

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1546

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Assia Timila TOUHOUCHE**

le 15 MAI 2020

**FREQUENCE ET CARACTERISTIQUES DES EFFETS  
INDESIRABLES OCULAIRES INDUITS PAR LE DUPILUMAB CHEZ  
LES PATIENTS TRAITES POUR UNE DERMATITE ATOPIQUE**

Directeur de thèse : Dr Marie TAUBER

**JURY**

Monsieur le Professeur Carle PAUL

Président

Madame le Docteur Marie TAUBER

Assesseur

Madame le Docteur Myriam CASSAGNE

Assesseur

Monsieur le Docteur Laurent GUILLEMINAULT

Assesseur

Madame le Docteur Françoise GIORDANO-LABADIE

Suppléant

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2019**  
**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PONTONNER Georges
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. BAYARD Franck	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. RAUHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. RISSMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges		
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette		
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline		
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean		
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel		
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.		
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri		
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean		
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.		
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel		
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean		
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard		
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles		
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques		
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		
Professeur Honoraire	M. GERALD Gilles		
Professeur Honoraire	M. GHSOLFI Jacques		
Professeur Honoraire	M. GOUZU Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard		
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean		
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis		
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves		
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques		
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Stanche		
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis		
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves		
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul		
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François		
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude		
		<b>Professeurs Emérites</b>	
		Professeur ADER Jean-Louis	
		Professeur ALBAREDE Jean-Louis	
		Professeur ARBUS Louis	
		Professeur ARLET Philippe	
		Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
		Professeur BOCCALON Henri	
		Professeur BOUTAULT Franck	
		Professeur BONEU Bernard	
		Professeur CARATERO Claude	
		Professeur CHAMONTIN Bernard	
		Professeur CHAP Hugues	
		Professeur CONTÉ Jean	
		Professeur COSTAGLIOLA Michel	
		Professeur DABERNAT Henri	
		Professeur FRAYSSE Bernard	
		Professeur DELISLE Marie-Bernadette	
		Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
		Professeur JOFFRE Francis	
		Professeur LAGARRIGUE Jacques	
		Professeur LARENG Louis	
		Professeur LAURENT Guy	
		Professeur LAZORTHES Yves	
		Professeur MAGNAVAL Jean-François	
		Professeur MANELFE Claude	
		Professeur MASSIP Patrice	
		Professeur MAZIERES Bernard	
		Professeur MOSCOVICI Jacques	
		Professeur MURAT	
		Professeur ROQUES-LATRILLE Christian	
		Professeur SALVAYRE Robert	
		Professeur SARRAMON Jean-Pierre	
		Professeur SIMON Jacques	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LOPEZ Raphaël	Anatomie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entérologie	M. OUVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Généraliste	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
M. CARRIERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. CHOLLET Françoise (C.E)	Neurologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.		
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	P.U. Médecine générale	
M. FOURNÉ Pierre	Ophthalmologie	M. MESTHÉ Pierre	
M. GAME Xavier	Urologie		
M. GEIERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation		
M. ZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Professeur Associé Médecine générale	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. ABITTEBOUL Yves	
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène	
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale	Mme MALAVALD Sanda	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAVALD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLNIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHACHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARRAUD Jean (C.E)	Stof. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christel (C.E)	Hématologie		
M. SALES DE GALUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
P.U. Médecine générale			
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)			
Professeur Associé de Médecine Générale			
Mme IRI-DELAHAYE Motoko			

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

**P.U. - P.H.**

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURSA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHALFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOSEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBALD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Eile (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. STILLMUNKES André

M. AUSSEL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECARAMER Stéphane	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BLFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA BIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN  
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL  
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M.C.U. - P.H

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Elenne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONDY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Arne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Meryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emille	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUSSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SALINE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne  
M. CHICOULAA Bruno  
Mme PUECH Marielle

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biochimie et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine Interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan  
Mme BOURGEOIS Odile  
Mme BOUSSIER Nathalie  
Mme LATROUS Lella

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER  
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

## *Serment d'Hippocrate*

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,  
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,  
de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,  
mes confrères et la société.*

# Remerciements

---

*A mon président de jury,*

---

**Monsieur le Professeur Carle PAUL,**

Chef de service,

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Service de Dermatologie.

Vous me faites l'honneur de présider mon jury et je vous en remercie ! Je vous remercie également pour votre pédagogie tout au long de mon internat ainsi que pour votre envie de susciter chez nous le raisonnement scientifique. J'ai appris énormément à vos côtés et je suis ravie de pouvoir continuer à le faire ! Merci aussi pour vos encouragements sportifs !

*A ma directrice de thèse,*

---

**Madame le Docteur MARIE TAUBER,**

Poste d'accueil INSERM - Praticien attaché,

Service de Dermatologie.

Marie, merci de m'avoir fait confiance pour ce travail et de m'avoir guidée pour le mener à bien ! Merci pour ta disponibilité (tu n'es pas avare de ton temps on peut le dire !), et merci pour tes conseils avisés. J'ai appris énormément à tes côtés, et j'ai aussi beaucoup ri, alors merci pour tous ces moments, et j'espère que beaucoup d'autres suivront !

**Madame le Docteur MYRIAM CASSAGNE,**

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier,  
Service d'Ophtalmologie.

Il semblait naturel que vous soyez membre de mon jury de thèse et je vous remercie d'avoir accepté ! Je vous remercie également pour tout votre investissement dans ce travail, votre expertise, une vraie valeur ajoutée, et pour votre disponibilité. Merci !

**Madame le Docteur FRANCOISE GIORDANO-LABADIE**

Praticien Hospitalier,  
Service de Dermatologie.

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse ainsi que pour votre participation dans ce travail ! Merci pour votre enseignement lors de mon passage en dermatologie allergologie !

**Monsieur le Docteur LAURENT GUILLEMINAULT,**

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier,  
Service de Pneumo-allergologie.

Je souhaiterais vous remercier, tout d'abord, d'avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury de thèse, mais également pour votre gentillesse et vos attentions lors du changement de date dans ce contexte si particulier. Je suis impatiente d'avoir votre avis éclairé sur notre travail !



**Au Professeur Juliette Mazereeuw-Hautier,** Merci Juliette pour votre dévouement et investissement afin de nous permettre d'avoir accès à une formation aussi complète et variée que possible ! Merci de m'avoir appris dès le début de mon internat l'art de la rigueur, qui depuis me sert au quotidien ! Merci aussi pour votre humour que j'apprécie beaucoup ! Mon trimestre en dermato-pédiatrie avec vous m'a énormément appris, c'était un régal de travailler au sein de l'équipe des maladies rares !

**Au Professeur Nicolas Meyer,** Merci pour ta pédagogie en onco-dermatologie, mais pas que ! Merci pour ton humour que je comprends parfois en décalé et merci d'avoir accepté de tenir le rôle principal dans la Revue 2018 !

**Au Docteur Marilina Konstantinou,** Merci Marilina pour tout ce que tu m'as appris dès le début de mon internat, merci pour ta gentillesse, ta spontanéité, les rares pauses café ! Je te souhaite beaucoup de bonheur pour la suite, tu vas beaucoup nous manquer !

**Au Docteur Serge Boulinguez,** Serge tu m'as aussi appris énormément, mais on ne va pas se mentir ce n'était pas que sur la Dermatologie ... et c'est pour ça que je voudrais te remercier, tu as ce pouvoir de rendre une discussion intéressante et de parler de tout, en même temps tu connais tout ! Ayoye comme on dirait au Québec !

**Au Docteur Cristian Aquilina,** Merci Cricri pour ta gentillesse, ton naturel, ta disponibilité, merci pour tout ce que tu m'as appris en Dermatologie. Travailler avec toi est un vrai plaisir !

**Au Docteur Marie-Claude Marguery,** merci Mme Marguery pour tout ce que vous m'avez appris ces 4 dernière années sur la photobiologie, de m'avoir appris à décrire de manière précise l'interrogatoire et l'examen clinique, et merci pour votre humour à votre façon !

**Au Docteur Cristina Livideanu,** merci de m'avoir fait profiter de votre expertise en Dermatologie et de votre rire communicatif !

**Au Docteur Maella Severino,** Maella, merci pour tellement de choses, merci déjà pour tout ce que tu m'as appris en Dermatologie, pour ton soutien dans toutes les situations, pour ta présence et ta disponibilité pour tout, tu es un pilier pour nous tous. Merci pour tes blagues, tes pêches aux commérages et ton amitié !

**Au Docteur Claire Uthurriague,** Merci Claire pour ce 1<sup>er</sup> semestre à tes côtés, merci de m'avoir mis en confiance dès le début de mon internat, j'ai beaucoup appris avec toi, ta rigueur, ton naturel et ta patience, tu es un exemple pour moi !

**Au Docteur Juliette Hardy,** Merci juju pour ta gentillesse, ta patience, ton rire, ta fashion attitude et merci pour ce trip à Londres ^^ !!

**Au Docteur Elisabeth Guinard,** Merci Lisa pour tout ce que tu m'as appris, merci pour ton enthousiasme et ton énergie à tout épreuve ! Tu es ma doc des îles préférée !

**Au Docteur Cécile Pages,** Cécile, merci pour ce semestre en ta compagnie, où j'ai appris à te connaître vraiment, avec toutes tes caractéristiques attachantes qui t'appartiennent et qui

me font (sou-)rire souvent, où j'ai pu aussi apprendre à véritablement discuter avec les patients, à manger du chocolat, à aller en concert ... et plein d'autres choses, car énormément de choses à dire sur toi, mais surtout qu'il faut que tu aies plus de lignes de remerciement que Vincent ^^ !

**Au Docteur Vincent Sibaud**, Merci Vince pour ce semestre à l'Oncopôle, c'était sympa d'apprendre les toxicités et tout, un peu moins d'avoir à faire semblant de rire à tes blagues, d'être obligée de prendre le café en plein milieu des consultations, et du temps que j'ai passé à faire le SAV de ta copropriété ! En vrai, merci beaucoup, on s'est bien marré, t'es trop mims !

**Au Docteur Emmanuelle Vigarios**, Merci pour ta gentillesse, ton sourire contagieux, et tout ce que j'ai pu apprendre sur la pathologie buccale à tes côtés !

**Au Professeur Laurence Lamant**, Merci pour votre pédagogie pendant ce stage, mais aussi en RAC et en RCP, merci pour votre gentillesse et votre douceur ! **Au Docteur Emilie Tournier**, Merci beaucoup Emilie pour ce trimestre, merci pour ton enseignement, j'ai tellement appris à tes côtés ! Merci pour ton rire unique, ton enthousiasme inégalable et ta disponibilité ! Merci à toute l'équipe d'anapath, vous avez tous été très avenants et patients avec moi, à prendre le temps de m'expliquer, merci de m'avoir fait découvrir votre univers !

**Au Docteur Hugo Falinower**, Qui peut dire qu'il a fait un atelier coiffure au bloc opératoire avec son ami et Chef ? pas beaucoup je pense ! Ce trimestre en chirurgie plastique n'aurait pas été le même sans toi comme Chef, je parle pas que du côté stage d'humour 101, mais aussi de tout ce que tu m'as appris, de ta patience, de ta confiance et de tes encouragements !

**Au Docteur Thomas Meresse, et au Docteur Dimitri Gangloff**, Merci de m'avoir permis de réaliser ce stage, j'ai appris énormément à vos côtés, et énormément progressé (et aussi bien rigolé) ! Merci à toute l'équipe de Chirurgie Plastique de l'Oncopôle, **au Docteur Karim Kolsi**, pour tes enseignements (pas que sur la Chirurgie) et tes questions pièges !

**Au Dr Serge Madaule**, Merci Serge pour ce semestre à Albi ! J'ai beaucoup appris à tes côtés, sur la médecine interne, le vélo, le hard métal, le Hellfest, ... Merci pour tes CV éclairs, tes encouragements, toujours motivé et motivant, j'ai adoré ! Merci à toute l'équipe de Médecine Interne d'Albi, une équipe au top, accueillante et chaleureuse, **au Docteur Marie-Anne Laffont**, Merci pour tout ce que tu m'as appris en Infectiologie, **au Docteur Clothilde Martel**, pour tes discussions sur la vie ! **Au Docteur Perrine Nicol**, merci pour tout ce que tu m'as appris dès le début de mon internat, et merci pour ce semestre à Albi, c'était super !

**Au Docteur Aude Maza**, Merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur et ta pédagogie ! **Au Docteur Isabelle Dreyfus**, merci pour ton expertise en dermato-pédiatrie et ta gentillesse ! **Dr Jendoubi**, pour ton naturel, au **Dr Benzebouchi** pour ta patience, au **Dr Gall**, **Dr Thomas**, au **Dr Bouznad**, **Dr Hegazy**, et aux autres ! **Merci à toute l'équipe paramédicale du service** que je côtoie depuis bientôt 4 ans et qui est toujours disponible pour nous, dans les moments difficiles, comme dans les moments magiques ! Merci à **Sonia** (tu es si drôle !!), **Morgane**, **Claire** (même si tu es partie en Bretagne), **Nathalie**, **Anne-Marie**, **Marine**, **Nohra**, **Alicia**, **Sophie**, **Gisèle**, **Aurélie**, **Marion**, **Rabah**, **Cathy**, **Françoise**, **Sandrine**, **Laetitia (les 2)**, **Marion**, **Céline**, **Danièle**, **Coralie**, **Elise**, **Carine (les 2 !)**, **Rabah**, **Chantal**, **Ivan**, **Sydney**, **Corinne**, **Alice**, à toute l'équipe ! Merci aussi à tous ceux que j'ai rencontrés à l'Oncopôle et qui ont tous été adorables, **Krystel**, **Patrice**, **Laetitia**, **Claire**, **Lilian**, **Anne-Cécile**, **Eliette**, **Josi** la secrétaire, à **Gargamel** pour tous ces moments que tu continues à nous faire vivre !

**Aurore**, qui l'aurait cru, 2 Clermontoises dans le même service, je ne te connaissais pas, mais je suis tellement contente de te connaître, tu as été un véritable soutien dès le début et tu continues à l'être, merci pour les fous rires, ta bonne humeur, ton optimisme, ton dynamisme et tes soirées SM ! **Phiphi**, ma première co-interne, j'ai tellement eu de la chance !! Tellement cute, souriante, gentille, merci pour tout ce que tu m'as appris !! Tu me manques ! **Marion F**, tu es un vrai coup de cœur, une amie en or, toujours à l'écoute, plein de bonne humeur, de positive attitude, de douceur, et de bons conseils ! Hâte de continuer à travailler à tes côtés ! Merci à **jonjon** le Dieu, et dsl pour les réveils matinaux ! **Manon**, derrière ton petit côté réservé, tu caches des punch lines qui me font tjr trop rire, c'était trop marrant d'être en pédiatrie ensemble, merci de tjr me soutenir et compatir dans mes péripéties ! **Chloé V**, ou peut être que je devrais dire Valette, milieu défensif ! Merci pour tes touches d'humour, et tes yeux plissés au loin tentant de reconnaître les gens sans lunettes ! **Clothilde B**, grande Cloth, tu as été et tu resteras mon influenceuse préférée, **Floche**, flochefocheloché, pour tous les surnoms que tu m'as trouvés pendant ces années et que tu as si bien diffusés, **MarieToupie**, alors j'ai inclus 46 P, parmi ces P, il y avait 5P fumants, ... on a bien rigolé !! **Tiphaine**, pour ton beau parcours en CAP coiffure ! **Elinou**, merci pour ta gentillesse et ton sourire, **Camille**, pour ton calme et ta spontanéité, merci **Marion G**, merci pour tous ces moments avec toi, tjr en train de rigoler, tu vas bcp nous manquer ! **Clouuuuuthilda**, avoue que Nîmes c'est nul et reviens à Toulouse ! **Clarinette** qui rit qui pète, j'espère que tu as mis une robe de gala pour l'occam ! **Cucu**, pqq il y a tellement d'amour sous cette tignasse de lionne, **Alexis**, tant de points en commun, on s'est bien marré !! Merci pour le partage de tes blagues comme de tes connaissances végétales, un goût évident pour la nature et la verdure ! **Jeannou**, petit chou, pleine d'humour, tjr un bonbon à la bouche ! A **Eva**, un pti bout de femme plein d'énergie et de bonne humeur, une vraie pile ! Content de te revoir pour la fin du semestre ! **Pauline B**, pour tes blagues qu'il faut savoir écouter, mais très drôles, et pour tous tes gâteaux ! **Sara**, petite nouvelle, tu es si gentille et adorable, bienvenue ! **Marie G.**, la gardienne de l'hôpital, tu fais tes rondes un café à la main et la clope au bec, ça va nous manquer ! A **Claire (ou Clara ?)**, et **Chloé C.**, on se connaît pas encore très bien, mais c'est pour bientôt ! Bienvenue dans votre nouvelle famille en Dermatologie ! A **Mutlak**, **Abdullah**, **Momo** ! **Majed**, tu nous manques en soirées !

**Aux Albigeois**, **Marion F**, une belle rencontre, merci pour toutes ces discussions, malgré l'absence de nouvelles, dès qu'on se revoit c'est tjr aussi bien ! Merci ! **JB**, MPR/ostéopathe/ultra-traileur/alpiniste/ quoi d'autres ? **Geoffrey**, joueur de foot professionnel, **Pierre**, **Marie**, **Yoann**, **Marie Jo**, **Caro**, **Julie**, **Raph**, **Alizée**, **Thomas**, **Isis**, **Olga** et **Hub** (trop sympa !) ! Merci pour ce semestre au top !

**Aux cointernes d'Anapath et Guillaume**, vous avez tous été tellement accueillants, j'ai adoré mon trimestre avec vous, dans votre univers, notre team aux foulées, la pelle d'or !! Merci ! Bonjour à Chantal 😊 **Aux cointernes de Chir Plastique**, c'était dur de tenir le rythme, mais on a bien rigolé !! **Pierre**, je n'aurais jamais cru rire autant, et je sais maintenant qu'il ne faut pas te poser de question sur ce que tu manges au petit déjeuner (la quantité) ou te parler d'un sujet (type ton vélo) si je n'ai pas minimum 20 minutes devant moi, et surtout, qu'il ne faut pas être dans le coin si tu as du retard sur ton programme au bloc des locaux ! **Benj**, merci pour tout ce que tu m'as appris sur la mammoplastie, ça me servira toute ma vie ! En vrai, merci d'avoir été patient avec moi et pour tout ce que tu m'as appris ! **Fahad**, ton énergie débordante, je n'oublierai jamais !

**A mes cointernes d'Oncodermato**, **Vince**, **Floche** et **Céc**, on s'est bien marrés ! Surtout en RCP quand je lisais mes bio ! Ça me manque les soirées avec vous !

**A la Colloc, Riri**, tellement drôle, hyperexcitée, on ne comprend pas toujours ce que tu dis, car parfois tu rigoles en même temps ! En tout cas, tu es hyper attachante, ton sourire, ton rire... tu es devenue une amie sur qui on peut compter dans toutes les situations <3 ! Bienvenue à Adrien dans notre petite communauté de l'anneau ! **TibCo®**, au début t'étais un peu hautain, mais finalement le mec de Sybille est sympa ! En vrai, toi aussi tu es hyper attachant (c'est pas pcq je manque de vocab, même si bon on va pas se mentir je suis pas Française) ! Tu es doux (d'Issoire c'est ça ?) et un ami sûr ! Ton sarcasme me fait bcp rire, et tu comprends mon humour, et ça c'est pas facile ! **Emilix-loche**, trop contente de t'avoir rencontré, tu as un cœur tellement grand, empathique, et hyper sensible, tu es trop mignonne, ce qui parfois est en décalage avec ton humour !! Je vous aime tous très forts, vous comptez beaucoup, et je sais qu'on sera tjr là dans les moments difficiles, comme pendant les discussions enflammées d'Antoine et Tim sur les lipomes !

**A nos futurs Collocs** (on espère tellement !), **Dianoux**, une découverte pendant cet internat, même si on a pas passé énormément de temps ensemble, j'ai déjà l'impression de te connaître, ton naturel et le fait que tu rigoles de tout, sont 2 choses parmi tant d'autres que j'apprécie chez toi (même si ta passion pour les raptors m'interroge !) ! **Hugo**, cf plus haut ! Nan je déconne !! Tjr le (jeu de) mot pour rire, mais tu sais aussi être sérieux, tu es sincère dans toutes tes relations et c'est rare ! Tous les 2, vous êtes tellement drôles (ensemble et séparément) ! Je suis trop contente de pouvoir vous compter parmi mes amis, j'espère qu'on pourra rigoler ensemble longtemps, et surtout qu'on aura le temps de télécharger plein de jeux avant Tahiti (War zone en cours les gars !!) !

**Benjam** (présent), tu es plein d'amour, toujours là pour tout le monde, plein d'énergie, tu nous as rassemblé pour le Bureau 2018, et je voudrais t'en remercier, c'était une année magique, grâce à toi ! et Merci d'être drôle ! **Ondine**, tjr motivée pour pleins de choses, pleine d'énergie aussi, à l'écoute, j'adore notre HOTLINE d'avis perso, et j'aime quand tu contredis Ben, c'est trop marrant (B : « tu vois la rue illuminée, c'est celle qui mène à Rangueil », O : « Non ») !! Vous êtes géniaux ! **Pierre**, j'ai déjà parlé de toi, mais ya tellement à dire, j'adore qu'on puisse avoir des anecdotes communes de stage genre les commentaires malaisants de tu sais qui ! **Nicolas** Boeshlin, Nicolaï, ou bien Nico, ton rire est légendaire, et on ne voit plus tes yeux, ta peur de devenir chauve alors que je ne connais personne avec une telle crinière, ta générosité, ton humour, tes anecdotes mytiques (« t'est le diable »), tu es un ami unique sur qui on peut compter ! **Camille**, tjr en train de rire ! **Youbi**, de l'internat de Rangueil à celui d'Albi (dans la maison de l'enfer !), tu es trop mignon ! Attentionné, drôle et plein de belles valeurs, j'ai aimé apprendre à te connaître, et je suis trop contente de te revoir à chaque fois ! **PauPau**, toujours souriante, enjouée et avenante, lumineuse ! **Olga** !!! Tellement cute !! tjr hyper motivée (parfois tu démotives aussi !!), plein d'entrain, tjr contente, tu rigoles de tout, j'adore ! j'adore ! **Poulette**, tjr prête pour les virées rando, et un humour que j'aime beaucoup ! Tu as un don pour le sourire sans lèvre ! **Cédric**, ton humour subtil, ton regard coquin, ta façon d'être, j'adore discuter avec toi de tout, c'est tjr passionnant ! **Caméliax**, t'es tellement gentille avec tes externes ! **Camoulox** ! Tu me fais trop rire, t'es hyper naturelle, pleine d'énergie puis d'un coup plus du tout ! Tu prends tjr des nouvelles de tout le monde et tu sais aussi tellement bien faire le sourire sans lèvre <3 ! J'espère qu'on ira ensemble à Zemmouri un jour ! **Antoine**, tellement gentil, hyper avenant, t'es tjr hyper content, je ne t'ai jamais vu de mauvaise humeur, c'est fou ! **Anne**, toujours à l'écoute et à raconter des blagues sous ta cape ! **Léo**, pas si Parfait, mais plein d'humour ! **Léopoldine**, tellement cute, tjr souriante, c'était cool de se voir plus souvent, à l'Oncopôle puis à Larrey ! **William**, les blagues fusent mais tu restes de marbre ! la

susu tu sais gérer ! **Mathieu**, Douikman, Vieux machin, Don Ouarzazate, Messir Babouche, Roi d'Aghraba, tellement de choses à dire, que j'en perds mes makrouts ! Je dirai simplement, MERCI pour tout ce que tu nous fais vivre à tous ! **Sanchou**, tu me fais tellement rire, tu es un phénomène, notre amour pour koh lanta nous a réunis dès le début (PS : elle est folle cette saison !!) ! Tu es toujours souriante (vénère parfois !!), et toujours présente et disponible pour tes amis, merci ! **Tibère**, ou devrais-je dire Butor ! J'avoue, je fais semblant de connaître qd tu parles de sport ^^ ! **Thibault le Tangi**, très gentil suissi ! Merci pour cette expression, c'est fou ce qu'elle me fait rire ! **Tim**, tu fais partie de la team Tim !! Tjr plein d'énergie, tu répands ta bonne humeur partout où tu vas ! Généreux de manière général, de ton temps aussi et de tes connaissances sur les tumeurs ostéo-articulaires et/ou graisseuses et/ou clou gamma ! **Arnault**, Forceur numéro 1bis (après Douikini), tes expressions sont uniques et magiques, comme toi ! « Normal » ! **Baptiste**, ou celui qui murmurait à l'oreille de tous, discuter avec toi n'est pas chose facile lors d'une soirée animée, mais tu es attentionné, et tjr à l'écoute des bons bails ! **Harold**, roi de la vague, **Alexis**, ton interprétation mémorable sur Franckie vincent à la Revue, **Marilou**, ta spontanéité, **Pierre Massénat**, amoureux de la nature, **Alisson**, ton sourire contagieux, à tous les brigadiers et brigadières, à **Michel**, qui nous a quittés trop tôt, Merci à tous d'avoir fait de cet internat, des années inoubliables !

