma des grands plis ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de 4 ans
- 5 - Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable chez les plus de 4 ans seulement)

Annexe 2 : Severity Scoring of Atopic Dermatitis index (SCORAD)



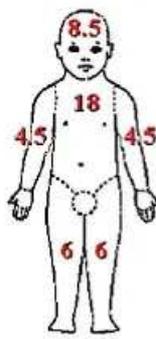
[Patient ID Label]

Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index (SCORAD)

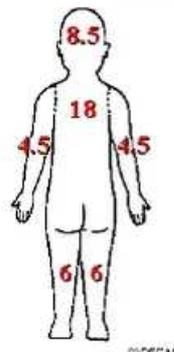
A. Extent

Work out a percentage of the BSA involved, is scored out of 100

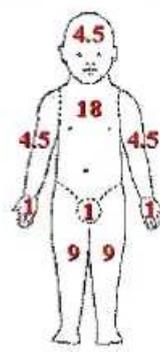
Score



Use for children under 2 years



© DECAF



For older children

© DECAF

B. Intensity

Criteria	Absent	Mild (1)	Moderate (2)	Severe (3)
Erythema (Redness)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Population / Oedema (Swelling)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oozing / Crusting	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Excoriation (Scratched)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lichenification (leathery)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dryness (ichthyosis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score

C. Subjective symptoms

Scored on a visual analogue scale from 0 – 10 where 0 is no symptoms and 10 is worst symptoms ever had, average for past three nights

Sleep loss 0 ————— 10

Irritability 0 ————— 10

Score

Total SCORAD score Score out of 103 **Total Score**

Mild eczema score < 25 Moderate eczema score >25 <50 Severe eczema score >50



Annexe 3 : Eczema Area and Severity Index (EASI)

Severity Score	Area Score								
	Grade each sign on a scale: 0=clear/none 1=mild 2=moderate 3=severe	% Involvement	0	1-9%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%
		Area Score	0	1	2	3	4	5	6

EASI Calculator (Adults)							
Body Region	Erythema (0-3)	Edema/Papulation (0-3)	Excoriation (0-3)	Lichenification (0-3)	Area Score (0-6)	Multiplier	Score
Head/Neck	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.1	
Trunk	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.3	
Upper Extremities	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.2	
Lower Extremities	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.4	
The final EASI score is the sum of the 4 region scores (0-72):							_____

EASI Calculator (Pediatrics < 8 years old)							
Body Region	Erythema (0-3)	Edema/Papulation (0-3)	Excoriation (0-3)	Lichenification (0-3)	Area Score (0-6)	Multiplier	Score
Head/Neck	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.2	
Trunk	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.3	
Upper Extremities	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.2	
Lower Extremities	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.3	
The final EASI score is the sum of the 4 region scores (0-72):							_____

EASI Score Interpretation					
Clear	Almost Clear	Mild	Moderate	Severe	Very Severe
0	0.1-1.0	1.1-7.0	7.1-21.0	21.1-50.0	50.1-72.0

Annexe 4 : Dermatology Life Quality Index (DLQI)

1. Au cours de la semaine dernière, pendant combien de jours avez-vous ressenti des démangeaisons sur la peau à cause de votre eczéma ?

Aucun jour 1-2 jours 3-4 jours 5-6 jours Chaque jour

2. Au cours de la semaine dernière, pendant combien de nuits votre sommeil a-t-il été troublé à cause de votre eczéma ?

Aucun jour 1-2 jours 3-4 jours 5-6 jours Chaque jour

3. Au cours de la semaine dernière, pendant combien de jours votre peau a-t-elle saigné à cause de votre eczéma ?

Aucun jour 1-2 jours 3-4 jours 5-6 jours Chaque jour

4. Au cours de la semaine dernière, pendant combien de jours un liquide clair a-t-il suinté de votre peau à cause de votre eczéma ?

Aucun jour 1-2 jours 3-4 jours 5-6 jours Chaque jour

5. Au cours de la semaine dernière, pendant combien de jours votre peau a-t-elle été crevassée à cause de votre eczéma ?

Aucun jour 1-2 jours 3-4 jours 5-6 jours Chaque jour

6. Au cours de la semaine dernière, pendant combien de jours votre peau a-t-elle pelé à cause de votre eczéma ?

Aucun jour 1-2 jours 3-4 jours 5-6 jours Chaque jour

7. Au cours de la semaine dernière, pendant combien de jours votre peau a-t-elle été sèche ou rugueuse à cause de votre eczéma ?