---

*A mes amies de très longtemps,*

**Bousquette**, ou mémère ! Tu es tjr enthousiaste, un peu hypochondriaque parfois, hyper sensible et tellement drôle !! Après toutes ces folles années d'externat ensemble, je suis trop contente qu'on ait choisie la même ville à l'internat, on se connaît encore mieux et on a tous pu connaître **Pitch** sous son vrai jour ! Pitch, notre kiné préféré, heureusement que tu es là pour rééduquer tous ces fragiles ! Tu es tellement drôle, ta folie, le nain ^^ !! Tu es aussi sincère et pleins de bons conseils ! Vous vous êtes bien trouvés tous les deux <3 ! **Maxou**, pour moi, tu resteras un génie fou ! Intéressé par tout, tu es naturellement drôle, merci pour ces années d'externat ensemble qui n'auraient jamais été les mêmes **et Lola**, merci de nous avoir supporté en D4 (enfin lui surtout ^^) ! J'ai trop hâte de rencontrer Lili !! **Clarisse**, derrière ton petit air détaché, se cache bcp de tendresse ! Ton rire et ton caractère te rendent si attachante ! Merci d'avoir animé nos sous colle !! et merci de m'avoir fait découvrir le bled dont je me souviens plus du nom ! **PE**, ultime participant des sous colles, merci ! **Lulu**, ma lulu, depuis le lycée, le TPE ^^, et tout l'externat, tu as tjr été là pour moi, et tu m'as tjr motivé pour tout, merci !! **Joumila**, j'admire ta positive attitude et ton caractère de fonceuse ! Tu m'inspires et m'épates à chaque fois ! Tu es et resteras bien plus qu'une amie ! **Stellouchou**, on s'est trouvé, dès le début et on s'est tellement comprise, et c'est tjr le cas ! Autant d'énergie dans ce petit bout de femme m'impressionne tjr, merci pour toutes ces belles années ! **Mathieu**, ton air jovial si attachant, merci ! **Tom Cach et Max Theil**, nos 2 acolytes de l'externat !! **Hortichou**, colloc de courte durée et amie pour toujours, tu es d'un optimisme et d'une gaieté ! Tu me remontes le moral sans t'en rendre compte ! **Chloé**, ta folie, ton naturel et ta sincérité te rendent si spéciale, tu as été une découverte et une amie en or ! **Peter**, on aura tellement ri avec toutes ces histoires, du petit jack au (Mac) Donalds, en passant par l'odeur de chou le matin ! Merci pour toutes ces années, merci d'avoir été là pour moi et merci d'être venu à Toulouse, enfin merci d'être un ami sincère ! **Maxou foquettino**, ton amour pour le foot m'impressionne tjr, et surtout tous les jeux de mots qui vont avec et que je ne comprends pas ! Je t'admire beaucoup, tu es sincère, naturel, jamais prétentieux, c'est hyper agréable de discuter avec toi ! On aura bien rigolé toutes ces années !! et surtout, merci à **Kim** !

**A Antoine**, mon meilleur ami, l'Amour de ma vie, tu es de loin la personne qui me fait le plus rire ! Merci d'être là pour moi, merci pour tes encouragements dans tout ce que je fais et de me pousser à accomplir toujours plus, merci de partager tous ces moments avec moi, merci de faire partie de ma vie et de la rendre si douce !

**A Mimi**, ma sœur chérie, merci pour ton soutien inégalable, merci d'être une sœur en Or, merci de me faire sentir si spéciale, merci pour tous les fous rires, merci d'être qui tu es et merci d'être là ! Je suis fière d'être ta sœur ! **A Maz**, pour les discussions enflammées sur tous les sujets possibles, merci pour ton soutien et merci d'être là pour mimi !

**A ma Mère**, sans qui je ne serai pas là aujourd'hui ! Même si tu n'es plus là, je sais que tu dois être très fière de moi, et je tiens à te remercier d'avoir fait de moi la personne que je suis, tu continues à m'inspirer et tu resteras un exemple dans tous les domaines pour moi !

**A Adrien**, merci adridri, pti bro, pour ton écoute, ton optimisme, ta gentillesse, tes conseils, ton enthousiasme, ton énergie, ta présence simplement dans tous ces moments !

**A tonton Mourad**, merci pour tout ce que tu as fait pour moi, pour ton soutien dans ces longues études que tu as connu aussi !

**A tata Claudie**, merci tata pour ton soutien, ta gentillesse, ta générosité, merci pour toutes tes attentions, et tes mots d'encouragements ! Merci d'avoir toujours été là pour moi !

**A Memes**, merci de m'avoir toujours poussé et encouragé, merci pour les couscous et les makrouts dont je raffole (et tous les petits kgs que j'ai pris), merci pout tout grand-maman ! Merci à toute ma famille, d'être présente pour moi et de m'encourager !

**A Claude et Chantal**, merci du fond du cœur pour tout, vous avez depuis longtemps été présents pour moi, avec beaucoup de bons conseils, de tendresse et générosité ! Vous êtes de vrais exemples de bonté et de courage et je vous remercie pour tous ces moments partagés qui me font à chaque fois très plaisir !

**A Marie**, merci Marie pour ton soutien pendant ces études que tu connais bien, pour tes encouragements, tes conseils avisés ! J'ai hâte de connaître le frère ou la sœur de Maxime !

**A David**, merci David pour ta sagesse, ta patience, et ton calme dans toutes les situations, merci pour tes encouragements et ton soutien ! **A Maxime**, merci d'être si mignon !!!!

**A Wen Chin, Rémi et Théophile**, mes Toulousaing-Nivernais-Taïwanais préférés !!!

**Aux Montréalaises, Amina**, ma 2<sup>ème</sup> sœur, on a grandi ensemble, et tu as tjr été là pour nous, pour nous faire rire ou pour nous soutenir, Merci ! **Sousi**, tu es tellement cute, tjr optimiste, à voir le bon côté des choses, je suis tellement heureuse que tu fasses partie de mes amies ! Merci pour tous les fous rires ! J'ai hâte de rencontrer ta petite Arya ! **Sarah**, merci de m'avoir tjr soutenue, j'aime que lorsqu'on se revoie, c'est comme si on ne s'était jamais quitté ! **Mariam**, nos discussions philosophiques, **HappySammy**, ta joie de vivre !! Merci pour toutes ces années !

# Table des matières

---

<b>PARTIE 1 : LA DERMATITE ATOPIQUE .....</b>	<b>2</b>
<b>1 INTRODUCTION .....</b>	<b>2</b>
1.1 GENERALITES .....	2
1.2 PHYSIOPATHOLOGIE .....	2
1.2.1 Barrière cutanée .....	2
1.2.2 Réponse immunitaire : Th1/Th2.....	3
1.2.3 Microbiote cutané.....	4
1.3 PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE.....	4
1.3.1 Séméiologie.....	4
1.3.2 Aspect histologique .....	4
1.3.3 Atopie.....	5
1.3.4 Diagnostic et formes cliniques.....	6
1.3.5 Evolution.....	9
1.3.6 Degré de sévérité et outils d'évaluation.....	10
1.4 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	11
1.5 MANIFESTATIONS OCULAIRES AU COURS DE LA DERMATITE ATOPIQUE .....	12
1.5.1 Généralités.....	12
1.5.2 Atteinte péri-oculaire.....	12
1.5.1 Atteinte de la surface oculaire .....	13
1.5.2 Autres atteintes oculaires.....	16
<b>2 DUPILUMAB .....</b>	<b>17</b>
2.1 GENERALITES ET MODE D'ACTION .....	17
2.2 INDICATIONS.....	17
2.3 EFFICACITE ET TOLERANCE .....	18
<b>PARTIE 2 : ETUDE.....</b>	<b>19</b>
<b>1 ETAT DE LA QUESTION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE.....</b>	<b>19</b>
<b>2 MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>20</b>
2.1 PATIENTS ET TRAITEMENTS .....	20
2.2 EVALUATION DERMATOLOGIQUE.....	20
2.3 EVALUATION OPHTALMOLOGIQUE.....	20
2.4 BIOMARQUEURS DE L'INFLAMMATION DE TYPE 2.....	21
2.5 ANALYSE STATISTIQUE.....	22

<b>3</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>23</b>
3.1	CARACTERISTIQUES GENERALES ET COMORBIDITES ATOPIQUES.....	23
3.2	CARACTERISTIQUES DE LA DERMATITE ATOPIQUE A L'INCLUSION ET DONNEES D'EFFICACITE EN VIE REELLE .....	23
3.3	CARACTERISTIQUES OPHTALMOLOGIQUES A L'INCLUSION .....	26
3.4	EFFET INDESIRABLE OCULAIRE .....	28
3.5	FACTEURS ASSOCIES A L'EFFET INDESIRABLE OCULAIRE.....	30
<b>4</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>32</b>
4.1	INCIDENCE ET CARACTERISTIQUES DE L'EFFET INDESIRABLE OCULAIRE.....	32
4.2	FACTEURS ASSOCIES.....	35
4.3	HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	36
4.4	PRISE EN CHARGE DE L'EFFET INDESIRABLE OCULAIRE .....	38
4.5	LIMITES DE L'ETUDE.....	38
<b>5</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>39</b>
	<b>ANNEXE</b> .....	<b>40</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>67</b>
	<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>75</b>



**FREQUENCE ET CARACTERISTIQUES DES  
EFFETS INDESIRABLES OCULAIRES INDUITS  
PAR LE DUPILUMAB CHEZ LES PATIENTS  
TRAITES POUR UNE DERMATITE ATOPIQUE**

# Partie 1 : La Dermatite Atopique

---

## 1 Introduction

---

### 1.1 Généralités

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire chronique de la peau affectant environ 4 % de la population française avec une prévalence en augmentation dans les pays occidentaux (1). La maladie débute le plus souvent dans l'enfance, après le 3<sup>ème</sup> mois de vie, mais peut apparaître plus tardivement, y compris à l'âge adulte. Son origine est multifactorielle comprenant des facteurs génétiques comme une mutation du gène de la *filaggrine* retrouvée chez environ 1/3 des patients (2), des facteurs environnementaux et un dysfonctionnement de la réponse immunitaire.

### 1.2 Physiopathologie

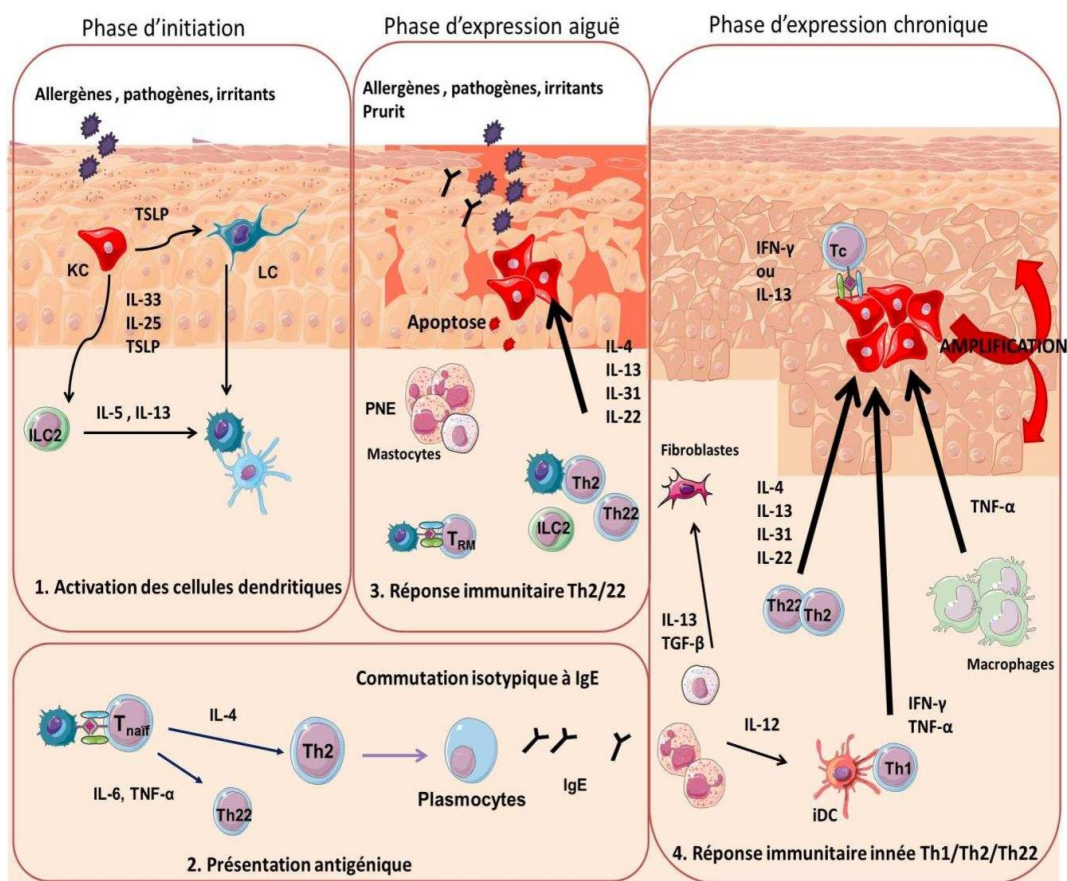
#### 1.2.1 Barrière cutanée

Les patients atteints de dermatite atopique (DA) ont une barrière cutanée altérée en peau saine et en peau lésée facilitant la pénétration d'allergènes (3). La filaggrine est une protéine de structure de l'épiderme qui assure la qualité de la barrière cutanée en maintenant un niveau d'hydratation cutanée optimal. Une mutation inactivatrice hétérozygote du gène codant la filaggrine est fréquemment retrouvée dans la population générale (10 %) et multiplierait par 3 le risque de développer une DA (4). D'autres anomalies de la barrière cutanée sont décrites dans la DA, telles qu'une diminution de l'expression d'autres protéines de la fonction barrière (loricrine, involucrine, cornéodesmosine, etc) (5) ou une diminution d'activité de certains inhibiteurs de protéases (par exemple LEKTI dans le syndrome de Netherton) (6). Ces anomalies constitutionnelles de la peau favorisent le passage transcutané d'allergènes, entraînant une réponse Th2 exacerbée et une sensibilisation médiée par les immunoglobulines E (IgE) exposant ainsi au risque de maladies allergiques extra-cutanées, en particulier alimentaires (7,8). L'inflammation de type 2 et l'altération de la barrière cutanée sont fortement intriquées dans la physiopathologie de la DA. En effet, un défaut de la filaggrine peut induire une réponse inflammatoire *via* le passage anormal d'allergènes à travers la peau et inversement, l'inflammation inhibe l'expression de la filaggrine *via* les cytokines pro inflammatoires (IL-4, IL-13, Tumor Necrosis Factor (TNF) et IL-25) (9,10).

Il a été démontré que les traitements topiques anti-inflammatoires (dermocorticoïdes et inhibiteurs de calcineurine) améliorent la barrière cutanée en stimulant la production de filaggrine fonctionnelle (11).

### 1.2.2 Réponse immunitaire : Th1/Th2

Le passage transcutané d'allergènes, en lien avec l'altération de la barrière épidermique, ainsi que des facteurs irritatifs chimiques initie la réaction inflammatoire (Figure 1). Les cellules de Langerhans (cellules de l'immunité innée épidermique) activées en partie par le contact avec les allergènes polarisent l'inflammation vers la voie Th2 (avec production de cytokines IL-4, 5, 9, 13, 31) et Th22 (avec production d'IL-22) en phase aiguë. En phase chronique, il existe une augmentation progressive des lymphocytes Th1, Th17 et Th22 avec production d'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (2).



**Figure 1.** Physiopathologie de la dermatite atopique

(Figure issue du travail de thèse de sciences : *Rôle de l'oncostatine M et des interleukines 6 et 31 dans l'inflammation cutanée chez la souris*, Mathilde Pohin, 2017, Médecine Corpus ID 89842642)

### 1.2.3 Microbiote cutané

Le microbiote cutané humain est la communauté de micro-organismes commensaux vivant en symbiose à la surface cutanée. Le microbiome cutané se constitue après la naissance *via* celui de la mère et l'environnement. Le microbiome cutané des enfants atopiques est différent de celui des enfants non atopiques, il a en effet été observé une diminution de la diversité des bactéries commensales au cours des poussées de DA, celles-ci étant remplacées par des souches de Staphylocoques (dorés et *epidermidis*) (12). La diminution de production des peptides antimicrobiens induite par l'inflammation Th2 favorise ainsi la colonisation de *S. aureus* et une moins grande diversité bactérienne. Il a été démontré que les dermocorticoïdes sont capables de restaurer ce déséquilibre lors des poussées de DA en dehors de toute antibiothérapie locale ou générale (13).

## 1.3 Prise en charge diagnostique

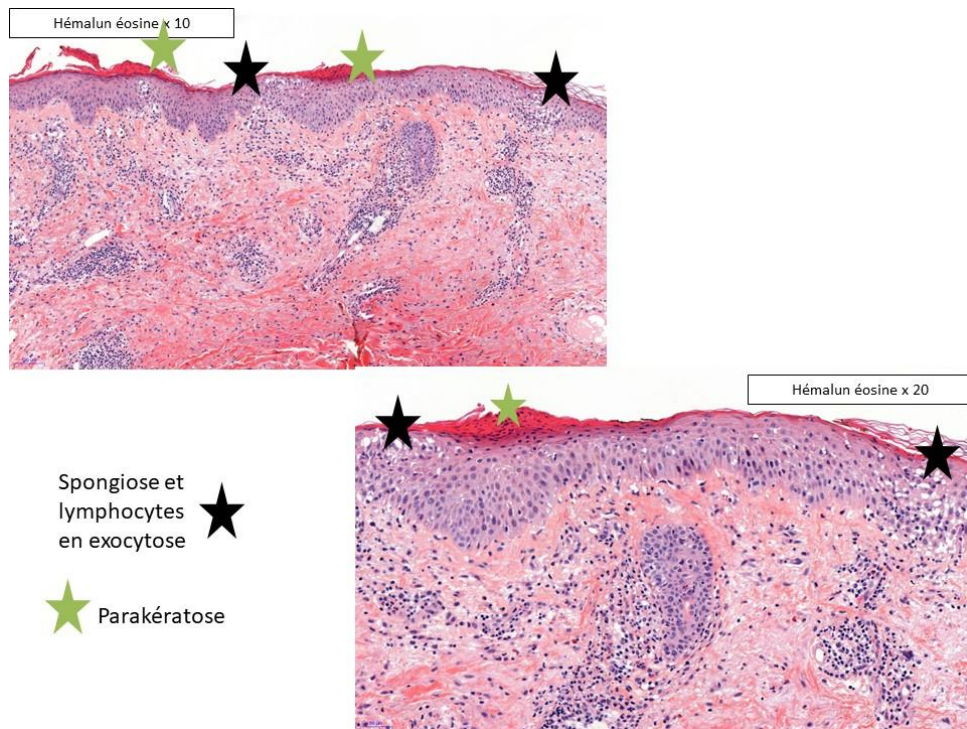
### 1.3.1 Séméiologie

La lésion élémentaire de l'eczéma aigu est une micro vésicule reposant sur un épiderme maculeux érythémateux. En général, il s'agit initialement de multiples microvésicules regroupées sur des placards érythémateux, avec des localisations diverses et souvent stéréotypées en fonction de l'âge. Ces lésions évoluent vers des lésions suintantes, puis excoriées et croûteuses, et au stade chronique, vers une lichénification, c'est-à-dire un épaissement de la peau avec accentuation des reliefs des plis naturels, du fait d'un prurit important. Une xérose cutanée plus ou moins sévère s'y associe souvent et constitue une des cibles de la prise en charge.

### 1.3.2 Aspect histologique

L'aspect histologique peut aider au diagnostic, mais la biopsie est limitée à l'élimination des diagnostics différentiels devant les formes atypiques, érythrodermiques ou chez le sujet âgé sans antécédent atopique. Les éléments anatomopathologiques retrouvés sont les suivants :

- Au stade aigu : on trouve une spongiose focale dans la partie profonde de l'épiderme, associée à une parakératose focale et humide, menant parfois à la formation de vésicules remplies de sérosités, de lymphocytes et d'histiocytes. Un œdème du derme papillaire est noté, associé à un infiltrat lympho-histiocytaire et quelques polynucléaires éosinophiles (Figure 2, p. 5).



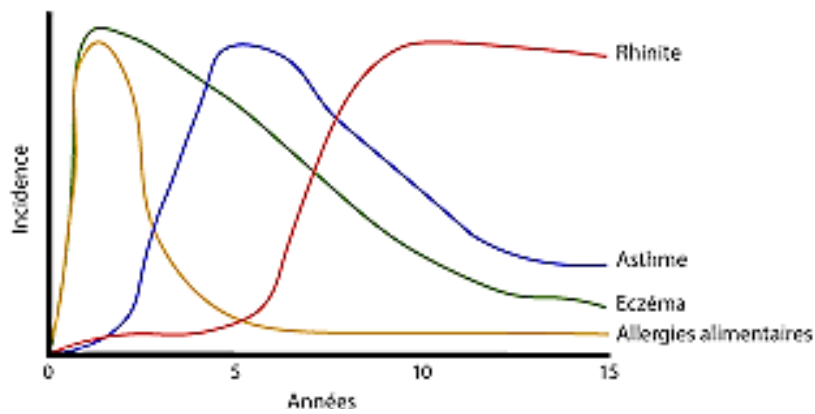
**Figure 2.** Image histologique de dermatite atopique au stade aigu  
(Photographies du Dr Emilie Tournier, service d'anatomo-pathologie, CHU de Toulouse)

- Au stade subaigu puis chronique : il existe une diminution puis une disparition de la spongiose, un épaissement de l'épiderme avec une acanthose irrégulière, une hypergranuleuse et un allongement des crêtes papillaires (lichénification). L'œdème dermique est remplacé par une discrète fibrose (14).

### 1.3.3 Atopie

L'atopie est une prédisposition personnelle et/ou familiale se manifestant le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence, à devenir sensibilisé et à produire des anticorps de type IgE spécifiques en réponse à une exposition naturelle à des allergènes de l'environnement (15).

Le terme de marche atopique désigne le fait que très souvent, la maladie atopique suit une évolution stéréotypée : la première manifestation est l'eczéma, qui débute au cours du premier semestre de vie, la seconde est l'asthme, qui débute entre 2 et 4 ans, la troisième est la rhino-conjonctivite (Figure 3, p. 6).



**Figure 3.** Evolution de la marche atopique

(Photographie issue de *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 6<sup>ème</sup> édition, chapitre 5-2 dermatite atopique, Bieber T., 2017)

### 1.3.4 Diagnostic et formes cliniques

Plusieurs maladies pouvant se manifester sous la forme d'eczéma, c'est le contexte clinique qui permettra d'orienter vers le diagnostic de DA, notamment en présence d'une histoire familiale d'atopie. Il existe des critères diagnostiques revus et validés par The United Kingdom Working party (16), utilisés principalement en recherche clinique (Figure 4). Dans les formes tardives, la mesure de biomarqueurs de l'inflammation de type 2 (IgE totales sériques et polynucléaires éosinophiles) peut aider.

#### Critères de diagnostic de l'United-Kingdom working party

**Critère obligatoire** : dermatose prurigineuse ou parents rapportant que l'enfant se gratte ou se frotte

**Associé à trois ou plus des critères suivants :**

1. Antécédents personnels de dermatite des plis de flexion (fosses antécubitales, creux poplitée, 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 de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans).
3. Antécédents de peau sèche généralisée au cours de la dernière année.
4. Eczéma des grands plis visible 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 uniquement).

**Figure 4.** Critères diagnostiques de Hanifin et Rajka (1980) revus, modifiés et simplifiés par The United Kingdom Working party (1994) (16,17)

Plusieurs présentations cliniques sont possibles :

- L'atteinte des convexités classiquement dès les premiers mois de vie (Figure 5) ;
- L'atteinte des plis avec lichénification (Figure 6, p. 8) ;
- L'atteinte diffuse excoriée ;
- L'atteinte prédominante de la face et du cou (« head and neck dermatitis ») parfois associée à une colonisation à *Malassezia* (17);
- Un prurigo lichénifié et généralisé souvent chez le sujet plus âgé ;
- Une dyshidrose palmo-plantaire ;
- Un eczéma nummulaire (Figure 7, p. 8) ;
- ou encore un eczéma chronique des mains (Figure 8, p. 9), forme particulière de DA de l'adulte, parfois associée à un eczéma de contact allergique.



**Figure 5.** Dermatite atopique des convexités chez le nourrisson  
(Photographies du service de Dermatologie, CHU Toulouse)



**Figure 6.** Dermatite atopique lichénifiée des plis  
(Photographies du service de Dermatologie, CHU Toulouse)



**Figure 7.** Dermatite atopique nummulaire  
(Photographies du service de Dermatologie, CHU Toulouse)



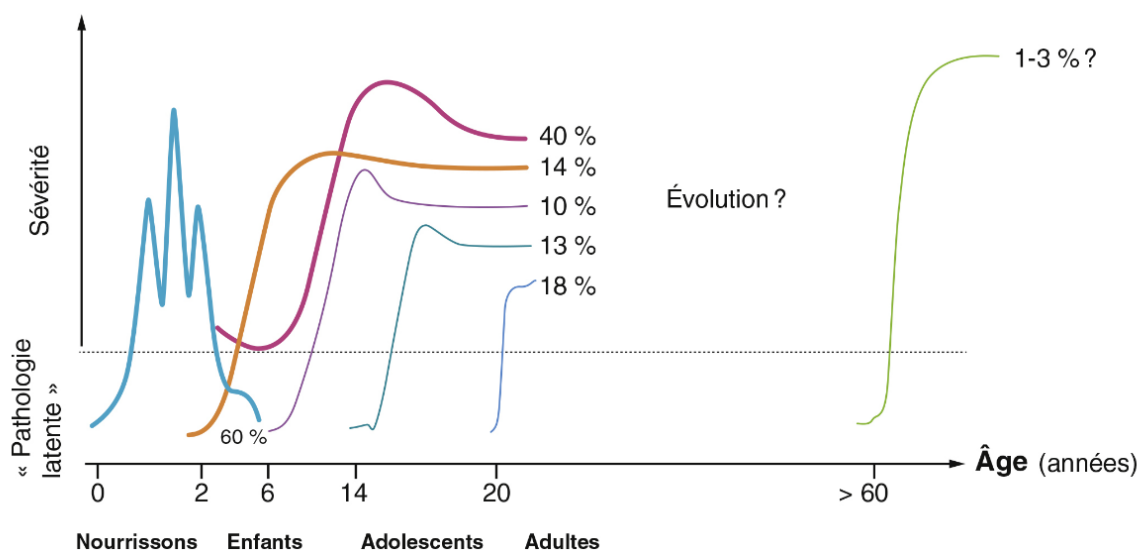


**Figure 8.** Eczéma chronique des mains  
(Photographies du service de Dermatologie, CHU Toulouse)

### 1.3.5 Evolution

La DA débute le plus souvent dans l'enfance, mais peut débuter plus tardivement, à l'adolescence ou à l'âge adulte, voire après 65 ans. Une rémission spontanée avant l'âge de sept ans est souvent observée, bien qu'une persistance jusqu'à l'âge adulte ou une évolution biphasique (récidive à l'âge adulte après une période de rémission) soient possibles (Figure 9, p. 10).

La DA peut évoluer par poussées successives, avec des périodes de rémission plus ou moins importantes, ou selon un mode chronique et persistant.



**Figure 9.** Histoire naturelle de la dermatite atopique

(Photographie issue de *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 6ème édition, chapitre 5-2 dermatite atopique, Bieber T., 2017)

### 1.3.6 Degré de sévérité et outils d'évaluation

Evaluer le degré de sévérité permet de guider la prise en charge et de suivre l'évolution de cette dermatose chronique. Plusieurs outils d'évaluation clinique sont disponibles, les principaux sont les suivants :

- Le SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) (18) intégrant les échelles visuelles analogiques (EVA) de prurit et de perte de sommeil (évaluées par le patient et cotées de 0 à 10), qui distinguent les formes mineures (SCORAD entre 0 et 25), les formes modérées (25 et 50) et les formes sévères (> 50) (voir annexe SCORAD en fin de document). Ce score, validé par l'initiative HOME (the Harmonizing Outcome Measures for Eczema) (19) est largement utilisé par les dermatologues hospitaliers en Europe. Certains lui préfèrent le score EASI (20) (Eczema Area and Severity Index) qui ne prend pas en compte les symptômes « subjectifs » de prurit et de perte de sommeil.
- L'IGA (Investigator Global Assessment) (21) coté de 0, patient blanchi, à 5, patient très sévère (voir annexe IGA en fin de document).
- Le DLQI (Dermatology Life Quality Index) (22) qui est un outil d'évaluation de l'altération de la qualité de vie induite par la maladie, imparfait car n'ayant pas été spécifiquement développé pour la DA, mais souvent utile pour adapter la stratégie thérapeutique (voir annexe DLQI en fin de document).

## 1.4 Prise en charge thérapeutique

La DA étant une maladie chronique évoluant par poussées successives ou persistante, raison pour laquelle l'éducation thérapeutique du patient occupe une place essentielle dans sa prise en charge. L'éviction des facteurs irritants et certaines mesures d'hygiène (douches rapides à l'eau tiède, huile ou base lavante sans savon et sans parfum, application d'émollients quotidienne en dehors des poussées) permettent de diminuer la fréquence des poussées et le recours aux anti-inflammatoires topiques.

Le traitement de première intention repose sur les dermocorticoïdes (d'intensité modérée à très puissante) en application quotidienne en phase d'attaque, jusqu'à disparition complète des lésions d'eczéma. Une seule application par jour suffit, la couche cornée ayant un effet réservoir. Un traitement d'entretien à type de week-end thérapie, basé sur une application quotidienne, deux jours par semaine sur les zones où l'eczéma récidive fréquemment, permet un espacement des poussées, réduit l'intensité de ces dernières et limite la quantité de dermocorticoïdes appliqués au long cours. Une alternative thérapeutique est le tacrolimus topique qui a une efficacité comparable en phase d'attaque. Il est indiqué en France (autorisation de mise sur le marché (AMM)) en deuxième intention dans la DA modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent de plus de 16 ans à 0,1 % en application biquotidienne et à 0,03 % chez l'enfant de plus de deux ans. Son intérêt réside principalement dans le traitement des atteintes du visage et des plis de par l'absence d'effet indésirable atrophiant contrairement aux dermocorticoïdes.

En France, les alternatives thérapeutiques ayant l'AMM dans les formes modérées à sévères, en cas d'échec des traitements locaux, sont la photothérapie (UVB TL01, UVA1 si disponibles et PUVA le cas échéant) et la ciclosporine *per os*, pour une durée maximale de deux ans. Jusqu'à récemment, le méthotrexate était également largement utilisé, hors AMM, car il présentait l'avantage de pouvoir être prescrit à plus long terme que la ciclosporine et pour une population plus large. D'autres traitements étaient autrefois utilisés dans les formes résistantes (mycophénolate mofetil, azathioprine, cyclophosphamide) mais sont quasiment abandonnés aujourd'hui.

L'avènement du dupilumab, anticorps monoclonal ciblant la sous-unité alpha commune aux récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13, première biothérapie de l'arsenal thérapeutique dans la DA a généré beaucoup d'espoir pour la prise en charge des formes modérées à sévères de la maladie. Un chapitre spécifique est dédié au dupilumab ci-après. D'autres molécules sont actuellement

à l'étude, notamment des anticorps anti IL-13 (lebrikizumab, tralokinumab...), anti-JAK (baricitinib, upadacitinib), anti IL-31 (nemolizumab), etc... Ces molécules ne seront pas détaillées dans ce travail.

## 1.5 Manifestations oculaires au cours de la dermatite atopique

### 1.5.1 Généralités

Les patients atteints de DA ont un risque augmenté de complications ophtalmologiques comparativement à la population générale, en lien avec la sévérité de leur maladie (23). Toutefois, même en l'absence de lésions cutanées, une inflammation oculaire est possible et constitue un signe de sévérité de la DA (24). L'étiologie des complications oculaires de la DA est complexe, probablement multifactorielle impliquant des facteurs traumatiques liés au grattage, des facteurs dysimmunitaires et génétiques (23).

### 1.5.2 Atteinte péri-oculaire

Une atteinte péri-oculaire ou de la paupière est présente dans un tiers des cas et se manifeste suivant des présentations cliniques variées, définies ci-après (Tableau 1) telles que le double repli palpébral de Dennie Morgan (Figure 10A, p. 13), une hyperpigmentation palpébrale, le signe d'Hertoghe, une madarose, une lagophtalmie, et dans les formes les plus sévères un ectropion cicatriciel.

<i>Signes</i>	<i>Description clinique</i>
<b><i>Eczéma des paupières</i></b>	Cf texte (Figure 10C)
<b><i>Lichénification palpébrale</i></b>	Epaississement de la paupière avec aspect cartonné du bord libre
<b><i>Hyperpigmentation palpébrale</i></b>	Coloration grisâtre ou brunâtre de la paupière
<b><i>Signe d'Hertoghe</i></b>	Perte des poils du tiers externe des sourcils
<b><i>Madarose</i></b>	Perte totale des cils
<b><i>Trichiasis</i></b>	Inflexion des cils vers le globe oculaire
<b><i>Signe de Dennie-Morgan</i></b>	Double repli palpébral inférieur (Figure 10D)
<b><i>Ptosis</i></b>	Chute de la paupière supérieure (Figure 10B)
<b><i>Blépharite</i></b>	Inflammation du bord libre de la paupière (Figure 10D)
<b><i>Lagophtalmie</i></b>	Fermeture incomplète de l'œil
<b><i>Ectropion</i></b>	Eversion du bord libre de la paupière
<b><i>Entropion</i></b>	Inversion du bord libre de la paupière (Figure 10D)
<b><i>Hyperhémie conjonctivale</i></b>	Rougeur de la conjonctive (Figure 10D)
<b><i>Chémosis</i></b>	Cédème de la conjonctive
<b><i>Sympléharon</i></b>	Adhérence de la conjonctive palpébrale et de la conjonctive bulbaire

**Tableau 1.** Signes péri oculaires d'atopie

(Traduit de l'anglais de l'article *Ocular Co-Morbidities of Atopic Dermatitis. Part I: Associated Ocular Diseases*, Beck et al., 2019)



**Figure 10.** Signes oculaires d'atopie. (A) Double repli palpébral de Dennie Morgan (B) Œdème palpébral et ptosis gauche (C) Eczéma palpébral (D) Trichiasis, hyperhémie conjonctivale, blépharite, ectropion inférieur avec épaissement du bord libre palpébral et sécrétions

(Photographies issues de Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 6ème édition, chapitre 5-2 dermatite atopique, Bieber T., 2017 et Ocular surface disease a case-based guide, Djalilan, 2018)

## 1.5.1 Atteinte de la surface oculaire

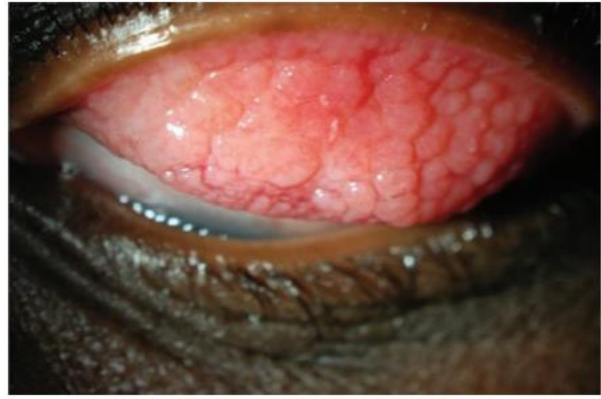
### 1.5.1.1 Conjonctivite allergique

La conjonctivite allergique saisonnière et la conjonctivite perannuelle sont dues respectivement aux antigènes polliniques et aux acariens. Elles sont une manifestation allergique d'hypersensibilité de type 1, médiée par les IgE tout comme la rhinite allergique à qui elles s'associent fréquemment. Leur traitement repose sur les antihistaminiques locaux ou oraux en fonction des atteintes associées.

### 1.5.1.2 Kérato-conjonctivite vernale

La kérato-conjonctivite vernale débute généralement avant l'âge de 10 ans et survient dans un contexte d'atopie dans 50 % des cas. Elle atteint plus souvent les garçons (2/3 des cas) et évolue de façon chronique avec des exacerbations saisonnières. Elle est plus fréquente et plus sévère dans les climats chauds et secs. Elle s'atténue et régresse habituellement à la fin de la puberté mais peut se chroniciser en kérato-conjonctivite atopique. Sa présentation clinique est souvent bruyante avec prurit, photophobie, sensation de corps étranger et ptosis. Une hyperhémie conjonctivale est quasi constante, mais ce qui la distingue de la kérato-conjonctivite atopique est l'absence d'inflammation péri oculaire et des paupières. L'examen à la lampe à fente montre des papilles conjonctivales tarsales hypertrophiques (Figure 11, p.14), parfois limbiques et confluentes formant un bourrelet. Une atteinte cornéenne doit être recherchée : une kératite ponctuée superficielle est l'atteinte la plus fréquente, mais un ulcère cornéen (dit vernal) ou un véritable défaut cornéen définitif peuvent apparaître en l'absence de prise en charge. L'enquête

allergologique est négative dans 50 % des cas, mais peut permettre une désensibilisation en cas d'identification d'allergènes responsables. Le traitement repose sur des mesures symptomatiques (lavage oculaire fréquent), les anti histaminiques locaux ou systémiques, les anti inflammatoires ou immunosuppresseurs locaux, les anti-leucotriènes oraux voire un traitement chirurgical.



**Figure 11.** Papilles conjonctivales hypertrophiques chez un patient présentant une kérato-conjonctivite vernale (*Ocular surface disease a case-based guide*, Djalilan, 2018)

### 1.5.1.3 *Kérato-conjonctivite atopique*

La kérato-conjonctivite atopique est définie par Gluglielmetti comme une affection ophtalmologique inflammatoire chronique touchant les patients atopiques avec une atteinte cornéenne, évoluant indépendamment de leur maladie atopique (25). Elle survient habituellement dans la 2<sup>ème</sup> décennie, avec un pic d'incidence entre 30 et 50 ans et touche 20 à 42 % des patients ayant une DA. Elle a une évolution chronique bien que des exacerbations saisonnières soient possibles (26).

L'atteinte est bilatérale et se manifeste par un prurit oculaire, un larmoiement, une sensation de corps étranger, une rougeur et un flou visuel. Les signes observés sont une hyperhémie conjonctivale et parfois un chémosis, une blépharite, des papilles conjonctivales tarsales hypertrophiques, et dans les formes sévères une fibrose conjonctivale avec comblement des culs-de-sac conjonctivaux inflammatoires (Figure 12, p. 15) pouvant entraîner un symblépharon. Une atteinte limbique peut être observée comprenant un épaissement en forme de bourrelet gélatineux translucide et parfois des nodules péri-limbiques (nodules de Tantras-Horner). Une atteinte cornéenne est souvent associée et peut entraîner une perte d'acuité visuelle. Initialement, une kératite ponctuée superficielle de sévérité variable peut être observée associée à des symptômes tels qu'une sensation de brûlures, de douleurs oculaires ou une photophobie. En cas d'inflammation chronique, de véritables défauts cornéens peuvent être observés associés à une néovascularisation cornéenne et ainsi entraîner une perte d'acuité visuelle définitive (24,26). Au cours de l'évolution, un amincissement cornéen peut se former et induire un astigmatisme important participant à la baisse d'acuité visuelle.

Une anomalie du film lacrymal est également souvent présente, en partie due à une anomalie des glandes de meibomius, se manifestant par un syndrome sec oculaire. Le tear Break Up Time test (BUT), mesurant le temps de rupture du film lacrymal et défini par le temps en secondes s'écoulant entre le dernier clignement d'œil et l'apparition du premier point sec dans un film lacrymal coloré par la fluorescéine, est diminué et s'y associe histologiquement une diminution de la densité des cellules à mucus (ou en gobelet ou caliciformes) de la conjonctive (26).

L'apparition d'une cataracte est aussi fréquente, principalement antérieure sous capsulaire, mais peut être postérieure sous capsulaire du fait de l'utilisation de collyre aux corticoïdes de façon répétée (26).



**Figure 12.** Kérato-conjonctivite atopique : comblement inflammatoire des culs-de-sac conjonctivaux avec fibrose cicatricielle  
(Photographies issue de *Surface oculaire : Rapport SFO*, Pisella PJ., 2015)

Sa prise en charge comprend des mesures symptomatiques, larmes artificielles pluriquotidiennes et collyre antihistaminique à visée anti prurigineuse, associées à des mesures spécifiques telles que les corticoïdes locaux, les inhibiteurs de calcineurine (ciclosporine collyre ou tacrolimus topique) et les traitements systémiques de la DA quand elle est présente (24,26).

#### 1.5.1.4 Kératocône

Les patients atteints de DA ont dix fois plus de risques de développer un kératocône. Le kératocône se traduit par une perte de la sphéricité de la cornée qui prend alors la forme d'un cône. Le traumatisme répété lié au prurit oculaire est une des hypothèses physiopathologiques

étant donné que le kératocône survient le plus souvent du côté de la main dominante (24). Les signes et symptômes associés sont un flou visuel, une myopie et une sensibilité à la lumière. On peut observer une déformation en V du bord libre de la paupière inférieure (signe de Munson, figure 13).



**Figure 13.** Signe de Munson  
(Photographie issue de l'Université  
d'Auckland)

### 1.5.2 Autres atteintes oculaires

Enfin, les complications oculaires auxquelles sont surexposés les patients atteints de DA sont la cataracte, le décollement de rétine, les infections oculaires bactériennes et virales ainsi que le glaucome.

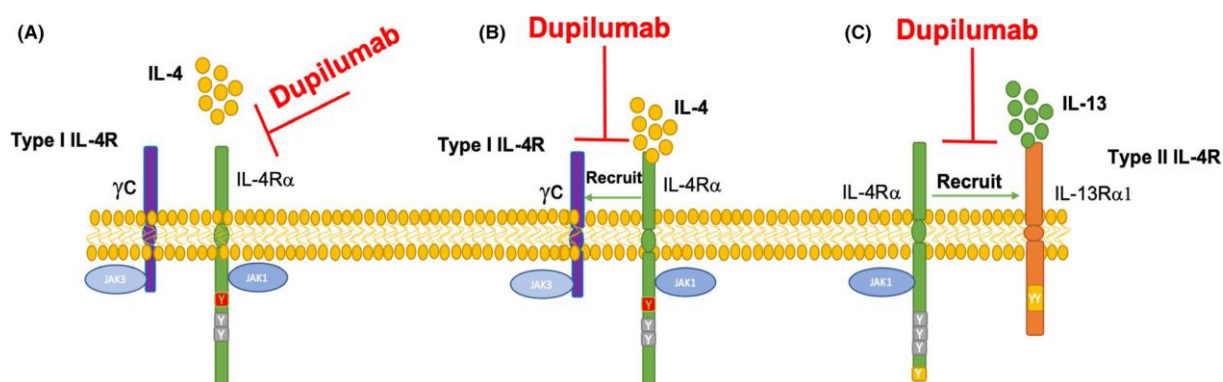
Dans tous les cas, une évaluation ophtalmologique régulière, même en l'absence de symptômes oculaires est indiquée chez les patients atteints de DA du fait de la multitude des complications auxquelles ils sont exposés.



## 2 Dupilumab

### 2.1 Généralités et mode d'action

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine 4 et de l'interleukine 13. En effet, il inhibe la signalisation de l'IL-4 *via* le récepteur de type I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ C), et la signalisation à la fois de l'IL-4 et l'IL-13 *via* le récepteur de type II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ) (Figure 14). Comme décrit précédemment, l'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines inflammatoires impliquées dans la voie Th2, voie prépondérante de l'atopie.



**Figure 14.** Mécanismes d'action potentiels du dupilumab. (A) Inhibition de l'IL-4 en se fixant au complexe IL-4R $\alpha$  et/ou (B) inhibition du recrutement de  $\gamma$ C via l'IL-4R $\alpha$  et/ou (C) inhibition de l'IL-13 via l'IL-4R $\alpha$

(Figure issue de *Mechanism of Dupilumab*, Harb et Chatila, Clinical and Experimental Allergy, 2020)

### 2.2 Indications

Le dupilumab est indiqué en Europe depuis septembre 2017 chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans atteints de DA modérée à sévère candidats à un traitement systémique (27). En France, il a obtenu l'AMM avec remboursement par la sécurité sociale en juillet 2018, chez les adultes atteints de DA modérée à sévère, en seconde ligne thérapeutique en cas d'échec, d'intolérance ou de résistance à la ciclosporine et il est depuis avril 2020 disponible en post-ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte chez les adolescents (de 12 à 17 ans) atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels. Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adultes et les adolescents de plus de 60 kg est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée. Pour les adolescents de poids inférieurs à 60 kg, la dose recommandée est de 400 mg (2 injections de 200mg) puis 200 mg toutes les 2 semaines.

Ses indications européennes s'étendent, depuis mai 2019, aux patients ( $\geq 12$ ans) asthmatiques ayant une élévation du taux d'éosinophiles et/ou une fraction de monoxyde d'azote exhalée (FeNO) augmentée et qui sont insuffisamment contrôlés par les corticoïdes inhalés à haute dose associés à un autre traitement de fond de l'asthme (27). Le dupilumab est également désormais disponible (novembre 2019) en Europe pour le traitement de la polypose naso-sinusienne sévère de l'adulte, en complément de la corticothérapie intranasale, inadéquatement contrôlée par une corticothérapie systémique et/ou une chirurgie (27). Il a par ailleurs montré son efficacité dans l'œsophagite éosinophilique (28).

## 2.3 Efficacité et Tolérance

Son efficacité et sa tolérance ont été évaluées dans 15 essais cliniques randomisés en double aveugle (28–43). Une étude multicentrique française portant sur 241 patients a retrouvé une efficacité similaire en vie réelle avec 52 % des patients atteignant le SCORAD50 à 3 mois et 17 % le SCORAD75 (44). Les effets indésirables fréquemment rapportés dans les essais comprenaient principalement des réactions aux points d'injection, des céphalées et des récurrences herpétiques buccales (43–46). Des effets indésirables oculaires (45) (EIO) ont fait l'objet d'une attention particulière, ces derniers sont précisément l'objet de ce travail. Le profil de tolérance était cependant globalement favorable avec seulement 1 à 3 % d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables dans les essais de phase 3 chez les patients atteints de DA (41,43,47).

Dans la littérature, d'autres effets indésirables plus rares ont été également rapportés tels que :

- Alopecie à type de Pelade, mais à l'inverse, des cas de repousse des cheveux chez des patients présentant une pelade associée à une DA traitée par dupilumab ont également été rapportés (48–50).
- Ténosynovites et enthésites (51)
- Psoriasis (en plaques, en gouttes, érythrodermique (52–55))
- Erythème facial diffus (56,57)
- Poussée de rosacée papulo-pustuleuse après chaque injection (58)
- Hypersensibilité immédiate au site d'injection (59)

## Partie 2 : Etude

---

### 1 Etat de la question et objectifs de l'étude

---

Des effets indésirables oculaires (EIO), incluant un syndrome sec oculaire, des conjonctivites ou des kératites ont été fréquemment rapportés chez les patients traités par dupilumab pour une DA (60) et semblent, de façon étonnante, ne concerner que les patients traités pour une DA. En effet, l'incidence des EIO était comparable entre le groupe placebo et le groupe traité dans les essais cliniques pour l'asthme, la rhino-sinusite avec polypose naso-sinusienne et l'œsophagite éosinophilique (28,31,36,37,60). La sévérité de ces manifestations oculaires induites par le dupilumab était variable et conduisait rarement à interrompre le traitement au cours des essais cliniques (38–43,60) et dans des petites séries de cas de la littérature (61–70). L'EIO semblait survenir plus fréquemment chez les patients ayant une maladie atopique sévère à l'initiation du traitement incluant une DA sévère, une plus longue durée d'évolution de la DA, la présence de comorbidités atopiques, un taux élevé d'éosinophiles circulants et d'IgE totales sériques (47,60,68).

L'incidence, les caractéristiques et les facteurs associés à la survenue de ces EIO induits par le dupilumab chez les patients atteints de DA ne sont pas encore parfaitement caractérisés en pratique clinique. Nous avons réalisé une étude observationnelle prospective de vie réelle chez des patients atteints de DA modérée à sévère, traités par dupilumab, systématiquement examinés par un ophtalmologue avant et au cours du traitement.

#### **Les objectifs de notre étude étaient de décrire :**

- 1) l'incidence des EIO induits par le dupilumab,
- 2) leurs caractéristiques et,
- 3) les facteurs associés à leur survenue.

## 2 Matériel et méthodes

---

### 2.1 Patients et traitements

Nous avons réalisé une étude prospective observationnelle de vie réelle chez les patients traités par dupilumab entre avril 2017 et Octobre 2019 au Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse, d'abord dans le cadre d'un programme national d'accès au dupilumab (ATU) autorisé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé puis selon l'AMM. Tous les patients âgés de plus de 18 ans ayant une DA modérée à sévère, résistants, intolérants ou ayant une contre-indication à la ciclosporine étaient éligibles. Le seul critère d'exclusion était l'absence d'évaluation ophtalmologique préalable à l'initiation du traitement. Le dupilumab était injecté en sous-cutané, selon l'AMM, avec une dose de 600 mg suivie de 300 mg toutes les deux semaines.

### 2.2 Evaluation dermatologique

Les patients étaient évalués dans le service de Dermatologie à l'initiation du traitement (semaine 0), à la seizième semaine (S16), puis tous les 4 à 6 mois. Les antécédents médicaux, les données épidémiologiques, ainsi que les traitements antérieurs reçus étaient relevés. Une évaluation médicale standardisée était réalisée à l'initiation du traitement puis répétée à S16 (+/- deux semaines). Cette dernière incluait l'évaluation 1) de la sévérité de la DA mesurée par le SCORAD, les EVA prurit et perte de sommeil, l'IGA, et la quantité en grammes de dermocorticoïdes ou de tacrolimus topiques utilisés sur le dernier mois, 2) de l'existence d'une atteinte du visage et des paupières et enfin, 3) de la qualité de vie mesurée par le DLQI. De plus, l'Asthma Control Test (ACT (71)) était complété par les patients déclarant un antécédent d'asthme.