Aucun jour 1-2 jours 3-4 jours 5-6 jours Chaque jour

Aucun jour = 0 ; 1-2 jours = 1 ; 3-4 jours = 2 ; 5-6 jours = 3 ; Chaque jour = 4

Score POEM total maximum = 28

Annexe 5 : Ocular Surface Disease Index (OSDI)

Ocular Surface Disease Index[®] (OSDI[®])²

Ask your patient the following 12 questions, and circle the number in the box that best represents each answer. Then, fill in boxes A, B, C, D, and E according to the instructions beside each.

HAVE YOU EXPERIENCED ANY OF THE FOLLOWING DURING THE LAST WEEK:

	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time
1. Eyes that are sensitive to light?	4	3	2	1	0
2. Eyes that feel gritty?	4	3	2	1	0
3. Painful or sore eyes?	4	3	2	1	0
4. Blurred vision?	4	3	2	1	0
5. Poor vision?	4	3	2	1	0

Subtotal score for answers 1 to 5

HAVE PROBLEMS WITH YOUR EYES LIMITED YOU IN PERFORMING ANY OF THE FOLLOWING DURING THE LAST WEEK:

	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	
6. Reading?	4	3	2	1	0	N/A
7. Driving at night?	4	3	2	1	0	N/A
8. Working with a computer or bank machine (ATM)?	4	3	2	1	0	N/A
9. Watching TV?	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 6 to 9

HAVE YOUR EYES FELT UNCOMFORTABLE IN ANY OF THE FOLLOWING SITUATIONS DURING THE LAST WEEK:

	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	
10. Windy conditions?	4	3	2	1	0	N/A
11. Places or areas with low humidity (very dry)?	4	3	2	1	0	N/A
12. Areas that are air conditioned?	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 10 to 12

ADD SUBTOTALS A, B, AND C TO OBTAIN D (D = SUM OF SCORES FOR ALL QUESTIONS ANSWERED)

TOTAL NUMBER OF QUESTIONS ANSWERED (DO NOT INCLUDE QUESTIONS ANSWERED N/A)

Please turn over the questionnaire to calculate the patient's final OSDI[®] score.

AUTEURE : Nom : BOUDEHANE

Prénom : Inès

Date de soutenance : 19 septembre 2024

Titre de la thèse : Fréquence, sévérité et traitements des atteintes oculaires et palpébrales combinées chez l'adulte atteint de dermatite atopique modérée à sévère
Évaluation de la qualité de vie avec score OSDI
Relation avec allergènes de contact et pneumallergènes

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : *Ophthalmologie – dermatologie*

DES + FST/option : *Ophthalmologie*

Mots-clés : dermatite atopique, ophtalmologie, allergène, cornée

Contexte : La dermatite atopique est une pathologie inflammatoire chronique de la peau et des tissus conjonctivaux, pouvant toucher la paupière et se compliquer de blépharites, conjonctivites et kératites.

Objectif : L'objectif principal de notre étude est d'étudier la fréquence, sévérité et traitements des atteintes oculaires et palpébrales chez l'adulte atteint de dermatite atopique modérée à sévère ainsi que d'évaluer la qualité de vie à l'aide du score OSDI et le lien avec les allergènes.

Méthode : Nous avons étudié les données de 53 patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère et provenant du CHRU de Lille. Ces données ont été recueillies au cours de 5 visites successives par l'intermédiaire de questionnaires validés et de tests allergologiques standardisés.

Résultats : La majorité des patients étudiés présentaient une atteinte palpébrale sur plus de 50% de la surface (92%), une xérose palpébrale (92%), un érythème (78%), un prurit (76%) et/ou un œdème (60%). Un peu moins de la moitié des patients présentaient les signes d'une blépharite antérieure (42%) et 15% une blépharite postérieure avec dysfonction des glandes de Meibomius.

Nous avons également réalisé une étude analytique des données pour retrouver qu'un sujet avec une atopie familiale avait plus d'atteintes ophtalmologiques (0,63 fois plus) et que le nombre d'antécédents atopiques familiaux augmentait le risque de faire une atteinte ophtalmologique, ceci de manière non significative. De plus le nombre d'atteintes ophtalmologiques était statistiquement associé à l'augmentation du score ODSI.

Conclusion : Cette étude s'avère être un point de départ intéressant dans l'étude des atteintes palpébrales et ophtalmologiques de la dermatite atopique, des facteurs de risques et pronostiques, ainsi que des traitements et du ressenti du patient.

Composition du Jury :

Président : Monsieur Le Professeur Pierre LABALETTE

**Assesseurs : Madame Le Docteur Mathilde DE MASSARY
Monsieur Le Docteur Frédéric DEZOTEUX**

Directeur de thèse : Monsieur Le Docteur Julien BOULEAU