### 2.3 Evaluation ophtalmologique

Les patients étaient systématiquement évalués sur le plan ophtalmologique par la même ophtalmologue, Dr Myriam Cassagne, spécialiste des anomalies de surface oculaire. Ils étaient examinés avant la première injection, à S16, et à tout moment en cas d'apparition d'un EIO. Des données déclaratives étaient recueillies telles que les antécédents ophtalmologiques (incluant un antécédent de conjonctivite allergique) et les signes fonctionnels présents le jour de la consultation tels qu'un prurit oculaire, un flou visuel, un larmoiement ou une photophobie. L'évaluation ophtalmologique comprenait la mesure de la pression intra-oculaire à air (en

mmHg) et de l'acuité visuelle subjective pour déterminer la meilleure acuité visuelle corrigée. L'examen à la lampe à fente permettait d'objectiver la présence d'un syndrome sec oculaire (SSO) en évaluant :

- Le tear break-up time (BUT), mesurant le temps de rupture du film lacrymal, (en secondes).
- Le Schirmer test (en mm), mesurant la quantité de larmes à l'aide d'un papier buvard placé dans le cul de sac conjonctival inférieur en l'absence d'anesthésiant local.
- Le score d'Oxford, de 0 à 5, reflétant le nombre de kératites ponctuées superficielles (KPS), après instillation de fluorescéine.

Les anomalies cornéennes, conjonctivales (présence et localisation de papilles ou follicules), limbiques (vaisseaux, nodules, œdème), palpébrales et du cristallin étaient également recueillies (72,73).

Enfin, des topographies cornéennes étaient réalisées lors de la visite d'inclusion pour dépister un kératocône associé.

**Un effet indésirable oculaire (EIO)** était défini par l'apparition de symptômes oculaires après l'initiation du dupilumab associée à une modification de l'examen ophtalmologique comparativement à l'examen initial. Des traitements ophtalmologiques topiques pouvaient être prescrits selon l'appréciation de l'ophtalmologue, notamment des larmes artificielles, de la vitamine A en pommade, des collyres antihistaminiques, des collyres aux corticoïdes (dexaméthasone ou fluorométholone) et des collyres à la ciclosporine (de 0,1 à 2 %).

## 2.4 Biomarqueurs de l'inflammation de type 2

Les taux d'éosinophiles circulants et d'IgE totales sériques (ImmunoCAP™) ainsi que la fraction exhalée de monoxyde d'azote (FeNO) (74), qui est le reflet de l'inflammation de type 2 des voies aériennes, étaient collectés à l'initiation du dupilumab et répétés à S16 de traitement.

## 2.5 Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par le Dr Emilie Bérard, spécialiste en santé publique et en biostatistique, sur le logiciel statistique STATA, version 14.2 (STATA Corporation, College Station, TX, USA). Nous avons décrit les caractéristiques des patients à l'inclusion et à l'apparition de l'EIO induit par le dupilumab en utilisant le nombre et la fréquence (des observations non manquantes) pour les données qualitatives ; la médiane avec intervalle interquartile (IIQ) ou moyenne avec écart-type (ET) pour les données quantitatives. L'incidence des EIO induits par le dupilumab a été décrite avec un intervalle de confiance à 95% (IC à 95%). Pour l'évaluation des facteurs prédisposants associés au développement de l'EIO, les variables qualitatives ont été comparées entre les groupes (EIO *versus* pas d'EIO) en utilisant le test  $\chi^2$  (ou le test exact de Fisher si nécessaire). Les rapports de cotes ou Odds ratio (OR) des EIO ont également été calculés avec un IC à 95%. Le test t de Student a été utilisé pour comparer la distribution des données quantitatives (ou le test de Mann-Whitney lorsque la distribution s'écartait de la normale ou lorsque l'homoscédasticité était rejetée). L'efficacité du dupilumab et l'évolution des biomarqueurs ont été évaluées à l'aide de tests appariés comparant les scores SCORAD, IGA, DLQI, EVA prurit et perte de sommeil, la quantité de dermocorticoïdes puissants, le FeNO et le taux sérique d'IgE totales aux semaines 16, 32 et 48 par rapport à l'inclusion. Le test du  $\chi^2$  de Mac Nemar (ou le test exact du  $\chi^2$  de Mac Nemar) a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. Le test t de Student apparié (ou le test non paramétrique de Wilcoxon si nécessaire) a été utilisé pour comparer les variables quantitatives. L'hypothèse alternative utilisée était bilatérale et le seuil de significativité était  $< 0,05$ .

## 3 Résultats

---

Entre avril 2017 et juin 2019, 85 patients adultes ont débuté un traitement par dupilumab dans le service de Dermatologie du CHU de Toulouse parmi lesquels 46 ont été évalués sur le plan ophtalmologique avant l'introduction du dupilumab et ont donc pu être inclus dans l'étude de manière prospective.

### 3.1 Caractéristiques générales et comorbidités atopiques

Parmi ces 46 patients, on comptait 34 hommes (73.9 %) avec un âge médian de 41.1 ans (IIQ : 32.3-54.5) (Tableau 2, p. 25). De toutes les comorbidités atopiques (Tableau 2), la rhinite allergique était la plus fréquente (n = 31, 67.4 %). Vingt-trois patients (50 %) rapportaient un antécédent d'asthme allergique avec un ACT médian à l'inclusion de 21.5 (IIQ : 18.0-24.0) indiquant un asthme contrôlé. Ces mêmes patients avaient une FeNo médiane de 36.5 ppb (IIQ : 12.5-45.5) comparée à 24.0 ppb (IIQ : 10.0-43.0) dans la cohorte totale, sachant qu'une valeur supérieure à 20 indique une inflammation des voies aériennes supérieures. De plus, le taux d'IgE totales était élevé chez 38 patients (84.4 %) (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

### 3.2 Caractéristiques de la dermatite atopique à l'inclusion et données d'efficacité en vie réelle

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont détaillées dans le tableau 2 (p. 25). À S16, le SCORAD total médian diminuait de manière significative ( $p < 0,0001$ , n = 44) avec une médiane de 22,0 (IIQ : 15,0-30,0) par rapport à 46,0 (IIQ : 34,5- 55,5) à l'inclusion. Le pourcentage de patients avec un IGA 0/1 indiquant une DA « blanche » / « quasi blanche » augmentait de manière significative de 8,9 % à l'inclusion contre 55,6 % à S16 ( $p < 0,0001$ , n = 45). Les scores DLQI, EVA prurit et EVA perte du sommeil diminuaient également de manière significative à S16 avec des médianes respectives de 4,0 (IIQ : 2,0-9,0) ( $p < 0,0001$ , n = 39), 2,0 (IIQ : 1,0-4,0) ( $p < 0,0001$ , n = 43) et 1,0 (IIQ : 0,0-2,0) ( $p = 0,0001$ , n = 43) à S16 contre 15,0 (IIQ 9,0-20,0), 5,0 (IIQ : 4,0-8,0) et 5,0 (IIQ : 2,0-8,0) à l'inclusion. La quantité (en grammes) de dermocorticoïdes puissants utilisée durant le dernier mois diminuait également de

manière significative à S16 avec une médiane de 15,0 (IIQ : 0,0-60,0) ( $p = 0,0005$ ,  $n = 32$ ) contre 85 (IIQ : 30,0-120,0) initialement. De la même façon, La quantité (en grammes) de tacrolimus topique utilisée durant le dernier mois est passée de 0.0 initialement (IIQ : 0.0-30.0) à 0.0 (0.0-0.0) à S16 ( $p = 0.0296$ ,  $n = 25$ ).

L'efficacité était maintenue à S32 et S48 en terme de scores IGA, SCORAD, DLQI, EVA prurit et EVA perte du sommeil ( $p < 0.05$ ). A noter que la FeNO médiane diminuait de manière significative à S16 chez les patients asthmatiques (de 38,0 (IIQ : 15,0-44,0) à 13,0 (IIQ : 11,0-24,0),  $p = 0,0191$ ,  $n = 13/23$ ) et dans l'ensemble de la cohorte de patients (de 22,0 (IIQ : 10,0-40,0) à 11,0 (IIQ : 9,0-15,0),  $p = 0,0017$ ,  $n = 26/46$ ) tout comme le taux d'IgE totales dans le sérum de 5157,0 kU/L (IIQ : 741,0-11719,0) à 2447,0 kU/L (IIQ : 513,0-8881,0) ( $p < 0,0001$ ,  $n = 37/46$ ).



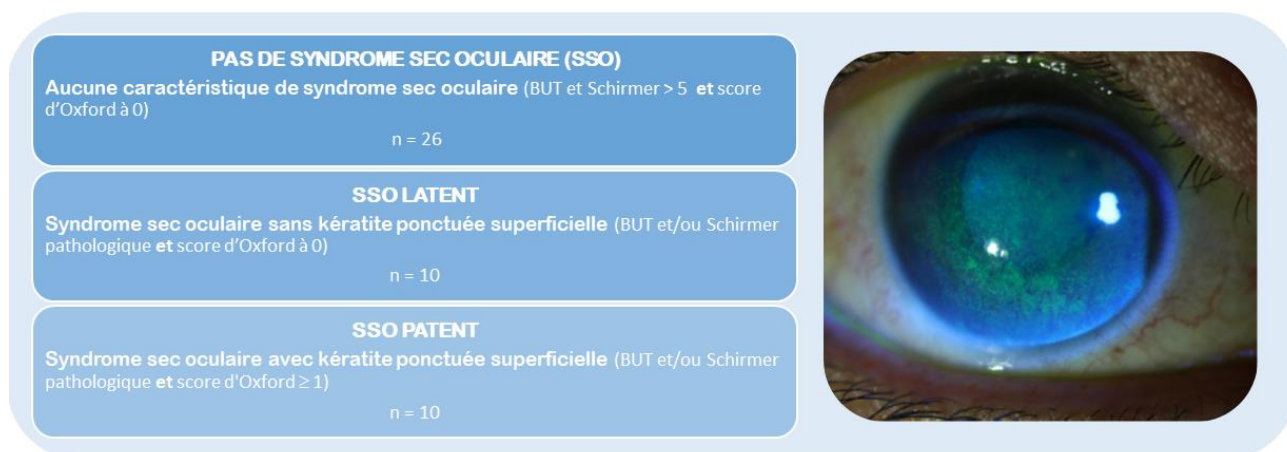
<b>Caractéristiques des patients à l'inclusion</b>	<b>N = 46</b>
<b>Caractéristiques générales</b>	
- Homme / Femme : n (%)	- 34 (73.9) / 12 (26.1)
- Age : médiane (IIQ)	- 41.1 ans (32.3-54.5)
- Consommateur actif de tabac : n (%) / Médiane paquet-année (IIQ)	- 25 (54.3) / 11.5 (5.0-20.0)
- Consommateur actif de cannabis : n (%)	- 6 (13)
- Consommateur régulier d'alcool (> 2 unités/j) : n (%)	- 6 (13)
<b>Caractéristiques liées à la DA</b>	
- Durée d'évolution de la DA avant l'initiation du dupilumab : médiane (IIQ)	- 30.4 ans (17.0-39.2)
- Atteinte du visage (n = 44) : n (%)	- 31 (70.5)
- Eczema de contact associé : n (%)	- 18 (39.1)
- Hospitalisation antérieure pour soins locaux ( $\geq 1$ ) (n = 45) : n (%)	- 22 (48.9)
- Séance d'éducation thérapeutique ( $\geq 1$ ) : n (%)	- 24 (52.2)
- Recours à une médecine alternative pour la DA (n = 42) : n (%)	- 5 (11.9)
- Utilisation de traitements hypnotiques à cause de la DA (n = 44) : n (%)	- 6 (13.9)
<b>Traitements antérieurs reçus pour la DA</b>	
- Photothérapie (PUVA ou UVB TL-01) : n (%)	- 27 (58.7)
- Ciclosporine : n (%)	- 32 (69.6)
- Methotrexate : n (%)	- 16 (34.8)
- Mycophenolate mofetil : n (%)	- 3 (6.5)
<b>Sévérité de la DA à l'inclusion</b>	
- SCORAD (n = 44) : médiane (IIQ)	- 46.0 (34.5-55.5)
- SCORAD > 50 : n (%)	- 16 (36.4)
- EVA prurit (n = 45) : médiane (IIQ)	- 5.0 (4.0-8.0)
- EVA prurit $\geq 4$ : n (%)	- 36 (80.0)
- EVA perte de sommeil (n = 45) : médiane (IIQ)	- 5.0 (2.0-8.0)
- EVA perte de sommeil $\geq 4$ : n (%)	- 31 (68.9)
- IGA = 3 ou 4 (n = 45) : n (%)	- 32 (71.1)
- DLQI (n = 43) : médiane (IIQ)	- 15.0 (9.0-20.0)
- Quantité de dermocorticoïdes puissants appliqués sur le dernier mois (n = 32) : médiane (IIQ)	- 85 grammes (30.0-120.0)
- Quantité de tacrolimus topique (0.1%) appliqué sur le dernier mois (n = 25) : médiane (IIQ)	- 0.0 gramme (0.0-30.0)
<b>Comorbidités atopiques</b>	
- Asthme : n (%)	- 23 (50.0)
- Conjonctivite allergique : n (%)	- 13 (28.3)
- Rhinite allergique : n (%)	- 31 (67.4)
- Allergies alimentaires (n = 45) : n (%)	- 15 (33.3)
- Antécédent familial d'atopie (n = 45) : n (%)	- 28 (62.2)
<b>Biomarqueurs de l'inflammation de type 2</b>	
- Taux d'IgE totales sériques (n = 45) : médiane (IIQ)	- 5157 kU/L (741-18951)
- Taux d'IgE totales sériques > 150 kU/L : n (%)	- 38 (84.4)
- Taux d'éosinophiles sanguins (n = 44) : médiane (IIQ)	- 300/mm <sup>3</sup> (200-500)
- Taux d'éosinophiles sanguins > 500/mm <sup>3</sup> : n (%)	- 10 (22.7)
- FeNO (cohorte entière : n = 35/46) : médiane (IIQ)	- 24.0 ppb (10.0-43.0)
- FeNO (asthmatiques : n = 16/23) : médiane (IIQ)	- 36.5 ppb (12.5-45.5)

**Tableau 2.** Caractéristiques générales et comorbidités atopiques des patients à l'inclusion

DA: Dermate atopique; DLQI: Dermatology life quality index; FeNO: fractional exhaled nitric oxide; IGA: Investigator global assessment; IIQ: Intervalle InterQuartile, SCORAD: SCOring Atopic Dermatitis; EVA : Echelle Visuelle Analogique

### 3.3 Caractéristiques ophtalmologiques à l'inclusion

Les comorbidités oculaires étaient principalement représentées par un antécédent déclaratif de conjonctivite allergique chez 13 patients (28,3 %). La médiane de la meilleure acuité visuelle corrigée était normale ainsi que la pression à air intraoculaire (Tableau 3). Des anomalies du cristallin (vieillesse du cristallin et cataracte sénile) étaient observées chez huit patients (17,4 %). La prévalence du kératocône dans la cohorte était par ailleurs élevée (17 %, n = 8). Un BUT pathologique (< 5 secondes), un test de Schirmer pathologique ( $\leq 5$  mm) et la présence de kératite ponctuée superficielle associée à un score d'Oxford  $\geq 1$  (Tableau 3, p. 27), permettaient de classer les patients en trois sous-groupes distincts en fonction de la présence ou non d'un syndrome sec oculaire (SSO) (Figure 15).



**Figure 15.** Répartition en sous-groupes de la cohorte et photographie (à droite) d'un examen à la lampe à fente après instillation de fluorescéine montrant une kératite ponctuée superficielle diffuse chez un patient traité par dupilumab pour une dermatite atopique (Photographie issue de *Ocular Co-Morbidities of Atopic Dermatitis. Part II: Ocular Disease Secondary to Treatments*, Beck et al., American Journal of Clinical Dermatology, 2019)

Des collyres lubrifiants étaient prescrits à tous les patients présentant un syndrome sec oculaire avec ou sans kératite ponctuée superficielle à l'examen initial

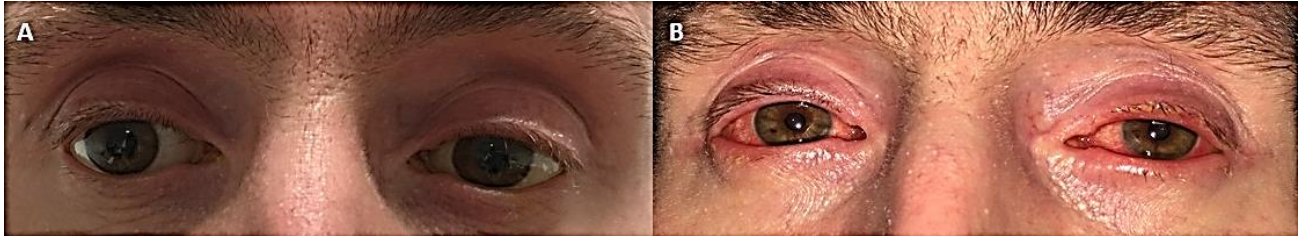
<b>Caractéristiques ophtalmologiques à l'inclusion</b>		<b>N = 46</b>
<b>Comorbidités oculaires</b>		
- Kératocône : n (%)		- 8 (17)
- Conjonctivite allergique : n (%)		- 13 (28.3)
- Syndrome sec oculaire : n (%)		- 1 (2.2)
<b>Examen ophtalmologique initial</b>		
- Eczéma des paupières (n = 45) : n (%)		- 11 (24.4)
- Acuité visuelle en LogMar (aux 2 yeux, (n = 42) : médiane (IIQ)		- 0.0097 (-0.1-0.5)
- Pression intra-oculaire, mmHg, OD (n = 45) /OG (n = 43) : médiane (IIQ)		- 15.0 (12.0-17.0) /15 (13.0-18.0)
- Anomalie du cristallin : OD, n (%) /OG, n (%)		- 7 (15.2) /8 (17.4)
- Tear break up time (BUT ; n = 43 ; secondes) :		- 8.0 (5.0-10.0) /7.0 (4.0-10.0)
○ OD/OG : médiane (IIQ)		
○ But anormal (OD ou OG < 5) : n (%)		- 12 (27.9)
- Schirmer test (n = 41, mm)		
○ Normal > 15 : n (%)		- 25 (61)
○ Schirmer anormal (OD ou OG ≤ 5) : n (%)		- 7 (17.1)
- Score d'Oxford		
○ Normal (= 0) : n (%)		- 36 (78.3)
○ OD ou OG ≥ 1 : n (%)		- 10 (21.7)
- Fibrose : OD/OG : n (%)		- 2 (4.3) /2 (4.3)
- Papilles : n (%)		- 17 (37.0)
<b>Caractéristiques des EIO induits par le dupilumab</b>		<b>N = 16</b>
<b>Pression intra-oculaire (air), mmHg</b>		
- OD (n = 13) : médiane (IIQ)		- 15.0 (12.0-16.0)
- OG (n = 12) : médiane (IIQ)		- 13.5 (11.5-19.5)
<b>Symptômes (n=15)</b>		
- Larmoiement : n (%)		- 10 (66.7)
- Prurit : n (%)		- 9 (60.0)
- Flou visuel : n (%)		- 5 (33.3)
- Rougeur oculaire : n (%)		- 5 (33.3)
- Photophobie : n (%)		- 3 (20.0)
<b>Tear BUT (n=14, secondes)</b>		
- OD : médiane (IIQ)		- 7.0 (5.0-9.0)
- OG : médiane (IIQ)		- 8.0 (6.0-10.0)
<b>Tear BUT pathologique (&lt; 5) : n (%)</b>		- 3 (21.4)
<b>Schirmer test (n=11, mm)</b>		
Normal (> 15) : n (%)		- 7 (63.6)
Pathologique (OD ou OG ≤ 5) : n (%)		- 1 (9.1)
<b>Kératite Ponctuée Superficielle (KPS ; n=14)</b>		
- Oxford normal (= 0) : n (%)		- 3 (21.4)
- Oxford pathologique (OG ou OD ≥ 1) : n (%)		- 11 (78.6)
- Aggravation KPS, n (%)		- 5 (35.7)
- Apparition KPS, n (%)		- 4 (28.6)
<b>Apparition de papilles (n = 14), n (%)</b>		- 4 (25.0)
<b>Conjonctivite de novo, n (%)</b>		- 6 (37.5)
<b>Blépharite de novo, n (%)</b>		- 5 (31.3)
<b>Traitement prescrit (n = 15) : n (%)</b>		
- Collyres lubrifiants		- 15 (100)
- Pommade à la vitamine A		- 4 (26.7)
- Collyre anti histaminique		- 6 (40.0)
- Corticoïdes en collyre, dexaméthasone/fluorométholone		- 5 (33.3), 1/4
- Ciclosporine en collyre, Ikervis® (1mg/ml) / préparation hospitalière à 2%		- 2 (13.3), 1/1

**Tableau 3.** Caractéristiques ophtalmologiques à l'inclusion et à l'apparition des effets indésirables oculaires induits par le dupilumab

IIQ : Intervalle interquartile time ; KPS : Kératite ponctuée superficielle ; OD : Œil droit ; OG : Œil gauche ; BUT : Break up time

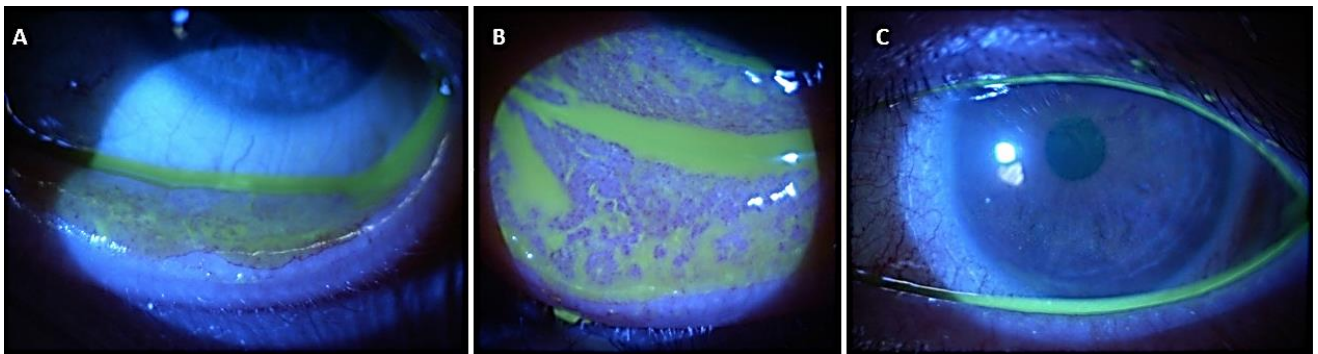
### 3.4 Effet indésirable oculaire

La fréquence des EIO était de 34,8 % [IC à 95% : 21,4-50,2], soit 16 patients sur les 46 inclus (Tableau 3, p. 27). Le délai moyen d'apparition était de 12,4 semaines (ET : 5,2) (Figure 16).



**Figure 16.** Apparition d'un effet indésirable oculaire induit par le dupilumab. (A) Avant l'introduction du dupilumab et (B) à l'apparition de l'EIO, avec conjonctivite bulbaire sévère et blépharite modérée. (Photographies du Dr Myriam Cassagne, Service d'Ophtalmologie, CHU Toulouse)

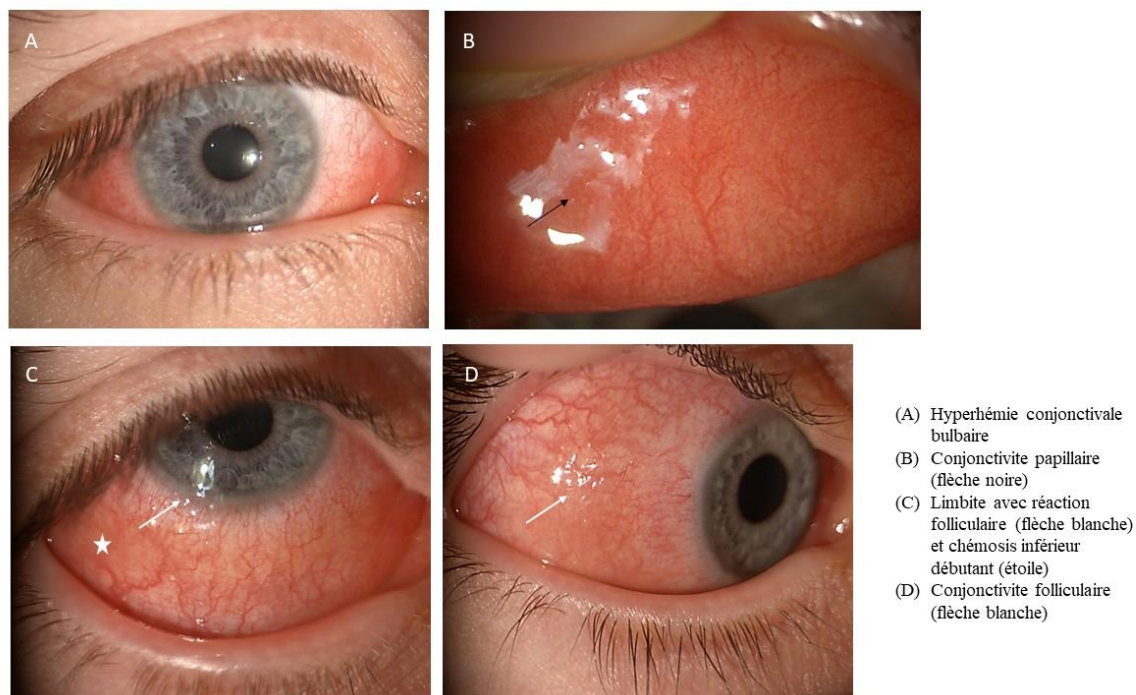
Les principaux symptômes signalés par les patients au moment de la survenue de l'EIO étaient un larmoiement et un prurit oculaire (Tableau 3). La majorité des patients développait *de novo* ou aggravait un syndrome sec oculaire. La présence de KPS concernait onze patients sur 16 (78,6 %) (Figure 17).



**Figure 17.** Effet indésirable oculaire induit par le dupilumab : Syndrome sec oculaire

Examen à la lampe à fente, coloration à la fluorescéine (A et B) Imprégnation conjonctivale par la fluorescéine témoin d'une inflammation importante (C) Kératite ponctuée superficielle diffuse mais prédominant en inférieure (Oxford 2).

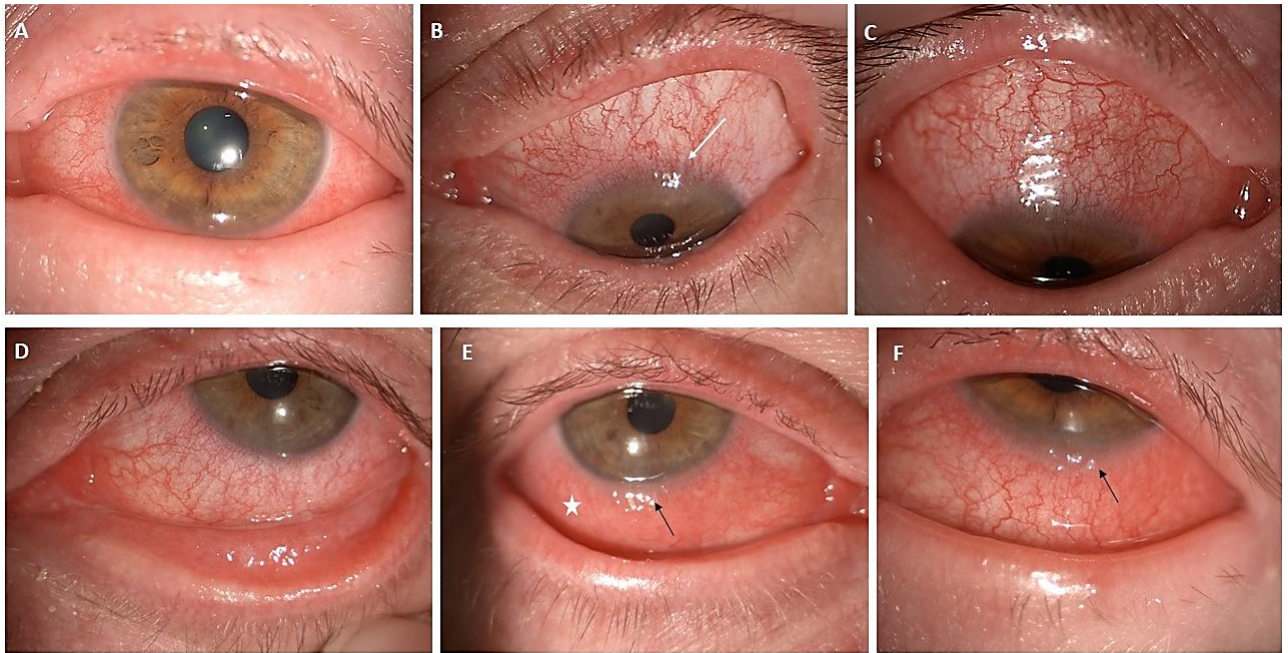
(Photographies du Dr Myriam Cassagne, Service d'Ophtalmologie, CHU Toulouse)



**Figure 18.** Effet indésirable oculaire induit par le dupilumab : Conjonctivite folliculaire sévère (Photographies du Dr Myriam Cassagne, Service d’Ophtalmologie, CHU Toulouse)

Plus de la moitié des patients (n = 9) avaient une hyperhémie conjonctivale et six patients (37,5 %) une blépharite associée (Figure 16). Six patients développaient une conjonctivite sévère avec papilles et follicules (pour quatre patients) (Figure 18 et Figure 19, p. 30), intéressant principalement la conjonctive palpébrale inférieure et bulbaire avec atteinte limbique et limbite associée. Parmi eux, quatre patients présentaient des nodules limbiques et pour les deux patients les plus sévères, s’y associaient un œdème limbique et une infiltration conjonctivale (Figure 19, p. 30). Parmi les cas de conjonctivites, trois patients n’avaient aucun signe de syndrome sec oculaire associé.

Les traitements les plus prescrits au moment du diagnostic d’EIO étaient les collyres lubrifiants (100 %) et la pommade à la vitamine A (26.7 %) (Tableau 3, p. 27). Des collyres corticoïdes et/ou à la ciclosporine étaient prescrits chez sept patients respectivement (43,8 %), cinq patients (31,3 %) ayant reçu les deux traitements. Une amélioration sous traitement était observée chez la majorité des patients. Un échec était observé chez deux patients malgré les collyres aux corticoïdes (n = 2) et/ou à la ciclosporine (n = 1) nécessitant une interruption du traitement. Pour l’un des deux patients, un espacement des injections de dupilumab était tenté avec une efficacité partielle sur la symptomatologie oculaire, conduisant à l’arrêt définitif du dupilumab. Une résolution de l’EIO était observée après l’arrêt du dupilumab chez ces deux patients.



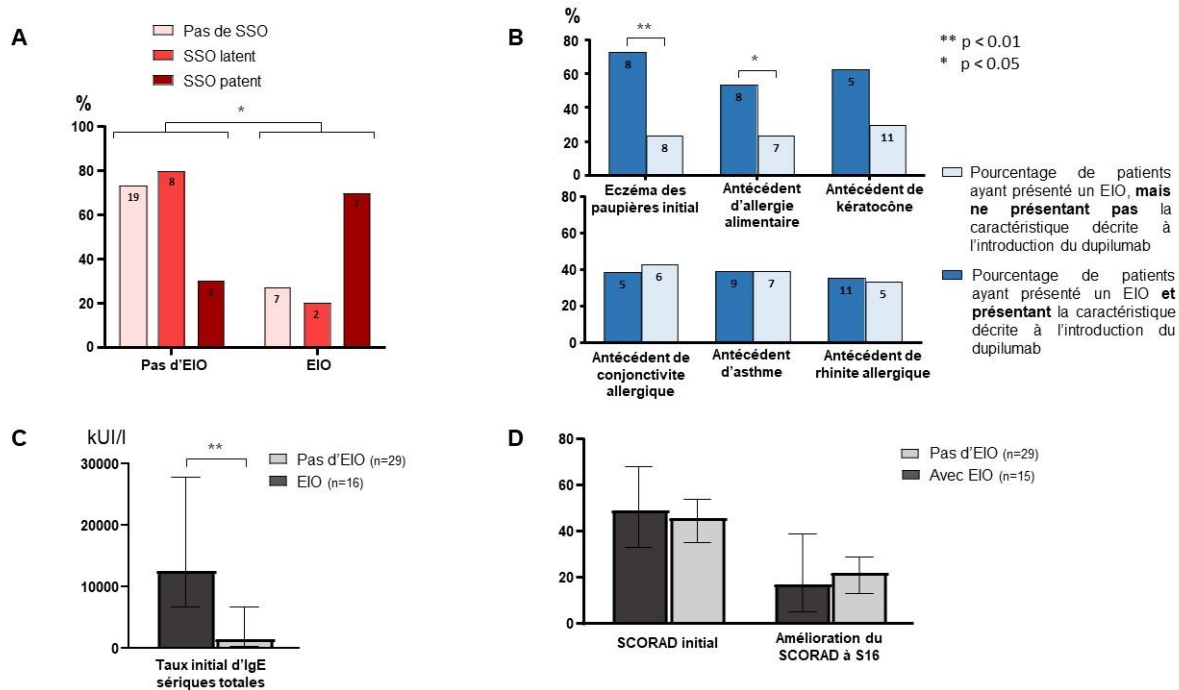
**Figure 19.** Effet indésirable oculaire sévère induit par le dupilumab : Anomalies de la surface oculaire

(A) Hyperhémie conjonctivale bulbaire et madarose inférieure (B) Néovascularisation cornéenne supérieure (flèche blanche) et aspect cartonné/épaississement du bord libre de la paupière inférieure (C) Conjonctivite folliculaire (D) comblement du cul-de-sac inférieur inflammatoire avec sécrétions témoins d'une fibrose débutante (E et F) hyperhémie conjonctivale avec limbite et nodules péri limbiques (flèche noire), chémosis inférieur (étoile), (F) ectropion et madarose débutante

(Photographies du Dr Myriam Cassagne, Service d'Ophthalmologie, CHU Toulouse)

### 3.5 Facteurs associés à l'effet indésirable oculaire

Parmi les patients sans syndrome sec oculaire (SSO) à l'examen initial et avec SSO latent (sans kératite ponctuée superficielle (KPS)), respectivement sept (26,9 %) et deux patients (20 %) développaient un EIO. Inversement, parmi les patients présentant un syndrome sec patent initialement, 70% (n = 7) développaient un EIO (p = 0,0481, Figure 20, p. 31). La présence d'un eczéma des paupières à l'inclusion était significativement associée à la survenue d'un EIO (72,7 % contre 23,5 % en l'absence d'eczéma des paupières à l'inclusion, p = 0,0085, Figure 20B). Les EIO induits par le dupilumab étaient associés à la présence d'un SSO patent (avec KPS) avec un OR de 6,3 (IC à 95% : 1,3-31,6) et à la présence d'un eczéma des paupières préexistant avec un OR de 8,7 (IC à 95% : 1,8-40,6). La présence d'un kératocône était plus fréquente chez les patients ayant développé un EIO (62,5 % *versus* 37,5 %) sans que l'association soit statistiquement significative (p = 0.1106, Figure 20B). Un antécédent de conjonctivite allergique n'était pas associé au développement d'EIO. De même, aucune association significative n'était retrouvée entre un antécédent de rhinite allergique ou d'asthme et la survenue d'un EIO (Figure 20B).



**Figure 20.** Facteurs associés à la survenue d'un effet indésirable oculaire induit par le dupilumab (n=16/46)

(A) Pourcentage de patients ayant présenté ou non un effet indésirable oculaire en fonction de leurs caractéristiques de surface oculaire avant l'introduction du dupilumab. Le nombre absolu de patients est mentionné dans chaque colonne. (B) Facteurs prédisposants ou non à la survenue d'un EIO (C) Taux sérique basal d'IgE totales chez les patients ayant développé ou non un EIO sous dupilumab. (D) Sévérité initiale de la DA et efficacité à S16 mesurées par le SCORAD chez les patients ayant développé ou non un EIO sous dupilumab. Pour C et D, les résultats présentés sont des médianes et des intervalles interquartiles.

EIO : Effet indésirable oculaire ; KPS : Kératite ponctuée superficielle ; SCORAD : SCoring ATopic Dermatitis ; SSO : Syndrome sec oculaire

A l'inverse, un antécédent d'allergie alimentaire était significativement associé à la survenue d'un EIO (53,3 % contre 23,3 % en l'absence d'antécédents d'allergie alimentaire,  $p = 0,0441$ , figure 20B) ainsi que la présence d'un taux sérique d'IgE totales élevé avant l'initiation du traitement (médiane = 12691,5 kU / L (IIQ : 6707,0-27832,5) en présence d'un EIO contre 1578,0 (IIQ : 200,0-6788,0) en l'absence d'EIO,  $p = 0,0018$ , Figure 18C). Les EIO induits par le dupilumab étaient significativement associés à un antécédent d'allergie alimentaire avec un OR de 3,8 (IC à 95% : 1,002-14,070) et un taux sérique d'IgE totales supérieur à 1000 kU / l avant l'initiation du dupilumab avec un OR de 10,6 (IC à 95% : 1,2-91,3). La durée d'évolution de la DA, le degré de sévérité initiale de la maladie, son amélioration à S16 de traitement et la présence d'une hyperéosinophilie sanguine ( $>500/mm^3$ ) à S16 n'étaient pas associés au développement d'un EIO (Figure 20D).

## 4 Discussion

---

### 4.1 Incidence et caractéristiques de l'effet indésirable oculaire

Chez les patients atteints de DA traités par dupilumab et évalués prospectivement par un ophtalmologue expert, la fréquence des EIO dans notre cohorte était de 35 % et quatre pourcents des patients ont dû interrompre le traitement en raison de l'EIO. Les EIO sont survenus principalement chez les patients présentant un syndrome sec oculaire préexistant, pour lesquels la surface oculaire était anormale et chez les patients présentant un eczéma des paupières avant l'initiation du traitement. De plus, un taux élevé d'IgE totales sériques et un antécédent d'allergie alimentaire étaient associés de manière significative à la survenue d'EIO.

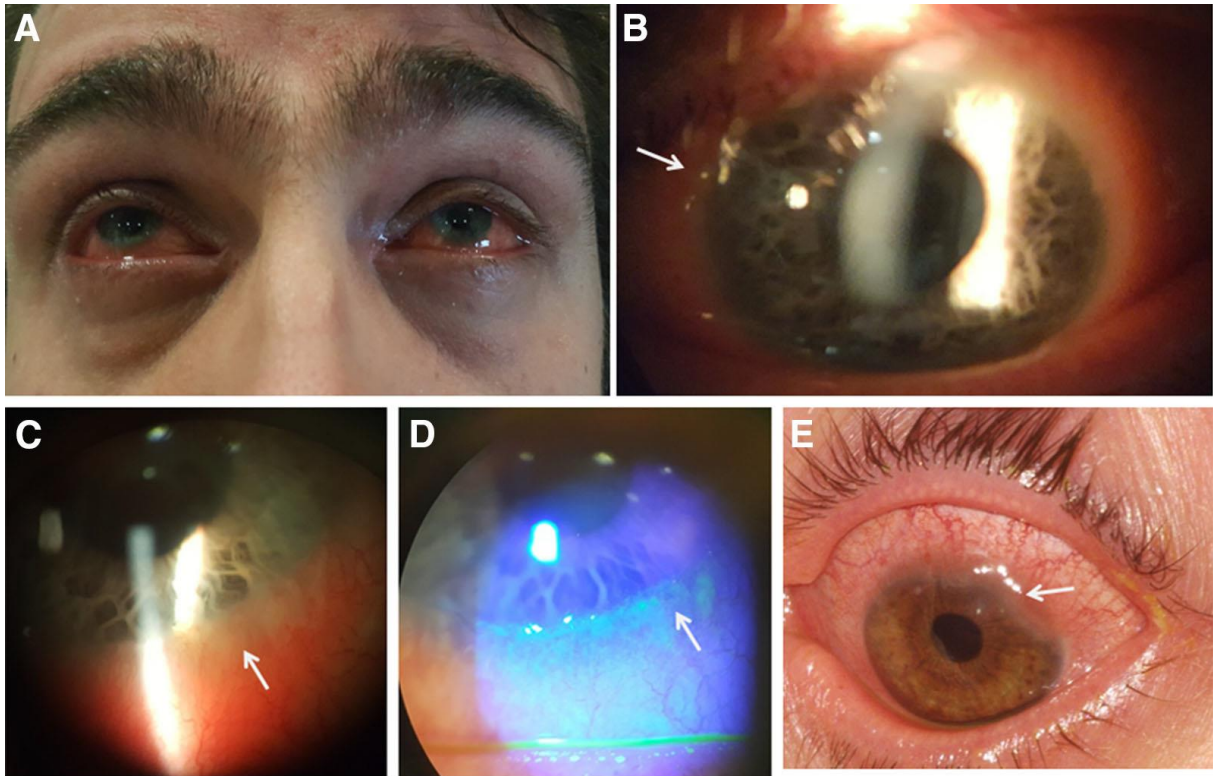
Deux phénotypes d'EIO caractéristiques ont été observés : 1) le développement ou l'aggravation de kératite ponctuée superficielle et 2) le développement d'une conjonctivite sévère semblant spécifique prédominant souvent sur la conjonctive bulbaire et palpébrale inférieure avec présence de papilles et follicules (Figure 18, p. 29 et Figure 19, p. 30). La moitié des patients ont développé une conjonctivite indépendamment de l'existence de kératite ponctuée superficielle. L'ensemble des cas rapportés d'EIO survenus sous dupilumab de patients adultes atteints de DA sont regroupés et décrits dans le tableau 4 (p. 33). Dans les essais cliniques randomisés dans la DA, dans les séries de cas en vie réelle et cas cliniques, des EIO ont été signalés chez cinq à 70% (39,43,47,60,63) des patients traités par dupilumab . Ils étaient légers à modérés dans la plupart des cas, avec très peu d'arrêts de traitement signalés jusqu'à présent (60,66,70,75). Le délai d'apparition variait de deux à 44 semaines (39,61–66,68–70,76). Dans notre étude, le délai de survenue de l'EIO était très similaire (Tableau 4, p. 33), de trois mois en moyenne. Les symptômes associés à l'EIO rapportés dans la littérature étaient variables tels que larmoiement, rougeur, prurit, sensation de corps étranger, photophobie et flou visuel. Les caractéristiques les plus fréquentes de l'EIO rapportées dans la littérature (Tableau 4) étaient l'hyperhémie conjonctivale limbique et la blépharite (66,69), conduisant à une limbite accompagnée parfois de nodules péri limbiques (63,65) (Figure 21, p. 34), un ectropion cicatriciel (61), une madarose (62) et une néovascularisation cornéenne dans les cas les plus sévères. La présence de papilles conjonctivales et d'une réaction folliculaire (64,65,70) a également été rapportée.



Etude	Patients N (%)	Sévérité initiale	Antécédent oculaire	Délai d'apparition (Semaines)	Diagnostic par un ophtalmologue	Caractéristiques de l'EIO	Arrêt de traitement pour EIO
Wollenberg et al. (63)	13 RNS (25 et 50)	8/13 IGA 4	4/13 conjonctivite	Moyenne 16.8 (2.9-55.6)	Non	HHC bilatérale limbique, œdème limbique, prurit, larmolement, BAV	0
Treister et al. (77)	12/142 (8.5)	5/13 IGA 3 9/12 IGA 4 3/12 IGA 3	0	Moyenne 15.8 (8-41)	Oui	HHC, prurit, meibomite, syndrome sec oculaire, BAV	2/12
Maudinet et al. (70)	10/43 (23.2)	SCORAD moyen 60.4 ± 20	6/10 CA	Moyenne 16.3 (7.8-26)	Oui	2 types d'atteinte : une conjonctivite non spécifique avec syndrome sec et KPS et une blépharo-conjonctivite folliculaire sévère sans kératite	1/10
Ivert et al. (67)	7/10 (70)	EASI moyen 30.6	CA (RNS)	-	Oui	-	1/7
Shen et al. (65)	2 (NC)	-	0	3 et 4.3	Oui	HHC bilatérale limbique, œdème nodulaire limbique, hémorragies sous conjonctivales, conjonctivite folliculaire palpébrale	0
Tauber et al. (78)	8/19 (42)	53 % IGA ≥ 3	10 CA, 6 SSO	-	Oui	Prurit, brûlure, larmolement, kérato-conjonctivite bilatérale	0
Barnes et al. (61)	1 (NC)	-	0	8.7	Oui	HHC bilatérale à prédominance limbique, ectropion cicatriciel avec sténose du canal lacrymal inférieur	1
Levine et al. (62)	1 (NC)	SCA 80 %	0	14	Oui	HHC bilatérale, blépharo-conjonctivite cicatricielle, sténose du canal lacrymal	Injections espacées
Fukuda et al. (64)	1 (NC)	-	0	13	Oui	HHC bilatérale, prurit, conjonctivite papillaire et folliculaire, lésion proliférative	0
Zirwas et al. (69)	1 (NC)	-	SSO	13	Oui	HHC bilatérale, blépharite	0
Rial et al. (79)	1/10 (NC)	SCORAD moyen 65.4	Kératite	13	Oui	KPS	0
Nahum et al. (66)	16/37 (43.2)	12/16 IGA 5 4/16 IGA 4	14/16 KCA	2 – 17.4	Oui	HHC bilatérale, blépharite, KPS, ectropion, conjonctivite papillaire, eczéma palpébral	0
Uchida et al. (80)	13/57 (22.8)	-	Conjonctivite (RNS)	Moyenne 5.3 +/- 3.9	-	-	0
Waldman et al. (81)	23/111 (27)	-	-	-	-	-	2/23
Paulose et al. (82)	1 (NC)	-	-	4 – 6	Oui	Blépharite bilatérale, chalazions multiples, conjonctivite papillaire, néovascularisation cornéenne, HHC bulbaire inférieure, KPS, SSO, BAV	0
Liberman et al. (83)	2 (NC)	-	-	2-13	-	.*	-
Nettis et al. (75)	29/72 (40.3)	EASI>24	0	Moyenne 12	Oui si modérée à sévère (11/29)	-	2/29
Nettis et al. (84)	1 (NC)	-	-	-	-	Ectropion cicatriciel bilatéral*	-
Lee et al. (85)	3 (NC)	-	-	26 (2) et 17.4	Oui	HHC, eczéma palpébral, larmolement, blépharo-conjonctivite papillaire, sténose des canaux lacrymaux, épiphora, ectropion cicatriciel	1
Voorberg et al. (86)	1 (NC)	EASI 28.3	0	8	Oui	HHC bilatéral, eczéma palpébral, kérato-conjonctivite bilatérale, infiltrats cornéens stériles de l'œil gauche	1
Faiz et al. (44)	107/241 (48.6)	SCORAD médian 54.6 ± 26.8	CA (RNS)	-	Oui (32/107)	Conjonctivite	-
De Wijs et al. (46)	59/95 (62)	IGA médian 3	CA et KCA (RNS)	-	Oui (16/59)	Rougeur, prurit, brûlure, sensation de corps étranger, KCA, blépharite, SSO	0
Yamane et al. (87)	2 (NC)	-	Blépharoplastie	1 et 22	Oui	Eczéma péri oculaire, ectropion, HHC, chémosis, KPS, sécrétions, conjonctivite papillaire	2

**Tableau 4. Revue de la littérature : Effet indésirable oculaire induit par le dupilumab**

BAV : Baisse d'acuité visuelle ; CA : Conjonctivite allergique ; EASI : Eczema area and severity index ; EIO : Effet indésirable oculaire ; HHC : Hyperhémie conjonctivale ; KCA : Kérato-conjonctivite atopique ; KPS : Kératite ponctuée superficielle ; NC : Non concerné ; RNS : Ratio non spécifié ; SCA : Surface cutanée atteinte ; SCORAD : SCOring Atopic Dermatitis ; SSO : Syndrome sec oculaire ; - : Donnée manquante ; \* : article manquant



**Figure 21.** Effet indésirable oculaire induit par le dupilumab : Description rapportée dans la littérature

(A) Larmoiement important, hyperhémie conjonctivale bulbaire et tarsale, (B, C, D) nodules péri limbiques (flèche), et (E) limbite

(Photographies issues de Ocular Surface Diseases Induced by Dupilumab in Severe Atopic Dermatitis, Maudinet et al., *Ophthalmology and Therapy*, 2019)

Maudinet et al. (Figure 21) et Simpson et al. ont décrit deux types d'EIO induits par le dupilumab (47,70) : une conjonctivite non spécifique associée à une KPS et une conjonctivite folliculaire sévère et potentiellement plus spécifique sans KPS.

Parmi l'ensemble des cas rapportés dans la littérature (Tableau 4), tous n'ont pas été diagnostiqués par un ophtalmologue, et très peu ont pu être évalués par ce même ophtalmologue avant l'initiation du traitement. Il s'agit d'un biais de sélection important, expliquant la disparité des incidences rapportées.

Depuis la soumission de notre étude au *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* en tant qu'article original, quelques cas d'EIO sous dupilumab chez des enfants et adolescents traités pour une DA ont été rapportés dans la littérature :

- Mareschal et al. (88) rapportent trois cas de conjonctivite sous dupilumab chez des adolescents (âge moyen de 16 ans) dont un arrêt de traitement malgré le recours à des collyres corticoïdes et au tacrolimus topique. L'évaluation ophtalmologique n'était pas précisée.

- Cork et al. (89) rapportent l'absence de conjonctivite dans l'essai de phase II chez des adolescents et jusqu'à 18 % d'effets indésirables oculaires (aucune forme sévère) dans l'étude ouverte de phase III.
- Treister et Lio (90) rapportent quant à eux chez six enfants (âge moyen de 10,8 ans) l'absence de survenue d'effet indésirable (y compris oculaire) au cours de traitements par dupilumab à des posologies adultes ou inférieures (demi dose pour les enfants de moins de 40 kgs) (utilisation hors AMM).

L'incidence et la sévérité des EIO induits par le dupilumab chez l'enfant, restent à confirmer par des études en vie réelle.

## 4.2 Facteurs associés

Une DA sévère (47) et de longue durée d'évolution (68), une conjonctivite allergique préexistante ou une kérato-conjonctivite atopique (63,66), une faible concentration sérique du dupilumab (47), une bonne réponse au traitement (66,68,70), la présence de comorbidités atopiques (60,68,70) et un taux sérique élevé d'IgE totales et d'éosinophiles circulants (60,75,80) ont été rapportés dans la littérature comme facteurs de risque d'EIO sous dupilumab. Dans notre cohorte, parmi les critères non-ophtalmologiques, seuls un antécédent rapporté d'allergie alimentaire et un taux élevé d'IgE totales étaient significativement associés à la survenue d'un EIO. Nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative avec la durée d'évolution de la DA, sa sévérité initiale ou son amélioration sous traitement.

De même, nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative avec un antécédent déclaré de conjonctivite allergique. Dans la littérature, certains patients ont rapporté une amélioration de leur conjonctivite allergique après le début d'un traitement par dupilumab (91). Dans notre expérience, la plupart des patients ayant un antécédent de conjonctivite allergique ont également vu leurs symptômes s'améliorer au cours du traitement.

Par ailleurs, Rial et al. et Zirwas et al. (69,79) ont suggéré le rôle prédisposant du syndrome sec oculaire dans le développement de l'EIO induit par le dupilumab. Notre étude semble de nouveau distinguer deux phénotypes d'EIO (syndrome sec oculaire avec kératite ponctuée superficielle (Figure 17, p. 28) et conjonctivite spécifique) et met en évidence des facteurs cliniques prédisposants au développement d'EIO sous dupilumab : la présence d'un syndrome sec oculaire avec kératite ponctuée superficielle et d'un eczéma des paupières.

Notre étude a par ailleurs retrouvé une prévalence de kératocône élevée au sein de la cohorte, de 17 %, à comparer à la prévalence en France de 1/2000 (92), soit 0.005 % si rapportée à la population française. Certaines formes frustes ont été découvertes lors de l'examen ophtalmologique initial. Parmi ces patients, 62.5 % ont présenté un effet indésirable oculaire induit par le dupilumab (données non montrées), sans que cette association ne soit statistiquement significative. L'association entre kératocône et atopie est bien connue (92), mais il serait intéressant d'évaluer sur une plus grande population s'il constitue un facteur de risque au développement d'un effet indésirable oculaire sous dupilumab.

### 4.3 Hypothèses physiopathologiques

L'incidence des EIO dans les groupes traités par dupilumab était similaire à celle du placebo dans les essais cliniques au cours d'autres maladies inflammatoires de type 2 telle que l'asthme (28–30,34,36,37,60) suggérant un terrain prédisposé spécifique chez les patients atteints de DA. L'association entre le développement d'un EIO et la présence initiale d'un eczéma des paupières, pourrait s'expliquer par une inflammation locale de type 2 spécifique autour des yeux des patients atteints de DA. Un tel signe clinique, presque exclusivement retrouvé chez les patients atteints de DA sévère, pourrait expliquer l'absence d'EIO dans les autres maladies inflammatoires de type 2 au cours desquelles l'eczéma des paupières est absent.

Il a été démontré que l'IL-13 stimule la prolifération conjonctivale des cellules caliciformes (ou en gobelet ou à mucus), la production de mucine (MUC5AC et MUC2) et l'expression de gènes immunomodulateurs tels que CCL26 (chemokine ligand 26) participant à l'attraction des éosinophiles et du FasL (fas ligand) impliqué dans le signal de mort cellulaire (93). L'équipe de Bakker a démontré qu'il existait une raréfaction des cellules caliciformes de la conjonctive associée à un infiltrat inflammatoire de lymphocytes T (CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup>) et d'éosinophiles dans les biopsies conjonctivales de patients atteints de DA développant un EIO au cours du traitement par dupilumab (91). Voorberg et al. (86) confirment ces données en retrouvant une diminution des cellules caliciformes de la conjonctive (2-4 cellules/mm) associée à un infiltrat inflammatoire majoritairement T CD4<sup>+</sup> chez une patiente de 36 ans traitée par dupilumab depuis 4 mois et présentant un EIO. Ils montrent également la « normalisation » de la biopsie conjonctivale concomitante de l'amélioration clinique à quatre mois de l'arrêt du dupilumab avec une densité cellulaire normalisée (24-28 cellules/mm) et une diminution des lymphocytes

T CD4<sup>+</sup> chez cette même patiente, ce qui va dans le sens d'un effet indésirable réversible, comme nous l'avons décrit chez nos patients.

Les patients atteints de DA sont prédisposés à des maladies conjonctivales sévères telles que la kérato-conjonctivite atopique. La kérato-conjonctivite atopique est une maladie inflammatoire chronique pouvant affecter jusqu'à 42 % des patients atteints de DA, impliquant éosinophiles, lymphocytes T, basophiles et mastocytes, qui peut être attribuée à une combinaison de réponses inflammatoires Th1 et Th2, la voie Th1 étant prépondérante en phase chronique (94–97). Cette dernière peut être expliquée par des taux élevés d'éosinophiles entraînant une production excessive d'IL-12, induisant ainsi une transition vers une différenciation Th1 et la production d'interféron- $\gamma$  (25,26,98,99).

Il est également connu que l'IL-4 a un effet potentialisateur de la réponse de type 2 et régulateur négatif de l'inflammation Th1 et Th17 en favorisant la différenciation des Lymphocytes T CD4<sup>+</sup> naïfs (100). Brögger et al (101) ont montré que bloquer la production d'IL4 (*via* le dupilumab) stimulait la production d'IFN- $\gamma$  par les LT CD4<sup>+</sup> chez des patients atteints de DA et chez les témoins, impliquant une forte influence de l'IL4 sur l'équilibre Th1/Th2.

Comme détaillé dans l'introduction de ce travail, les caractéristiques cliniques possibles de la kérato-conjonctivite atopique sont un eczéma des paupières, un dysfonctionnement des glandes de meibomius, une instabilité du film lacrymal, une kératite ponctuée superficielle, une baisse de la densité en cellules à mucus de la conjonctive et une inflammation conjonctivale (25,26,98,99). Dans une certaine mesure, les caractéristiques de l'EIO induit par le dupilumab ressemblent à celles d'une kérato-conjonctivite atopique (26,102). Quatre cas d'EIO avaient d'ailleurs été rapportés sous la dénomination de kérato-conjonctivite atopique dans le bras dupilumab de l'essai de phase III CHRONOS (76) contre un seul dans le bras placebo. Le dupilumab pourrait révéler certaines formes de kérato-conjonctivite latente chez des patients prédisposés (64,103), d'autant plus que cette dernière évolue pour son propre compte, indépendamment de l'atteinte cutanée. En bloquant efficacement l'inflammation de type 2 par le dupilumab, comme en témoigne la diminution significative de la FeNO à S16 dans notre cohorte, il est possible qu'un déséquilibre se crée au profit de l'axe Th1, mimant ou révélant une kérato-conjonctivite atopique (87).

De même, Waldman (57) a mis en cause le rôle spécifique de l'IL-4 dans l'apparition de l'EIO sous dupilumab du fait de la plus faible proportion d'EIO dans l'essai clinique de phase II

(TREBLE) utilisant le lebrikizumab, un anticorps anti IL-13. Ce qui est bien entendu discutable (104) du fait de résultats trop précoces, d'un effectif réduit, avec des populations peu comparables et de l'absence de suivi à long terme.

#### 4.4 Prise en charge de l'effet indésirable oculaire

Concernant la prise en charge des EIO induits par le dupilumab, nous avons observé, pour une majorité de patients, une amélioration des symptômes et de l'examen oculaire après l'utilisation de lubrifiants et/ou de pommade à la vitamine A. La prescription de lubrifiants oculaires aux patients présentant un syndrome sec oculaire avant l'initiation du dupilumab dans notre cohorte ne s'est cependant pas accompagnée d'une faible survenue d'EIO. Cela peut s'interpréter 1) soit comme une mauvaise observance des soins ophtalmologiques prescrits à des patients ne présentant pas de symptôme ou de gêne oculaire manifeste, 2) soit comme une stratégie de prévention non efficace. Récemment, une étude a rapporté l'efficacité préventive des collyres lubrifiants chez 30 patients atteints de DA sévère n'ayant pas présenté d'EIO après une utilisation biquotidienne (105). Ces résultats devront être confirmés par des études de plus grande envergure.

Les collyres antihistaminiques prescrits chez trois de nos 16 patients ayant présenté un EIO, n'ont permis aucune amélioration. L'absence d'efficacité des collyres antihistaminiques avait également été rapportée par Wollenberg et al (63). Pour les patients sévères, les traitements locaux par corticoïdes ou cyclosporine collyres se sont accompagnés le plus souvent, d'une amélioration significative de la gêne oculaire.

Enfin, une publication de Gkalpakiotis et al (106) rapporte la réalisation d'une greffe de cornée bien tolérée chez une patiente de 45 ans traitée par dupilumab pour une DA sévère depuis 6 mois et présentant de multiples comorbidités ophtalmologiques (kérato-conjonctivite atopique, glaucome, phakoémulsification).

#### 4.5 Limites de l'étude

Les limites de cette étude comprennent le nombre relativement faible de patients inclus et le fait qu'elle ait été réalisée dans un seul centre. Cependant, il s'agit de la première cohorte prospective caractérisée de manière exhaustive sur les plans dermatologique et ophtalmologique avec un examen ophtalmologique systématique réalisé avant l'initiation du traitement par dupilumab.

## 5 Conclusion

---

La fréquence des effets indésirables oculaires induits par le dupilumab dans notre cohorte était de 35 %, ces effets étant majoritairement peu sévères et améliorés par les collyres lubrifiants. Notre étude montre que la survenue de ces effets indésirables est liée à la préexistence d'un syndrome sec oculaire avec kératite ponctuée superficielle ou d'un eczéma des paupières, à un antécédent d'allergie alimentaire et à l'existence d'un taux élevé d'IgE totales sériques. Si nos données sont confirmées par d'autres études, nous proposons que les patients atteints de DA présentant un eczéma des paupières et/ou des symptômes fonctionnels oculaires soient référés systématiquement à un ophtalmologue avant de débiter un traitement par dupilumab. De la même façon, les collyres lubrifiants constituent une mesure préventive prometteuse, à évaluer. Des études cliniques multicentriques et translationnelles sont nécessaires pour confirmer les résultats obtenus et élucider la physiopathologie sous-jacente à cet effet indésirable.

Vu et permis d'imprimer le 6 mai 2020  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Toulouse Rangueil

Pr Élie SERRANO



Professeur Carlo PAUL  
RPPS 10032455917  
Service Dermatologie  
CHU de Toulouse Hôpital Larrey  
TSA 30030 - 31050 TOULOUSE Cedex 9  
*Carlo Paul*

# Annexe

---

**Annexe 1** : Liste des travaux de publications ou communications présentées au cours du travail de thèse

- ✓ Publication  
Article original : *Incidence and risk factors for dupilumab associated ocular adverse events : a real-life prospective study*, soumis au JEADV, accepté le 8 mai 2020.
  
- ✓ Présentation issue des travaux de thèse  
Communication orale aux Journées Dermatologiques de Paris en décembre 2019.

**Annexe 2** : SCORAD (p. 64)

**Annexe 3** : IGA (p. 65)

**Annexe 4** : DLQI (p. 66)





**Incidence and risk factors for dupilumab associated ocular adverse events: a real-life prospective study**

Journal:	<i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i>
Manuscript ID:	JEADV-2020-0157.R1
Manuscript Type:	Original Article
Keywords:	Atopic dermatitis, dupilumab, Ocular adverse events, Predisposing factors

SCHOLARONE™  
Manuscripts

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Incidence and risk factors for dupilumab associated ocular adverse events: a real-life prospective study**

Key words : dupilumab, ocular adverse events, conjunctivitis, atopic dermatitis

Manuscript word count: 2992

Table count: 3

Figure count: 2

AT Touhouche<sup>1\*</sup>, M Cassagne<sup>2\*</sup>, E Bérard<sup>3</sup>, F Giordano-Labadie<sup>1</sup>, A Didier<sup>4</sup>, P Fournié<sup>2</sup>, C Paul<sup>1</sup>,  
MTauber<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dermatology and Allergology Department, Toulouse University Hospital and Inserm 1056,  
Toulouse, France

<sup>2</sup>Ophthalmology Department, Pierre-Paul Riquet Hospital, Toulouse University Hospital, Toulouse,  
France

<sup>3</sup>Department of Epidemiology, Health Economics and Public Health, UMR1027 INSERM-  
Toulouse University, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

<sup>4</sup>Pneumology and Allergology Department, Larrey Hospital, Toulouse University Hospital,  
Toulouse, France

\* Both authors contributed equally

Corresponding author:

Marie Tauber

24 chemin de pourvoirville, 31400, Toulouse

Telephone 0033567778133, Fax 0033567778147

[tauber.ma@chu-toulouse.fr](mailto:tauber.ma@chu-toulouse.fr)

We declare no funding source and no conflict of interest.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Abstract

**Background.** Dupilumab is approved for use in moderate to severe atopic dermatitis (AD) and as an add-on maintenance treatment in patients suffering from severe asthma with type 2 inflammation. Ocular adverse events (OAEs) have been reported with dupilumab almost exclusively in patients treated for AD.

**Objectives.** The objectives of this study were to describe the incidence and nature of dupilumab induced OAEs and to assess the potential predisposing factors.

**Patients and methods.** We conducted a prospective, single-centre, real-life study in adult AD patients treated with dupilumab, who were systematically examined by an ophthalmologist before and during treatment.

**Results.** Forty-six patients were included prospectively with a median age of 41.1 years and a median initial SCORing Atopic Dermatitis of 46.0 (IQR: 34.5-55.5). OAEs concerned 34.8% of patients and were mostly of mild to moderate severity. Two patients had to discontinue treatment due to OAE. The majority of patients developed or aggravated dry eye disease, with superficial punctate keratitis (SPK). Six patients developed conjunctivitis. Dupilumab-induced OAEs were associated with the following pre-existing parameters: dry eye disease with SPK (Odds ratio (OR); 6.3 [95% confidence interval (CI): 1.3-31.6]), eyelid eczema (OR: 8.7 [95%CI: 1.8-40.6]), history of food allergy (OR 3.8 (95% CI: 1.002-14,070) and IgE serum level > 1000 kU/L (OR:10.6 [CI 95%: 1.2-91.3]).

**Conclusion.** AD patients with eyelid eczema or dry eye disease symptoms may be referred to an ophthalmologist before starting dupilumab to consider initiating preventive eye hydration measures. Further multicentric and translational studies are warranted to better explain OAEs pathophysiology.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### **Abbreviations list**

AD: Atopic Dermatitis

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (French national agency)

BUT: Break Up Time

CI: Confidence Interval

DLQI: Dermatology Life Quality Index

FeNO: Fractional exhaled Nitric Oxide

IGA: Investigator's Global Assessment

IQR: Interquartile Range

OAE: Ocular Adverse Event

SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis

SD: Standard Deviation

VAS: Visual Analogue Scale

W: Week

## Introduction

Dupilumab is approved in Europe for adult patients and adolescents 12 years and older with moderate to severe atopic dermatitis (AD) who are candidates for systemic therapy. In France, it is available as a second line agent in case of failure, intolerance or resistance to cyclosporine. It is also approved in the European Union as an add-on maintenance treatment in patients suffering from severe asthma with type 2 inflammation characterised by raised blood eosinophils and/or raised fractional exhaled nitric oxide (FeNO<sup>1</sup>), who are inadequately controlled with high dose inhaled corticosteroid plus another medicinal product for maintenance treatment. Dupilumab has also shown efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and in eosinophilic oesophagitis 2-4.

Its safety has been evaluated in 15 randomised double blinded placebo-controlled phase 2 and phase 3 clinical trials 2-17. The safety profile of dupilumab was favourable and only 1-3% of patients had to stop treatment because of adverse events in AD phase 3 clinical trials 15,17,18. Ocular adverse events (OAEs), including dry eye disease, conjunctivitis or keratitis are frequent in dupilumab treated patients for the AD indication 19. Intriguingly, the risk of OAEs appears to be circumscribed to AD patients. Indeed, their incidence was very similar to placebo in dupilumab clinical trials for asthma, rhinosinusitis with nasal polyps and eosinophilic oesophagitis 2,5,10,11,19. The severity of OAEs associated with dupilumab is variable, rarely leading to treatment discontinuation in clinical trials 12-17,19 and small series of cases 20-29. OAEs appear to occur more frequently in patients with severe atopic disease at baseline including severe AD, long disease duration, presence of associated atopic conditions, high level of total serum IgE and high eosinophils blood count 18,19,27.

The incidence, nature and associated factors of dupilumab induced OAEs in AD patients have not been thoroughly evaluated in clinical practice. Here, we conducted a prospective study in moderate-to-severe AD adult patients treated with dupilumab, who were systematically examined by an ophthalmologist before and during treatment. The objectives of the study were to describe 1) the incidence of dupilumab-induced OAEs 2) the nature of such OAEs and 3) the predisposing factors associated with their development.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Patients and Methods

### *Patients and treatment*

We conducted a real-life prospective, observational study of dupilumab treated patients, in Toulouse University Hospital, between April 2017 and October 2019. The evaluation was planned first in the context of a national patient access program to dupilumab (Temporary Use Authorisation) authorised by the French medical national agency (ANSM) then according to the French marketing authorisation. All adult patients with moderate-to-severe AD, resistant, intolerant or with a contraindication to cyclosporine were eligible to receive dupilumab and included in our study. **The only exclusion criterion was the absence of ophthalmological evaluation before dupilumab introduction.** Dupilumab was injected subcutaneously, as labelled, starting with a loading dose of 600mg followed by 300mg every other week.

### *Dermatological evaluation*

Patients attended medical visits in the Department of Dermatology at week 0, week 16 (W16), and every four to six months. Patients past medical history and treatments were collected. A standardised clinical evaluation was performed initially and repeated 16 weeks (+/- two weeks) after the first dupilumab administration. It included an assessment of 1) AD clinical severity using the SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis <sup>30,31</sup>, the SCORAD visual analogue scale (VAS) scores for sleep and pruritus <sup>30</sup>, the Investigator's Global Assessment (IGA <sup>32</sup>), and the amount of topical potent corticosteroids **and tacrolimus** used during the last month, 2) the localisation of AD lesions on the face and on the eyelids and 3) AD-related quality of life using the Dermatology Life Quality Index (DLQI <sup>33</sup>).

### *Ophthalmological evaluation*

Patient had a systematic ophthalmological examination by the same ophthalmologist, specialised in ocular surface disorders, before the first injection of dupilumab, at W16 and at any time patients developed an OAE. Ophthalmological past history (including self-reported allergic conjunctivitis) and functional signs (including eye pruritus, visual blur, watering and photophobia) were collected. The ophthalmological examination included the measure of the intraocular air pressure and the subjective visual acuity to determine the best corrected distance visual acuity. The slit lamp allowed to determine the presence of dry eye disease by assessing: 1) the tear Break Up Time (BUT), recorded as the time in seconds that elapse between the last blink and the appearance of the first dry spot in the tear film coloured by fluorescein; 2) the Schirmer test (in mm), by collecting

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
tears using a blotting paper placed into the inferior eyelid without anaesthesia and 3) the extent of ocular surface staining after fluorescein instillation that determines the Oxford score, from 0 to 5, depending on the number of superficial punctate keratitis (simplified as “keratitis” in the rest of the manuscript for more readability). Finally, the corneal, conjunctival (papillae and follicles), limbal (vessels, nodule, oedema), palpebral and lens abnormalities were recorded <sup>34,35</sup>. Specular (TMS-4, Tomey, Germany) and elevation Scheimpflug (Pentacam HR, Oculus, Germany) topographies were performed at the inclusion visit to screen for keratoconus. An OAE was defined as the occurrence of ocular symptoms after the initiation of dupilumab treatment associated with an ophthalmological examination change compared to baseline. Topical ophthalmological treatments were prescribed depending on the ophthalmologist appreciation including artificial tear, vitamin A ointment, anti-histamine eye drops, corticosteroids eye drops (dexamethasone or fluorometholone) and cyclosporine eye drops (0.1 to 2%).

#### 24 *Laboratory evaluation of Type 2 inflammation markers*

25 Eosinophils blood count, total IgE serum level (ImmunoCAP™) and FeNO <sup>1</sup> were collected at the  
26 initiation of dupilumab treatment and repeated at W16.  
27

#### 28 *Statistical analysis*

29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
Before the analysis, we assessed the power of the study for the assessment of the predisposing factors associated with the development of OAEs: 16 patients with OAEs versus 30 without OAEs (i.e with allocation ratio=2) provided a power greater than 80% to detect a clinically relevant OR>6, for a proportion of OAEs in patients without predisposing factors expected to 25%, with a two-sided type-1 error rate of 5%<sup>36</sup>. Statistical analysis was performed on STATA statistical software, release 14.2 (STATA Corporation, College Station, TX, USA). We described patients' characteristics at inclusion and at dupilumab-induced OAE onset using number and frequency (of non-missing observations) for qualitative data; median with interquartile range (IQR) or mean with standard deviation (SD), if appropriate, for quantitative data. The incidence of dupilumab-induced OAEs was described together with 95% Confidence Interval (95% CI). For the assessment of the predisposing factors associated with the development of OAEs, qualitative variables were compared between groups (OAEs versus no OAE) using the  $\chi^2$ -test (or Fisher's exact test when necessary). Odds ratios (OR) of OAEs were also calculated together with 95% CI. Student's *t*-test was used to compare the distribution of quantitative data (or Mann-Whitney's test when distribution departed from normality or when homoscedasticity was rejected). Dupilumab efficacy

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

and laboratory markers evolution were assessed using paired tests comparing SCORAD, IGA, DLQI, pruritus and sleep VAS scores, the amount of topical potent corticosteroids or tacrolimus, FeNO and the total IgE serum level at week 16, 32 and 48 *versus* at inclusion. Mac Nemar's Chi-square test (or Exact Mac Nemar's Chi-square test) was used to compare qualitative variables. Paired Student's *t* test (or nonparametric Wilcoxon's signed-rank test when necessary) was used to compare quantitative variables. All reported p-values were two-tailed, and the significance threshold was  $< 0.05$ .

For Peer Review



## Results

### *General and atopic patients' comorbidities*

Forty-six patients were included prospectively (34 men, 73.9%), with a median age of 41.1 years (IQR: 32.3-54.5) (Table 1). Among them, sixteen were included during the Temporary Use Authorisation program. Among all atopic personal comorbidities (Table 1), allergic rhinitis was the most frequent (n=31, 67.4%). Twenty-three patients (50%) had a history of allergic asthma with a median FeNO of 36.5 ppb (IQR: 12.5-45.5) compared to 24.0 ppb (IQR: 10.0-43.0) in the whole cohort of patients, knowing that values superior or equal to 20 are suggestive of eosinophilic airway inflammation. Of note, the total IgE serum level was elevated for 38 patients (84.4%) (Table 1).

### *AD characteristics at inclusion and dupilumab efficacy in real life practice*

All patients' characteristics at inclusion are detailed in Table 1. At W16, the median total SCORAD decreased significantly ( $p < 0.0001$ ,  $n = 44$ ) with a median of 22.0 (IQR: 15.0-30.0) compared to 46.0 (IQR: 34.5-55.5) at baseline. The percentage of patients with an IGA 0/1 indicating "clear"/"almost clear" AD increased significantly from 8.9% to 55.6% ( $p < 0.0001$ ,  $n = 45$ ). The DLQI, pruritus VAS and sleep VAS scores also decreased significantly at W16 with respective medians of 4.0 (IQR: 2.0-9.0) ( $p < 0.0001$ ,  $n = 39$ ), 2.0 (IQR: 1.0-4.0) ( $p < 0.0001$ ,  $n = 43$ ) and 1.0 (IQR: 0.0-2.0) ( $p = 0.0001$ ,  $n = 43$ ) compared to 15.0 (IQR: 9.0-20.0), 5.0 (IQR: 4.0-8.0) and 5.0 (IQR: 2.0-8.0). The amount (in grams) of topical potent corticosteroids used during the last month decreased significantly at W16 with a median of 15.0 (IQR: 0.0-60.0) compared to 85 (30.0-120.0) initially ( $p = 0.0005$ ,  $n = 32$ ). Similarly, the median amount (in grams) of topical tacrolimus used during the last month decreased from 0.0 initially (IQR: 0.0-30.0) to 0.0 (0.0-0.0) at W16 ( $p = 0.0296$ ,  $n = 25$ ). Efficacy was maintained at W32 and W48 regarding IGA, SCORAD, DLQI, pruritus and sleep VAS scores (data not shown). Of note, the median FeNO decreased significantly at W16 in asthmatic patients (from 38.0 (IQR: 15.0-44.0) to 13.0 (IQR: 11.0-24.0),  $p = 0.0191$ ,  $n = 13/23$ ) and in the whole cohort of patients (from 22.0 (IQR: 10.0-40.0) to 11.0 (IQR: 9.0-15.0),  $p = 0.0017$ ,  $n = 26/46$ ) as well as the total IgE serum level (from 5157.0 (IQR: 741.0-11719.0) to 2447.0 (IQR: 513.0-8881.0),  $p < 0.0001$ ,  $n = 37/46$ ).

### *Ophthalmological characteristics at inclusion*

Ocular comorbidities consisted mainly of self-reported allergic conjunctivitis history for 13 patients (28.3%). The median best corrected distance visual acuity was normal as well as the intraocular air pressure (Table 1). Lens sub-abnormalities (lens aging and senile cataracts) were observed in eight patients (17.4%). The prevalence of keratoconus in the cohort was high (17%, n=8). Pathological Tear BUT (< 5 seconds), pathological Schirmer test ( $\leq 5$  mm) and the presence of keratitis associated with an Oxford score  $\geq$  to one (Table 2, Fig. 1a), were used to categorise patients in three distinct subgroups: 26 patients had no characteristic of dry eye disease, ten patients had a dry eye disease without any keratitis (pathological BUT and/or Schirmer test) and ten patients had a dry eye disease with keratitis (Oxford score  $\geq$  to one). All dry eye disease patients with or without keratitis at baseline were advised to use prospectively lubricant eyedrops at the initiation of dupilumab.

#### *Ocular adverse events*

The frequency of OAEs was 34.8% [95% CI: 21.4-50.2], concerning 16 patients (Table 2). The mean time to occurrence was 12.4 weeks (SD: 5.2). The main symptoms reported by patients were watering and pruritus (Table 2). The majority of patients developed or aggravated dry eye disease, with keratitis in 11 out of 16 patients (78.6%). More than half of the patients (n=9) had conjunctival hyperaemia and six patients (37.5%) had associated blepharitis (Fig. 2). Six patients developed a severe conjunctivitis with papillae and follicles (25%), involving predominantly the inferior palpebral and bulbar conjunctiva until the limbus with limbitis (Fig. 2). Among them, four patients presented limbal nodules and the two most severe, limbal oedema with conjunctival infiltration. Three of these conjunctivitis patients had no sign of associated dry eye disease. The most commonly prescribed treatments were lubricant eyedrops (100%) (Table 2). Corticosteroids and cyclosporine eyedrops were prescribed in seven patients respectively (43.8%), five patients (31.3%) received both. An improvement under treatment was observed for most patients. A failure was observed for two patients despite corticosteroids (n=2) and/or cyclosporine eyedrops (n= 1) leading to dupilumab discontinuation. For one patient, a spacing of dupilumab injections was tried with an insufficient efficacy, leading to dupilumab discontinuation. A resolution of the OAE was observed after stopping dupilumab for both patients.

#### *Factors associated with dupilumab-induced OAEs*

1  
2  
3 Among patients with no initial dry eye disease or with dry eye disease without keratitis,  
4 respectively seven (26.9%) and two patients (20%) developed an OAE. Conversely, among dry  
5 eye disease patients with keratitis at baseline, 70% (n=7) developed OAEs (p=0.0481, Fig. 1a).  
6 The presence of eyelid eczema at baseline was significantly associated with the occurrence of  
7 OAEs (72.7% versus 23.5% in the absence of eyelid eczema at baseline, p=0.0085, Fig. 1b).  
8 Dupilumab-induced OAEs were associated with pre-existing dry eye disease with keratitis with an  
9 OR of 6.3 (95% CI: 1.3-31.6) and the presence of eyelid eczema with an OR of 8.7 (95% CI: 1.8-  
10 40.6). The association of keratoconus with the development of OAEs did not reach significance  
11 (p=0.1106, Fig. 1b). A history of allergic conjunctivitis was not associated with the development  
12 of OAEs (Fig 1b). Similarly, no significant association was found between allergic rhinitis or  
13 asthma and the occurrence of OAEs (Fig. 1b). A history of food allergy was significantly  
14 associated with OAEs (53.3% versus 23.3% in the absence of a history of food allergy, p=0.0441,  
15 Fig. 1b) as well as the presence of high total IgE serum level at baseline (median = 12691.5 kU/L  
16 (IQR: 6707.0-27832.5) if OAEs versus 1578.0 (IQR: 200.0-6788.0) if no OAE, p=0.0018, Fig.  
17 1c). Dupilumab-induced OAEs were associated with a history of food allergy with an OR of 3.8  
18 (95% CI: 1.002-14.070) and high total IgE serum level with an OR of 10.6 (95% CI: 1.2-91.3) for  
19 level > to 1000 kU/l before initiating dupilumab. The disease duration, the initial severity of AD,  
20 the level of improvement of AD at W16 and an increase in blood eosinophils at W16 were not  
21 associated with the development of OAEs (Fig. 1d). For more details, see Supplementary Table.

## Discussion

In AD patients treated with dupilumab and prospectively assessed by an expert ophthalmologist, the frequency of OAEs was 35% with 4% of patients stopping treatment because of OAEs. OAEs occurred mostly in patients with preexisting dry eye disease and keratitis at baseline and in patients displaying eyelid eczema. A high level of total serum IgE at baseline and a history of food allergy were also significantly associated with the occurrence of OAEs. Two characteristic OAEs phenotypes were observed: 1) the development or worsening of superficial punctate keratitis and 2) the development of specific severe conjunctivitis often predominant in inferior bulbar and palpebral conjunctiva until the limbus with limbitis. Half of patients developed conjunctivitis independently from the existence of keratitis.

In AD randomised clinical trials and real-life practice, OAEs were reported in five to 70%<sup>13,17-19,22,26,37,38</sup> of dupilumab treated patients with a time to onset from two to 44 weeks<sup>13,20-25,27-29,39</sup>.

Such discrepancy in frequencies may be explained by patients or dermatologists reports of OAEs and the frequent lack of initial ophthalmological evaluation in case series. In our study, the mean time to OAEs occurrence was three months. The most frequent features of OAEs reported in the literature were conjunctival limbal hyperaemia and eyelid inflammation<sup>25,28</sup>, leading to nodular swelling of the limbus<sup>22,24</sup>, cicatricial ectropion<sup>20</sup> or madarosis<sup>21</sup> in severe cases. The presence of papillae and follicular reaction<sup>23,24,29</sup> were also described. Two different types of dupilumab induced OAEs have been described<sup>18,29</sup>: a non-specific conjunctivitis associated with inferior punctuated corneal epithelial lesion and a severe follicular conjunctivitis without keratitis. Rial et al. and Zirwas et al.<sup>28,40</sup> discussed the influence of dry eye disease in the development of dupilumab-induced OAEs. Our study also distinguished two OAEs phenotypes and highlighted dry eye disease with keratitis and eyelid eczema as predisposing conditions to develop OAEs during dupilumab treatment.

Severe<sup>18</sup> and long lasting AD<sup>27</sup>, pre-existing conjunctivitis or atopic keratoconjunctivitis<sup>22,25</sup>, low serum concentration of dupilumab<sup>18</sup>, good response to treatment<sup>25,27,29</sup>, other atopic conditions<sup>19,27,29</sup> and high level of serum IgE and eosinophils<sup>19</sup> have been reported to be associated with an increased risk of OAEs during dupilumab treatment. In our cohort, only a history of food allergy and a high level of total IgE were significantly associated with OAEs.

OAEs incidence was similar to placebo in dupilumab clinical trials for other type 2 inflammatory diseases such as asthma<sup>2-4,8,10,11,19</sup> suggesting a specific predisposing condition in AD patients.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

The association between OAEs and eyelid eczema, potentially reflects a specific periocular type 2 inflammation in AD patients. It has been demonstrated that IL-13 stimulates conjunctival goblet cells proliferation, mucin production (MUC5AC and MUC2), and expression of immunomodulatory genes <sup>41</sup>. Bakker and colleagues found a scarcity of conjunctival goblet cells accompanied by an inflammatory T-cells (CD3+ CD4+) and eosinophils infiltrate in conjunctival biopsies of AD patients developing OAEs during dupilumab treatment <sup>42</sup>. AD patients are predisposed to severe conjunctival diseases such as atopic keratoconjunctivitis, a chronic inflammatory condition that may affect until 43% of AD patients. It involves eosinophils, T cells, basophils and mast cells, and can be attributed to a combination of Th1 and Th2 responses. Patients with atopic keratoconjunctivitis usually present with severe eczema of the eyelids, meibomian gland dysfunction, tear film instability, keratitis, goblet cells loss, and conjunctival inflammation <sup>43-46</sup>. The characteristics of OAEs under dupilumab treatment may resemble atopic keratoconjunctivitis <sup>43,47</sup>. By efficiently blocking IL-13, dupilumab could reveal some quiescent forms of keratoconjunctivitis in AD predisposed patients <sup>48</sup>.

Concerning management of dupilumab-induced OAEs, most patients improved with the sole use of lubricants or vitamin A ointment. The prescription of lubricants eyedrops to patients with dry eye disease at baseline as a preventive measure was not associated with a low rate of OAEs. For patients with severe OAEs, corticosteroids or cyclosporine eye drops were associated with a significant improvement of ocular discomfort.

Limitations of this study include the relatively small numbers of patients included and the single-centre nature. However, it is the first prospective cohort fully clinically characterised on a dermatological and ophthalmological plan with a systematic ophthalmological examination before initiating dupilumab treatment.

## Conclusion

Dupilumab-induced OAEs seem to be associated with pre-existing dry eye disease with superficial punctate keratitis, eyelid eczema, history of food allergy and increased total IgE serum level. If these results are confirmed in other studies, AD patients with eyelid eczema and functional ocular surface symptoms could be referred to an ophthalmologist before starting dupilumab. Further multicentric clinical trials and translational study are warranted to better explain their pathophysiology.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Acknowledgment**

We thank Dr Lilian Basso for his help with the figures conception and Dr Lenore Salmon for the English proofreading of the manuscript. The patients in this manuscript have given written informed consent to publication of their case details.

For Peer Review

## References

1. Spahn JD, Malka J, Szeftler SJ. Current application of exhaled nitric oxide in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1296–8.
2. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, *et al.* Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2019doi:10.1053/j.gastro.2019.09.042.
3. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, *et al.* Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:469.
4. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet* 2019;394:1638–50.
5. Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, *et al.* Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019doi:10.1016/j.jaip.2019.07.016.
6. Wenzel S, Castro M, Corren J, *et al.* Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *The Lancet* 2016;388:31–44.
7. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, *et al.* Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455–66.
8. Castro M, Corren J, Pavord ID, *et al.* Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486–96.
9. Corren J, Castro M, O’Riordan T, *et al.* Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019doi:10.1016/j.jaip.2019.08.050.
10. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, *et al.* Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475–85.
11. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, *et al.* Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther* 2018;35:737–48.
12. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, *et al.* Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2014;371:130–9.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

13. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, *et al*. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2018;178:1083–101.
14. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, *et al*. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2019;doi:10.1001/jamadermatol.2019.3336.
15. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, *et al*. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335–48.
16. Thaçi D, Simpson E, Deleuran M, *et al*. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci* 2019;94:266–75.
17. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, *et al*. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2017;389:2287–303.
18. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:1090–1.
19. Akinlade B, Guttman-Yassky E, Bruin-Weller M, *et al*. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol* 2019;doi:10.1111/bjd.17869.
20. Barnes AC, Blandford AD, Perry JD. Cicatricial ectropion in a patient treated with dupilumab. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2017;7:120–2.
21. Levine RM, Tattersall IW, Gaudio PA, King BA. Cicatrizing Blepharconjunctivitis Occurring During Dupilumab Treatment and a Proposed Algorithm for Its Management. *JAMA Dermatol* 2018;154:1485.
22. Wollenberg A, Ariens L, Thureau S, van Luijk C, Seegräber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1778-1780.e1.
23. Fukuda K, Ishida W, Kishimoto T, Fukushima A. Development of conjunctivitis with a conjunctival proliferative lesion in a patient treated with dupilumab for atopic dermatitis. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol* 2019;68:383–4.
24. Shen E, Xie K, Jwo K, Smith J, Mosaed S. Dupilumab-Induced Follicular Conjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;:1–3.
25. Nahum Y, Mimouni M, Livny E, Bahar I, Hodak E, Leshem YA. Dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD) in patients with atopic dermatitis: clinical presentation, risk factors for development and outcomes of treatment with tacrolimus ointment. *Br J Ophthalmol* 2019.



- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60
26. Ivert LU, Wahlgren C-F, Ivert L, Lundqvist M, Bradley M. Eye Complications During Dupilumab Treatment for Severe Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2019;99:375–8.
27. Treister AD, Kraff-Cooper C, Lio PA. Learning About Dupilumab-Associated Conjunctivitis-Reply. *JAMA Dermatol* 2019;155:754–5.
28. Zirwas MJ, Wulff K, Beckman K. Lifitegrast add-on treatment for dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD): A novel case report. *JAAD Case Rep* 2019;5:34–6.
29. Maudinet A, Law-Koune S, Duret C, Lasek A, Modiano P, Tran THC. Ocular Surface Diseases Induced by Dupilumab in Severe Atopic Dermatitis. *Ophthalmol Ther* 2019;8:485–90.
30. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatol Basel Switz* 1993;186:23–31.
31. Schmitt J, Langan S, Deckert S, et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1337–47.
32. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:288–94.
33. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210–6.
34. Nom MS. Outflow of tears and its influence on tear secretion and break up time (B.U.T.). *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1977;55:674–82.
35. Gontier J, Fisch U. Schirmer's Test: Its Normal Values and Clinical Significance. *ORL* 1976;38:1–10.
36. Machin D, Campbell MJ, Tan S-B, Tan S-H, Tan S. Sample Size Tables for Clinical Studies. Somerset: Wiley; 2011.
37. de Wijs LEM, Nguyen NT, Kunkeler ACM, Nijsten T, Damman J, Hijnen DJ. Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a case series. *Br J Dermatol* 2019.
38. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:143–51.
39. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2017;389:2287–303.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

40. Rial MJ, Barroso B, Rodriguez-Bermejo C, Sastre J. Letter regarding "Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment." *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:753.
41. Tukler Henriksson J, Coursey TG, Corry DB, De Paiva CS, Pflugfelder SC. IL-13 Stimulates Proliferation and Expression of Mucin and Immunomodulatory Genes in Cultured Conjunctival Goblet Cells. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2015;56:4186.
42. Bakker DS, Ariens LFM, Luijk C, *et al*. Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2019;180:1248–9.
43. Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:569–75.
44. Guglielmetti S, Dart JK, Calder V. Atopic keratoconjunctivitis and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:478–85.
45. Friedmann PS, Arden-Jones MR, Holden CA. Chapter 24: atopic dermatitis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. .
46. Leonardi A, De Dominicis C, Motterle L. Immunopathogenesis of ocular allergy: a schematic approach to different clinical entities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:429–35.
47. Hu Y, Matsumoto Y, Dogru M, *et al*. The differences of tear function and ocular surface findings in patients with atopic keratoconjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Allergy* 2007;62:917–25.
48. Yamane MLM, Belsito DV, Glass LRD. Two differing presentations of periocular dermatitis as a side effect of dupilumab for atopic dermatitis. *Orbit Amst Neth* 2019;38:390–4.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Tables**

Table 1. Patient's ocular and atopic characteristics at inclusion

Table 2. Ocular characteristics at the ocular adverse events onset.

Supplementary Table. Factors associated with the development of ocular adverse events

For Peer Review

### Figures legends

**Figure 1.** Dupilumab-induced ocular adverse events (n=16/46). (a) Repartition of patients (percentages of patients with and without dupilumab-induced OAE) depending on their ocular surface examination before dupilumab initiation. The number of patients are mentioned at the top of each column. (b) Predisposing conditions to OAEs: an initial eyelids eczema and a history of food allergy were statistically associated with the development of OAEs (comparison of percentages with number of patients at the top of each column). (c) Statistically significant association of an elevated total IgE serum level with the development of OAEs. (d) No statistically significant association with initial AD severity or efficacy measured by the SCORAD. For c and d, results are presented as medians and IQR.

\*p<0.05, \*\*p<0.01

Abbreviations: AD: atopic dermatitis; IQR: Interquartile range; keratitis: Superficial Punctate Keratitis; OAEs: Ocular adverse events; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; W16: Week 16.

**Figure 2.** Severe dupilumab-induced ocular adverse events. Patient 1 (a and b) and 2 (c and d) before dupilumab initiation (a and c) and at the onset of ocular adverse event (b and d) with *de novo* severe inferior bulbar and palpebral conjunctivitis with limbitis and moderate blepharitis. Patients gave their consent for the photographs.

Ocular characteristics at inclusion		N=46
<b>Ocular comorbidities</b>		
- Keratoconus: n (%)	-	8 (17)
- Allergic conjunctivitis: n (%)	-	13 (28.3)
- Dry eye disease: n (%)	-	1 (2.2)
<b>Initial ophthalmological examination</b>		
- Eyelid eczema (n=45): n (%)	-	11 (24.4)
- Visual acuity in LogMar (both eyes, (n=42): median (inter-quartile range, IQR)	-	0.0097 (-0.1-0.5)
- Intraocular pressure, mmHg, right eye (n=45)/left eye (n=43): median (IQR)	-	15.0 (12.0-17.0)/15 (13.0-18.0)
- Lens abnormality: right eye, n (%) / left eye, n (%)	-	7 (15.2) / 8 (17.4)
- Tear Break Up Time (BUT; n=43; seconds)		
o Right eye/left eye: median (IQR)	-	8.0 (5.0-10.0) / 7.0 (4.0-10.0)
o Abnormal BUT (right or left eye <5): n (%)	-	12 (27.9)
- Schirmer test (n=41; mm)		
o Normal >15: n (%)	-	25 (61)
o Abnormal Schirmer (right or left ≤5): n (%)	-	7 (17.1)
- Oxford score		
o Normal (=0): n (%)	-	36 (78.3)
o Right or left eye ≥1: n (%)	-	10 (21.7)
- Fibrosis: right eye/left eye: n (%)	-	2 (4.3) / 2 (4.3)
- Papillae: n (%)	-	17 (37.0)
AD and atopic characteristics at inclusion		N=46
<b>AD related characteristics</b>		
- Disease duration before dupilumab initiation: median (IQR)	-	30.4 years (17.0-39.2)
- Face involvement (n=44): n (%)	-	31 (70.5)
- Associated contact hypersensitivity: n (%)	-	18 (39.1)
<b>Treatments already received for AD</b>		
- Phototherapy (PUVA or UVB TL-01): n (%)	-	27 (58.7)
- Cyclosporine: n (%)	-	32 (69.6)
- Methotrexate: n (%)	-	16 (34.8)
- Mycophenolate mofetil: n (%)	-	3 (6.5)
<b>AD severity at inclusion</b>		
- SCORAD (n=44): median (IQR)	-	46.0 (34.5-55.5)
- Pruritus VAS (n=45): median (IQR) / Sleep VAS (n=45): median (IQR)	-	5.0 (4.0-8.0) / 5.0 (2.0-8.0)
- IGA = 3 or 4 (n=45): n (%) / DLQI (n=43): median (IQR)	-	32 (71.1) / 15.0 (9.0-20.0)
- Amount of potent topical corticosteroids during the last month (n = 42): median (IQR) / mean (SD)	-	62.5 grams (0.0-120.0) / 134.8 grams (210.7)
- Amount of topical tacrolimus (0.1%) during the last month (n = 45): median (IQR) / mean (SD)	-	0 gram (0-0) / 22 grams (57.97)
<b>Atopic comorbidities</b>		
- Asthma: n (%)	-	23 (50.0)
- Allergic conjunctivitis: n (%)	-	13 (28.3)
- Allergic rhinitis: n (%)	-	31 (67.4)
- Food allergy (n=45): n (%)	-	15 (33.3)
- Family history of atopy (n=45): n (%)	-	28 (62.2)
<b>Type 2 inflammation biomarkers</b>		
- Total IgE plasma level >150 kU/L: n (%)	-	38 (84.4)
- Eosinophil blood count > 500/mm <sup>3</sup> : n (%)	-	10 (22.7)
- FeNO (whole cohort: n=35/46): median (IQR)	-	24.0 ppb (10.0-43.0)
- FeNO (asthmatic patients: n =16/23): median (IQR)	-	36.5 ppb (12.5-45.5)

Table 1. Patient's ocular and atopic characteristics at inclusion

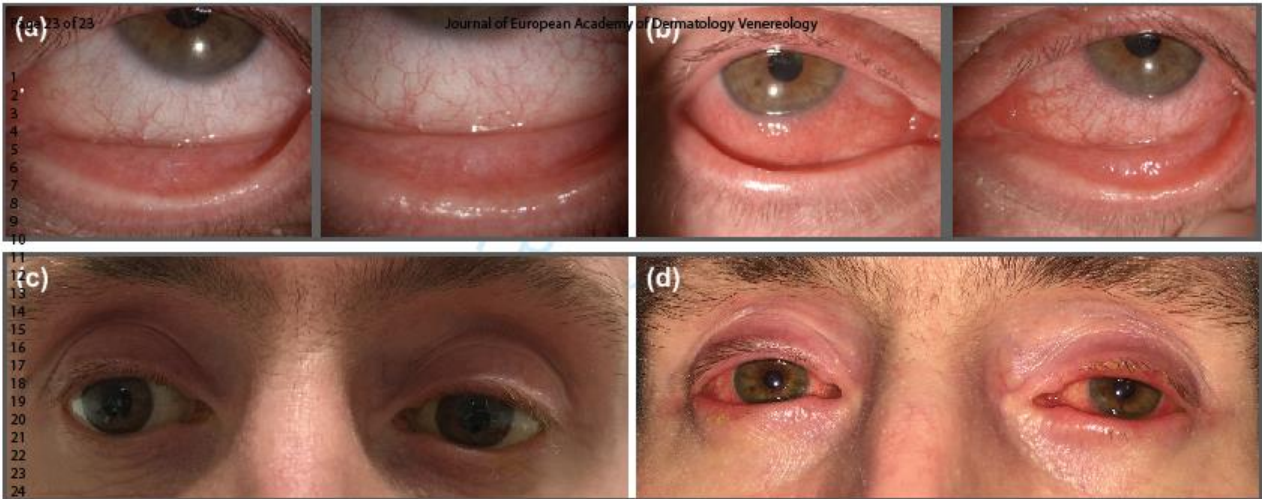
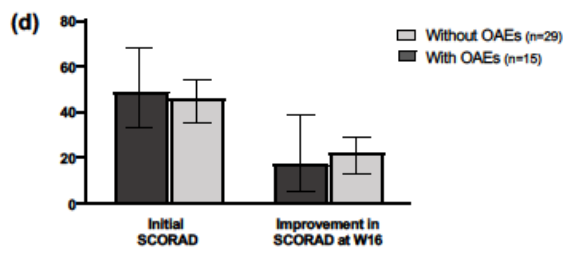
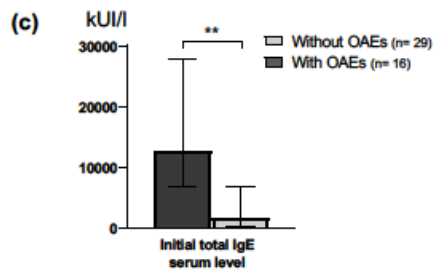
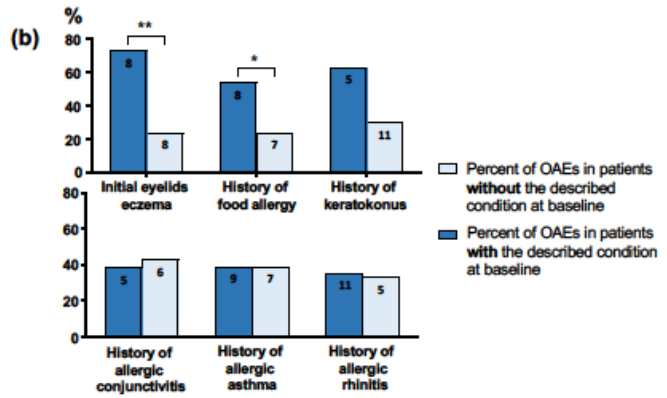
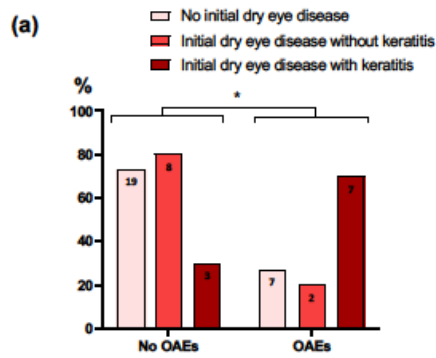
Abbreviations: AD: Atopic dermatitis; BUT: Break Up Time; DLQI: Dermatology life quality index; FeNO: fractional exhaled nitric oxide; IGA: Investigator global assessment; IQR: Inter-Quartile Range, SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standard Deviation; VAS: Visual analogical scale.

Ocular adverse events characteristics		N=16
<b>Intraocular pressure (air), mmHg</b>		
- Right eye (n =13): median (IQR)		15.0 (12.0-16.0)
- Left eye (n =12): median (IQR)		13.5 (11.5-19.5)
<b>Symptoms (n=15)</b>		
- Watery: n (%)		10 (66.7)
- Pruritus: n (%)		9 (60.0)
- Blurred vision: n (%)		5 (33.3)
- Red eye: n (%)		5 (33.3)
- Photophobia: n (%)		3 (20.0)
<b>Tear BUT (n=14; seconds)</b>		
- Right eye: median (IQR)		7.0 (5.0-9.0)
- Left eye: median (IQR)		8.0 (6.0-10.0)
<b>Pathological Tear BUT (&lt; 5): n (%)</b>		3 (21.4)
<b>Schirmer test (n=11, mm)</b>		
Normal (>15): n (%)		7 (63.6)
Pathological (right or left eye ≤ 5): n (%)		1 (9.1)
<b>Superficial Punctate keratitis (SPK; n=14)</b>		
- Normal oxford (= 0): n (%)		3 (21.4)
- Pathological (right or left eye ≥1): n (%)		11 (78.6)
- Worsening of SPK, n (%)		5 (35.7)
- Development of SPK, n (%)		4 (28.6)
<b>Development of papillae (n=14), n (%)</b>		4 (25.0)
<b>De novo conjunctivitis, n (%)</b>		6 (37.5)
<b>De novo blepharitis, n (%)</b>		5 (31.3)
<b>Treatment prescribed (n=15): n (%)</b>		
- Lubricants eyedrops		15 (100)
- Vitamin A ointment		4 (26.7)
- Anti-histaminic eyedrops		6 (40.0)
- Corticosteroids eyedrops, dexamethasone/fluorometholone		5 (33.3), 1/4
- Cyclosporine eyedrops, Ikervis® 1mg/ml /2% preparation		2 (13.3), 1/1

**Table 2.** Ocular characteristics at the ocular adverse events onset.

Abbreviations: AD: Atopic Dermatitis; BUT: Break Up Time; IQR: Inter-Quartile Range; OAEs: Ocular adverse events; OR: Odds Ratio; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SPK: Superficial Punctate keratitis; 95% IC: 95% confidence interval.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40



**SCORAD**  
EUROPEAN TASK FORCE  
ON ATOPIC DERMATITIS

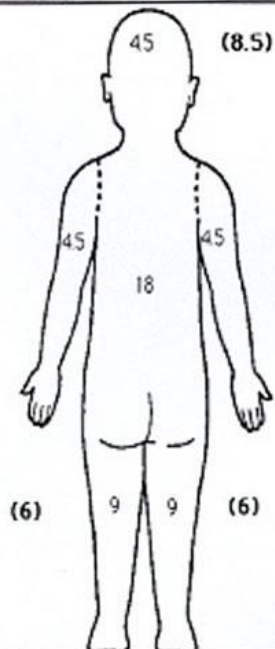
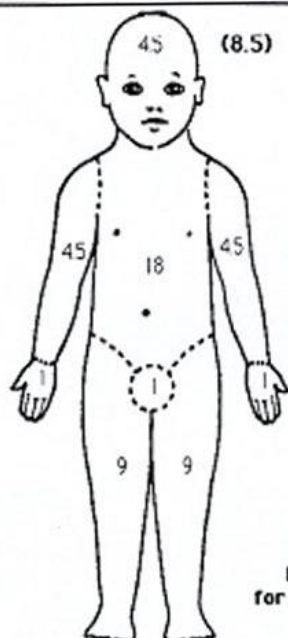
INSTITUTION

Last Name  First Name   
Date of Birth:    DD/MM/YY  
Date of Visit

PHYSICIAN

**Topical Steroid used:**

Potency (brand name)   
Amount / Month  (6)  
Number of flares / Month



Figures in parenthesis  
for children under two years

**A: EXTENT** Please indicate the area involved

**B: INTENSITY**

CRITERIA	INTENSITY
Erythema	
Edema/Papulation	
Cozing/crust	
Excoriation	
Lichenification	
Dryness *	

**MEANS OF CALCULATION**

**INTENSITY ITEMS**  
(average representative area)  
0= absence  
1= mild  
2= moderate  
3= severe

\* Dryness is evaluated  
on uninvolved areas

**C: SUBJECTIVE SYMPTOMS**  
**PRURITUS+SLEEP LOSS**

**SCORAD**  $A/5+7B/2+C$

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

PRURITUS (0to10)

SLEEP LOSS (0to10)

0

10

TREATMENT:

REMARKS:



## Investigator's Global Assessment (IGA)

The Investigator graded the global assessment of each subject's atopic area using the

following scale

Score	Grade	Definition
0	Clear	No inflammatory signs of atopic dermatitis.
1	Almost Clear	Just perceptible erythema and just perceptible papulation induration.
2	Mild	Mild erythema and mild papulation induration. No oozing or crusting.
3	Moderate	Moderate erythema and moderate papulation induration. Oozing and crusting may be present
4	Severe	Severe erythema and severe papulation induration. Oozing and crusting is present.

## DLQI – Dermatology Life Quality Index

### Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e) ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout
2. Vous êtes-vous senti(e) gêné(e) ou complexé(e) par votre problème de peau ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour faire des courses, vous occuper de votre maison ou pour jardiner ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le choix de vos vêtements que vous portiez ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos activités avec les autres ou vos loisirs ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
6. Avez-vous eu du mal à faire du sport à cause de votre problème de peau ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
7. Votre problème de peau vous a-t-il complètement empêché de travailler ou étudier ?  
<sub>3</sub> Oui    <sub>0</sub> Non    <sub>0</sub> Non concerné(e)  
 Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre travail ou vos études ?  
<sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre conjoint(e), vos amis ou votre famille ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)

Score final DLQI : ..... (0-30)

# Bibliographie

---

1. Richard M-A, Corgibet F, Beylot-Barry M, Barbaud A, Bodemer C, Chaussade V, et al. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the « OBJECTIFS PEAU » study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. nov 2018;32(11):1967-71.
2. S. Barbarot J-FS H Aubert, C Bernier. Dermatite atopique. *Dermatologie* [Internet]. 2016; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0246-0319\(16\)45829-2](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0246-0319(16)45829-2)
3. Hata M, Tokura Y, Takigawa M, Sato M, Shioya Y, Fujikura Y, et al. Assessment of Epidermal Barrier Function by Photoacoustic Spectrometry in Relation to Its Importance in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Lab Invest*. nov 2002;82(11):1451-61.
4. 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.
5. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):350-358.e1.
6. Fortugno P, Furio L, Teson M, Berretti M, El Hachem M, Zambruno G, et al. The 420K LEKTI variant alters LEKTI proteolytic activation and results in protease deregulation: implications for atopic dermatitis. *Hum Mol Genet*. 1 oct 2012;21(19):4187-200.
7. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, Hata T, Shimizu A, Mizuno H, et al. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2012;129(6):1538-1546.e6.
8. Böhme M, Söderhäll C, Kull I, Bergström A, van Hage M, Wahlgren C-F. Filaggrin mutations increase the risk for persistent dry skin and eczema independent of sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2012;129(4):1153-5.
9. 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.
10. Novak N, Leung DYM. Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol*. déc 2011;23(6):778-83.
11. 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.
12. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. mai 2012;22(5):850-9.
13. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlow SJ, Gao Z, Li H, Alekseyenko AV, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. sept 2016;75(3):481-493.e8.
14. Wechsler J. *Histopathologie cutanée non tumorale*. 2012.

15. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2004;113(5):832-6.
16. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol.* sept 1994;131(3):406-16.
17. Bieber T. 5-2 - Dermatite atopique. In: Saurat J-H, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle J-M, éditeurs. *Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles (Sixième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017. p. 270-81. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294746499000209>
18. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatol Basel Switz.* 1993;186(1):23-31.
19. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2014;134(4):800-7.
20. Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K, et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2013;132(6):1337-47.
21. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol.* févr 2016;74(2):288-94.
22. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* mai 1994;19(3):210-6.
23. Hsu JI, Pflugfelder SC, Kim SJ. Ocular complications of atopic dermatitis. *Cutis.* sept 2019;104(3):189-93.
24. Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Ocular Co-Morbidities of Atopic Dermatitis. Part I: Associated Ocular Diseases. *Am J Clin Dermatol.* 29 juill 2019;
25. Guglielmetti S, Dart JK, Calder V. Atopic keratoconjunctivitis and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* oct 2010;10(5):478-85.
26. Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. *J Am Acad Dermatol.* mars 2014;70(3):569-75.
27. dupixent-epar-product-information\_fr.pdf.
28. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* [Internet]. oct 2019 [cité 11 nov 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508519414157>
29. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2 févr 2016;315(5):469.

30. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet*. nov 2019;394(10209):1638-50.
31. Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, Castro M, Corren J, Chipps BE, et al. Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. juill 2019 [cité 11 nov 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219819306336>
32. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *The Lancet*. juill 2016;388(10039):31-44.
33. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 27 juin 2013;368(26):2455-66.
34. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 28 juin 2018;378(26):2486-96.
35. Corren J, Castro M, O'Riordan T, Hanania NA, Pavord ID, Quirce S, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. sept 2019 [cité 11 nov 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219819307755>
36. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 28 juin 2018;378(26):2475-85.
37. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. mai 2018;35(5):737-48.
38. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 10 juill 2014;371(2):130-9.
39. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical t. *Br J Dermatol*. mai 2018;178(5):1083-101.
40. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* [Internet]. 6

nov 2019 [cité 9 nov 2019]; Disponible sur:  
<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2753673>

41. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 15 2016;375(24):2335-48.
42. Thaçi D, L. Simpson E, Deleuran M, Kataoka Y, Chen Z, Gadkari A, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci.* mai 2019;94(2):266-75.
43. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 10 2017;389(10086):2287-303.
44. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz J-D, Reguiat Z, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol.* juill 2019;81(1):143-51.
45. Akinlade B, Guttman-Yassky E, Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* sept 2019;181(3):459-73.
46. de Wijs LEM, Bosma AL, Eler NS, Hollestein LM, Gerbens L a. A, Middelkamp-Hup MA, et al. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data. *Br J Dermatol.* févr 2020;182(2):418-26.
47. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 16 2017;376(11):1090-1.
48. Patrino C, Napolitano M, Ferrillo M, Fabbrocini G. Dupilumab and alopecia: A Janus effect. *Dermatol Ther.* 2019;32(5):e13023.
49. Maloney NJ, Worswick S, Cheng K. Development of alopecia in patients treated with dupilumab. *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12869.
50. Penzi LR, Yasuda M, Manatis-Lornell A, Hagigeorges D, Senna MM. Hair Regrowth in a Patient With Long-standing Alopecia Totalis and Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab. *JAMA Dermatol.* 01 2018;154(11):1358-60.
51. Willsmore ZN, Woolf RT, Hughes C, Menon B, Kirkham B, Smith CH, et al. Development of inflammatory arthritis and enthesitis in patients on dupilumab: a case series. *Br J Dermatol.* nov 2019;181(5):1068-70.
52. Gori N, Caldarola G, Pirro F, De Simone C, Peris K. A case of guttate psoriasis during treatment with dupilumab. *Dermatol Ther.* 2019;32(5):e12998.
53. Tracey EH, Elston C, Feasel P, Piliang M, Michael M, Vij A. Erythrodermic presentation of psoriasis in a patient treated with dupilumab. *JAAD Case Rep.* août 2018;4(7):708-10.

54. Fowler E, Silverberg JI, Fox JD, Yosipovitch G. Psoriasiform Dermatitis After Initiation of Treatment with Dupilumab for Atopic Dermatitis. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. juin 2019;30(3):234-6.
55. Safa G, Paumier V. Psoriasis induced by dupilumab therapy. *Clin Exp Dermatol*. avr 2019;44(3):e49-50.
56. de Wijs LEM, Nguyen NT, Kunkeler ACM, Nijsten T, Damman J, Hijnen DJ. Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a case series. *Br J Dermatol*. 20 nov 2019;
57. Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, Grant-Kels JM. Characterizing dupilumab facial redness: A multi-institution retrospective medical record review. *J Am Acad Dermatol*. janv 2020;82(1):230-2.
58. Heibel HD, Hendricks AJ, Foshee JP, Shi VY. Rosacea associated with dupilumab therapy. *J Dermatol Treat*. 9 juin 2019;1-3.
59. Ludriksone L, Elsner P, Schliemann S. Acquired hypersensitivity to dupilumab: first case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. déc 2019;33(12):e482-3.
60. Akinlade B, Guttman-Yassky E, Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol* [Internet]. 7 mai 2019 [cité 15 juin 2019]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.17869>
61. Barnes AC, Blandford AD, Perry JD. Cicatricial ectropion in a patient treated with dupilumab. *Am J Ophthalmol Case Rep*. sept 2017;7:120-2.
62. Levine RM, Tattersall IW, Gaudio PA, King BA. Cicatrizing Blepharoconjunctivitis Occurring During Dupilumab Treatment and a Proposed Algorithm for Its Management. *JAMA Dermatol*. 1 déc 2018;154(12):1485.
63. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C, Seegräber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. oct 2018;6(5):1778-1780.e1.
64. Fukuda K, Ishida W, Kishimoto T, Fukushima A. Development of conjunctivitis with a conjunctival proliferative lesion in a patient treated with dupilumab for atopic dermatitis. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. juill 2019;68(3):383-4.
65. Shen E, Xie K, Jwo K, Smith J, Mosaed S. Dupilumab-Induced Follicular Conjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 18 oct 2018;1-3.
66. Nahum Y, Mimouni M, Livny E, Bahar I, Hodak E, Leshem YA. Dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD) in patients with atopic dermatitis: clinical presentation, risk factors for development and outcomes of treatment with tacrolimus ointment. *Br J Ophthalmol*. 25 sept 2019;
67. Ivert LU, Wahlgren C-F, Ivert L, Lundqvist M, Bradley M. Eye Complications During Dupilumab Treatment for Severe Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1 avr 2019;99(4):375-8.
68. Treister AD, Kraff-Cooper C, Lio PA. Learning About Dupilumab-Associated Conjunctivitis-Reply. *JAMA Dermatol*. 1 juin 2019;155(6):754-5.

69. Zirwas MJ, Wulff K, Beckman K. Lifitegrast add-on treatment for dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD): A novel case report. *JAAD Case Rep.* janv 2019;5(1):34-6.
70. Maudinet A, Law-Koune S, Duretz C, Lasek A, Modiano P, Tran THC. Ocular Surface Diseases Induced by Dupilumab in Severe Atopic Dermatitis. *Ophthalmol Ther.* sept 2019;8(3):485-90.
71. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2013;131(3):695-703.
72. Norn MS. Outflow of tears and its influence on tear secretion and break up time (B.U.T.). *Acta Ophthalmol (Copenh).* août 1977;55(4):674-82.
73. Gontier J, Fisch U. Schirmer's Test: Its Normal Values and Clinical Significance. *ORL.* 1976;38(1):1-10.
74. Spahn JD, Malka J, Szeffler SJ. Current application of exhaled nitric oxide in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1296-8.
75. Nettis E, Bonzano L, Patella V, Detoraki C, Trerotoli P, Lombardo C, et al. Dupilumab-associated conjunctivitis in patients with atopic dermatitis: a multicenter real-life experience. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 14 janv 2020;0.
76. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* juin 2017;389(10086):2287-303.
77. Treister AD, Kraff-Cooper C, Lio PA. Risk Factors for Dupilumab-Associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 1 oct 2018;154(10):1208.
78. Tauber M, Apoil PA, Richet C, Laurent J, De Bonnecaze G, Mouchon E, et al. Effect of dupilumab on atopic manifestations in patients treated for atopic dermatitis in real-life practice. *Br J Dermatol.* juin 2019;180(6):1551-2.
79. Rial MJ, Barroso B, Rodríguez-Bermejo C, Sastre J. Letter regarding « Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment ». *J Allergy Clin Immunol Pract.* févr 2019;7(2):753.
80. Uchida H, Kamata M, Nagata M, Fukaya S, Hayashi K, Fukuyasu A, et al. Conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab is associated with higher baseline serum levels of IgE and TARC but not clinical severity in a real-world setting. *J Am Acad Dermatol.* 26 déc 2019;
81. Waldman RA, DeWane ME, Sloan SB, King B, Grant-Kels JM. Dupilumab Ocular Surface Disease Occurs Predominantly in Patients receiving Dupilumab for Atopic Dermatitis: A Multi-institution Retrospective Chart Review. *J Am Acad Dermatol.* 17 juill 2019;



82. Paulose SA, Sherman SW, Dagi Glass LR, Suh LH. Dupilumab-associated blepharoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol Case Rep.* déc 2019;16:100550.
83. Liberman P, Shifera AS, Berkenstock M. Dupilumab-Associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis. *Cornea.* 24 janv 2020;
84. Nettis E, Guerriero S, Masciopinto L, Di Leo E, Macchia L. Dupilumab-Induced Bilateral Cicatricial Ectropion in Real Life. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 12 nov 2019;
85. Lee DH, Cohen LM, Yoon MK, Tao JP. Punctal stenosis associated with dupilumab therapy for atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 7 janv 2020;1-4.
86. Voorberg AN, den Dunnen WFA, Wijdh RHJ, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar MLA. Recurrence of conjunctival goblet cells after discontinuation of dupilumab in a patient with dupilumab-related conjunctivitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* févr 2020;34(2):e64-6.
87. Yamane MLM, Belsito DV, Glass LRD. Two differing presentations of periocular dermatitis as a side effect of dupilumab for atopic dermatitis. *Orbit Amst Neth.* oct 2019;38(5):390-4.
88. Mareschal A, Puzenat E, Aubin F. Dupilumab Efficacy and Safety in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Case Series. *Acta Derm Venereol.* 7 janv 2020;100(1):adv00014.
89. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Hultsch T, Davis JD, et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol.* janv 2020;182(1):85-96.
90. Treister AD, Lio PA. Long-term off-label dupilumab in pediatric atopic dermatitis: A case series. *Pediatr Dermatol.* janv 2019;36(1):85-8.
91. Bakker DS, Ariens LFM, Luijk C, Schaft J, Thijs JL, Schuttelaar MLA, et al. Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* mai 2019;180(5):1248-9.
92. Fournié P, Touboul D, Arné J-L, Colin J, Malecaze F. [Keratoconus]. *J Fr Ophtalmol.* sept 2013;36(7):618-26.
93. Tukler Henriksson J, Coursey TG, Corry DB, De Paiva CS, Pflugfelder SC. IL-13 Stimulates Proliferation and Expression of Mucin and Immunomodulatory Genes in Cultured Conjunctival Goblet Cells. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 1 juill 2015;56(8):4186.
94. Leonardi A, Fregona IA, Plebani M, Secchi AG, Calder VL. Th1- and Th2-type cytokines in chronic ocular allergy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* oct 2006;244(10):1240-5.
95. Uchio E, Ono SY, Ikezawa Z, Ohno S. Tear levels of interferon-gamma, interleukin (IL) - 2, IL-4 and IL-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* janv 2000;30(1):103-9.

96. Metz DP, Hingorani M, Calder VL, Buckley RJ, Lightman SL. T-cell cytokines in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol.* déc 1997;100(6 Pt 1):817-24.
97. Calder VL, Jolly G, Hingorani M, Adamson P, Leonardi A, Secchi AG, et al. Cytokine production and mRNA expression by conjunctival T-cell lines in chronic allergic eye disease. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* sept 1999;29(9):1214-22.
98. Friedmann PS, Ardern-Jones MR, Holden CA. Chapter 24: atopic dermatitis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology.* Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. In.
99. Leonardi A, De Dominicis C, Motterle L. Immunopathogenesis of ocular allergy: a schematic approach to different clinical entities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* oct 2007;7(5):429-35.
100. Lazarski CA, Ford J, Katzman SD, Rosenberg AF, Fowell DJ. IL-4 Attenuates Th1-Associated Chemokine Expression and Th1 Trafficking to Inflamed Tissues and Limits Pathogen Clearance. Kelly BL, éditeur. *PLoS ONE.* 26 août 2013;8(8):e71949.
101. Brøgger P, Blom LH, Simonsen S, Thyssen JP, Skov L. Antagonism of the interleukin 4 receptor  $\alpha$  promotes TH 1-signalling among T cells from patients with atopic dermatitis after stimulation. *Scand J Immunol.* janv 2020;91(1):e12835.
102. Hu Y, Matsumoto Y, Dogru M, Okada N, Igarashi A, Fukagawa K, et al. The differences of tear function and ocular surface findings in patients with atopic keratoconjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Allergy.* août 2007;62(8):917-25.
103. Mennini M, Dahdah L, Fiocchi A. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 16 2017;376(11):1090.
104. Ardeleanu M, Shumel B, Rossi AB, Graham NMH. Response to R. Waldman, M.E. DeWane, S. Brett Sloane: « Letter in Reply - Does IL-4 inhibition play a role in dupilumab-associated conjunctivitis? » *Br J Dermatol.* 18 déc 2019;
105. Pistone G, Tilotta G, Gurreri R, Castelli E, Curiale S, Bongiorno MR. Ocular Surface Disease during dupilumab treatment in patients with atopic dermatitis, is it possible to prevent it? *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 27 janv 2020;
106. Gkalpakiotis S, Arenberger P, Skalicka P, Arenbergerova M. Dupilumab Therapy in a Patient with Atopic Dermatitis and Severe Atopic Keratoconjunctivitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 7 févr 2020;

# Liste des abréviations

---

ACT : Asthma control test  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament  
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation  
BUT : Break up time  
CCL26 : Chemokine ligand 26  
DA : Dermatite atopique  
DLQI : Dermatology life quality index  
EASI : Eczema area severity index  
EIO : Effet indésirable oculaire  
ET : Ecart type  
FasL : Fas ligand  
FeNO : Fraction exhalée de monoxyde d'azote  
IC : Intervalle de confiance  
IFN-  $\gamma$  : Interféron- $\gamma$   
IGA : Investigator global assessment score  
IgE : Immunoglobuline E  
IIQ : Intervalle inter quartile  
JAK : Janus kinase  
KPS : Kératite ponctuée superficielle  
SCORAD : Scoring atopic dermatitis  
SSO : Syndrome sec oculaire  
TNF : Tumor Necrosis Factor

## **FREQUENCE ET CARACTERISTIQUES DES EFFETS INDESIRABLES OCULAIRES INDUITS PAR LE DUPILUMAB CHEZ LES PATIENTS TRAITES POUR UNE DERMATITE ATOPIQUE**

Directeur de thèse : Marie TAUBER

---

**Titre en Anglais : Incidence and risk factors for dupilumab associated ocular adverse events: a real-life prospective study**

---

**Background.** Dupilumab is approved for use in moderate to severe atopic dermatitis (AD) and as an add-on maintenance treatment in patients suffering from severe asthma with type 2 inflammation. Ocular adverse events (OAEs) have been reported with dupilumab almost exclusively in patients treated for AD.

**Objectives.** The objectives of this study were to describe the incidence and nature of dupilumab induced OAEs and to assess the potential predisposing factors.

**Patients and methods.** We conducted a prospective, single-centre, real-life study in adult AD patients treated with dupilumab, who were systematically examined by an ophthalmologist before and during treatment.

**Results.** Forty-six patients were included prospectively with a median age of 41.1 years and a median initial SCORing Atopic Dermatitis of 46.0 (IQR: 34.5-55.5). OAEs concerned 34.8% of patients and were mostly of mild to moderate severity. Two patients had to discontinue treatment due to OAE. The majority of patients developed or aggravated dry eye disease, with superficial punctate keratitis. Six patients developed conjunctivitis. Dupilumab-induced OAEs were associated with the following pre-existing parameters: dry eye disease with superficial punctate keratitis (Odds ratio (OR); 6.3 [95% confidence interval (CI): 1.3-31.6]), eyelid eczema (OR: 8.7 [95%CI: 1.8-40.6]), history of food allergy (OR 3.8 (95% CI: 1.002-14,070) and IgE serum level > 1000 kU/L (OR:10.6 [CI 95%: 1.2-91.3]).

**Conclusion.** AD patients with eyelid eczema or dry eye disease symptoms may be referred to an ophthalmologist before starting dupilumab to consider initiating preventive eye hydration measures. Further multicentric and translational studies are warranted to better explain OAEs pathophysiology.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

KEY WORDS : Atopic dermatitis, dupilumab, conjunctivitis, ocular adverse events

---

## **FREQUENCE ET CARACTERISTIQUES DES EFFETS INDESIRABLES OCULAIRES INDUITS PAR LE DUPILUMAB CHEZ LES PATIENTS TRAITES POUR UNE DERMATITE ATOPIQUE**

Directeur de thèse : Marie TAUBER

---

**Contexte.** Le Dupilumab est indiqué dans la dermatite modérée à sévère de l'adulte et dans l'asthme sévère. De nombreux effets indésirables oculaires ont été rapportés, survenant quasi exclusivement chez des patients traités pour une dermatite atopique.

**Objectifs.** Les objectifs de cette étude étaient de décrire la fréquence et les caractéristiques des effets indésirables oculaires induits par le dupilumab chez des patients traités pour une dermatite atopique.

**Patients et méthodes.** Nous avons mené une étude prospective de vie réelle, mono centrique chez des patients traités pour une dermatite atopique et ayant reçu un examen ophtalmologique systématique avant et pendant le traitement.

**Résultats.** Quarante six patients ont été inclus de manière prospective avec un âge médian de 41 ans et un SCORAD médian initial de 46.0 (IIQ: 34.5-55.5). L'effet indésirable oculaire a concerné 34.8% des patients et étaient essentiellement léger à modérée. Deux patients ont dû interrompre le traitement en raison de cet effet indésirable. La majorité des patients ont développé ou aggravé un syndrome sec oculaire avec kératite ponctuée superficielle (KPS). Six patients ont développé une conjonctivite. L'effet indésirable oculaire induit par le dupilumab était associé aux paramètres initiaux suivants : syndrome sec oculaire avec KPS (Odds ratio (OR); 6.3 [intervalle de confiance 95% (IC95%): 1.3-31.6]), eczéma des paupières (OR: 8.7 [IC95%: 1.8-40.6]), allergies alimentaires (OR 3.8 (IC95% : 1.002-14,070) et taux d'IgE sériques totales > 1000 kU/L (OR:10.6 [IC95%1.2-91.3]).

**Conclusion.** Les patients atteints de dermatite atopique présentant un eczéma des paupières ou un syndrome sec oculaire devraient être référés à un ophtalmologue avant de débuter un traitement par dupilumab afin d'introduire des mesures préventives d'hydratation oculaire. Des études multicentriques et translationnelles sont nécessaires afin d'élucider la physiopathologie sous-jacente.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLÉS : Dermatite atopique, dupilumab, conjonctivite, effet indésirable oculaire

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse