

Prise en charge des manifestations oculaires dans la dermatite atopique et la conjonctivite associée au dupilumab

Jan Gutermuth¹,
Heleen Delbeke²,
Tom Hillary³,
Elke O. Krepes⁴,
Julie Leysen⁵,
Pierre-Paul Roquet-Gravy⁶,
Dominique Tennstedt⁷,
Zsuzsanna Valyi⁸

1. Dermatologie, UZ Brussel
2. Ophtalmologie, UZ Leuven
3. Dermatologie, UZ Leuven
4. Ophtalmologie, UZ Gent
5. Dermatologie, UZ Antwerpen
6. Dermatologie, Grand Hôpital de Charleroi
7. Dermatologie, UCL, Bruxelles
8. Ophtalmologie, CHU Saint-Pierre, Bruxelles

La dermatite atopique (DA) est une maladie cutanée inflammatoire chronique récurrente affectant jusqu'à 10% des adultes et 30% des enfants. Le dupilumab a été approuvé pour le traitement de la DA modérée à sévère. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain IgG4, antagoniste de la chaîne α du récepteur IL-4/IL-13. Les manifestations oculaires associées à la DA sont la conjonctivite, la blépharite, la cataracte et le kératocône dû aux frottements oculaires fréquents. La fréquence d'une atteinte oculaire avec le traitement par dupilumab, dans la vie réelle, chez les patients atteints de DA sévère est d'environ 30%, même s'il existe une grande variation de l'incidence des événements indésirables oculaires dans les données du dupilumab. Plus les symptômes de la DA sont sévères, plus l'atteinte oculaire est fréquente. L'intensité de la rougeur est en corrélation avec la gravité de l'atteinte oculaire. Les principaux signes cliniques d'atteinte oculaire sont les démangeaisons, la rougeur/l'hyperhémie, les larmes et les paupières enflées (blépharite). Une approche multidisciplinaire de cette atteinte oculaire est d'une grande importance tant pour les dermatologues que pour les ophtalmologistes.

INTRODUCTION

Fin 2019, 5 dermatologues et 3 ophtalmologistes se sont réunis à Bruxelles (Belgique) pour discuter de la prise en charge des manifestations oculaires dans la dermatite atopique (DA) et la conjonctivite associée au dupilumab. Cette réunion était sponsorisée par Sanofi Belgique.

Les spécialistes ont été invités à trouver un consensus sur les sujets suivants:

- la fréquence des événements indésirables oculaires avec le dupilumab, dans la vie réelle, en particulier la conjonctivite;
- l'identification des signes cliniques devant être reconnus par le dermatologue;

- un algorithme de prévention/traitement de la conjonctivite;
- les drapeaux rouges incitant à référer à un ophtalmologiste.

Ce document vise à détailler la position des experts sur ces 4 questions débattues lors de la réunion.

CONTEXTE

La DA est une maladie cutanée inflammatoire chronique récurrente, causée par une réponse immunitaire médiée par les cellules Th2 à des

antigènes inoffensifs, associée à un défaut de la barrière épidermique (par ex. une carence en filaggrine). Le diagnostic repose sur les symptômes typiques tels que le prurit et les manifestations cutanées caractéristiques. La prévalence de la DA est de 2 à 10% chez les adultes et de 15 à 30% chez les enfants (1).

Les options de traitement comprennent principalement l'évitement des déclencheurs et des allergènes, les thérapies locales (émollients, corticostéroïdes et inhibiteurs de la calcineurine) et la thérapie aux ultraviolets, suivis d'un traitement systémique (ciclosporine, méthotrexate, mofétil mycophénolate, azathioprine). Récemment, le dupilumab a été approuvé en Europe pour le traitement de la DA modérée à sévère (anticorps monoclonal humain IgG4, antagoniste de la chaîne α du récepteur IL-4/IL-13; en injection sous-cutanée) (1, 2).

En plus de la DA, le dupilumab a également été approuvé pour le traitement d'apoptose de l'asthme et de la rhinosinusite chronique avec polyposse nasale, et est actuellement étudié dans l'œsophagite à éosinophiles (3-5).

Les manifestations oculaires associées à la DA sont la conjonctivite (principale constatation chez 31 à 56% des patients atteints de DA), la blépharite et la cataracte. Une incidence accrue de kératocône a également été rapportée, probablement en raison de frottements oculaires fréquents. La conjonctivite apparaît comme une inflammation de la conjonctive (palpébrale et bulbaire) avec des yeux rouges et larmoyants, une conjonctive enflée, des démangeaisons, une irritation et une acuité visuelle normale (3, 6, 7). La kérato-conjonctivite atopique (KCA), une maladie potentiellement menaçante pour la vue, est la forme la plus sévère d'allergie oculaire, parfois précédée d'une kérato-conjonctivite vernale à un plus jeune âge (8). La DA est présente dans 95% des cas de KCA, et 20 à 60% des patients atteints de DA développent une KCA. La KCA s'accompagne de larmes fréquentes, d'une sensation de corps étranger et souvent d'une photophobie. Les signes cliniques typiques sont une blépharite antérieure et postérieure avec un épaississement du bord de la paupière, une hyperémie conjonctivale, un épaississement et un écoulement mucoïde. L'inflammation chronique peut induire une fibrose sous-conjonctivale avec rotation du bord de la paupière et un trichiasis à des stades plus avancés. Une exposition chronique de la cornée à des cytokines inflammatoires dans les larmes, ainsi qu'une sécheresse et une érosion soutenue dues à une malposition des paupières peuvent entraîner une carence en cellules souches limniques, des cicatrices, une néovascularisation et, en phase terminale, une opacification complète et une vision gravement altérée (9).

Plusieurs études cliniques ont été menées avec le dupilumab pour démontrer son efficacité et son innocuité dans le traitement de la DA. Dans un pool d'études de monothérapie (phase IIb, SOLO 1 & 2) avec une période de traitement de 16 semaines, la fréquence des conjonctivites était de 2,7% dans le groupe placebo (n = 517) et de 10,9% dans le groupe

traité par dupilumab (n = 1.047) (10-12). L'étude LIBERTY AD CHRONOS a traité des patients (n = 740) atteints de DA modérée à sévère pendant 52 semaines, avec une association de dupilumab (toutes les semaines ou toutes les 2 semaines) ou d'un placebo avec des corticostéroïdes topiques appliqués sur la peau. La fréquence des conjonctivites était de 8% dans le groupe placebo, de 14% dans le groupe dupilumab 300mg (toutes les 2 semaines) et de 19% dans le groupe dupilumab 300mg (chaque semaine). La grande majorité des conjonctivites étaient légères à modérées, et plus de la moitié d'entre elles ont été diagnostiquées comme des conjonctivites allergiques (12-14). Dans l'essai CHRONOS susmentionné, la majorité des événements oculaires traités (80%) étaient résolus à la fin de la période d'étude, 6% des événements s'amélioraient et 15% n'étaient toujours pas résolus (13, 15).

Dans une autre étude, appelée LIBERTY AD CAFÉ, des patients (n = 325) atteints de DA qui n'étaient pas suffisamment contrôlés avec la ciclosporine A ou qui y étaient intolérants, ou lorsque ce traitement était médicalement déconseillé, ont reçu du dupilumab (toutes les semaines ou toutes les 2 semaines) ou un placebo, tous deux en association avec des corticostéroïdes topiques, pendant 16 semaines. La fréquence des conjonctivites était de 11,1% dans le groupe placebo et de 28,0% dans le groupe traité par dupilumab. L'augmentation de la fréquence des conjonctivites dans les deux dernières études par rapport aux études en monothérapie est probablement due à une plus grande sensibilisation à la survenue d'événements oculaires lors d'un traitement par dupilumab (12, 16).

Des données probantes du monde réel, évaluant l'incidence de la conjonctivite avec le traitement par dupilumab, provenant de 3 pays européens, ont récemment été publiées. L'incidence était de 16,6% en Espagne (17), de 38,2% en France (18) et de 43% aux Pays-Bas (19).

Les symptômes (démangeaisons, picotements, irritation, sensation de brûlure, larmolement et sensation de corps étranger) et les signes cliniques (rougeur conjonctivale, limbite, blépharite, madarose, sécheresse, écoulement et ectropion/ entropion dus à une inflammation prolongée) chez les patients traités par dupilumab sont très analogues à ceux décrits dans la KCA. Il convient de noter que la présentation unilatérale est une exception (15, 20, 21). L'arrêt du traitement par dupilumab en raison d'événements oculaires était également rare dans les essais cliniques sur la DA chez l'adulte (15).

Sur la base d'une analyse *post-hoc* (phase IIb, SOLO 1 et 2), les facteurs de risque de conjonctivite étaient:

- une gravité de la maladie plus élevée, comme l'indique un score élevé de l'indice de gravité de l'eczéma (*Eczema Area Severity Index*) (évaluation globale de l'investigateur de score 4);
- l'utilisation antérieure de médicaments immunosuppresseurs systémiques pour le traitement de la DA;



Figure 1 :

Échelle de gradation de la rougeur conjonctivale d'Efron: 0-2 = début du traitement préventif; 3 = recours à un ophtalmologiste et 4 = recours urgent à un ophtalmologiste.

Images extraites d'Efron et Nathan (2000). Efron Grading Scales for Contact Lens Complications (Millennium Edition), Butterworth-Heinemann.

- des antécédents de comorbidités atopiques (fréquence plus élevée de patients ayant des antécédents de rhinite allergique, d'allergies alimentaires, d'asthme et/ou de polypes nasaux)
- des antécédents médicaux de conjonctivite (20, 22).

Les mécanismes étiologiques potentiels actuellement discutés sont la rareté des cellules calciformes, l'augmentation de la réponse des cellules Th1 avec l'expression de l'IFN γ , l'augmentation de la signalisation des ligands OX40, la colonisation par des acariens *Demodex*, l'inhibition de l'IL-13 par rapport à l'IL-4 et la réponse médiée par les éosinophiles (21, 23, 24).

IDENTIFICATION DES SIGNES CLINIQUES DE L'ATTEINTE OCULAIRE

L'intensité de la rougeur est en corrélation avec la gravité de l'atteinte oculaire, c'est pourquoi les experts suggèrent d'inclure des images du degré de rougeur dans le schéma de traitement. Des images de l'échelle d'évaluation de la rougeur conjonctivale d'Efron sont présentées à la **figure 1** (25).

MESSAGE CLÉ

Les principaux signes cliniques d'atteinte oculaire sont les démangeaisons, la rougeur/l'hyperhémie, les larmes et les paupières enflées (blépharite).

CONSENSUS ENTRE LES PRINCIPAUX LEADERS D'OPINION BELGES

FRÉQUENCE DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES OCULAIRES AVEC LE DUPILUMAB

Selon les experts, la fréquence d'atteinte oculaire avec le traitement par dupilumab, dans la vie réelle, chez les patients atteints de DA sévère est d'environ 30%. Ce pourcentage se réfère à la plainte générale des «yeux rouges et irrités», qui pourraient être non seulement une conjonctivite mais aussi des yeux secs; par conséquent, «atteinte oculaire» est un meilleur terme que «conjonctivite». Tant dans les essais cliniques que dans la pratique réelle des experts, le diagnostic d'atteinte oculaire n'a pas toujours été confirmé par un ophtalmologiste. Les experts ont confirmé que la survenue plus élevée d'événements oculaires dans les essais CHRONOS et LIBERTY correspondait également à une prise de conscience plus élevée et que la grande majorité des cas sont légers à modérés. En outre, ils ont convenu que plus les symptômes de la DA sont sévères, plus l'atteinte oculaire est fréquente. Les experts ont également mentionné que l'amélioration des symptômes de la DA liée au dupilumab pourrait déplacer l'attention du patient sur ses problèmes oculaires. Une approche multidisciplinaire de cette atteinte oculaire est d'une grande importance pour les dermatologues et les ophtalmologistes.

MESSAGE CLÉ

La fréquence d'atteinte oculaire avec le traitement par dupilumab, dans la vie réelle, chez les patients atteints de DA sévère est estimée à environ 30%.

PRISE EN CHARGE DES ÉVÉNEMENTS OCULAIRES LIÉS AU DUPILUMAB

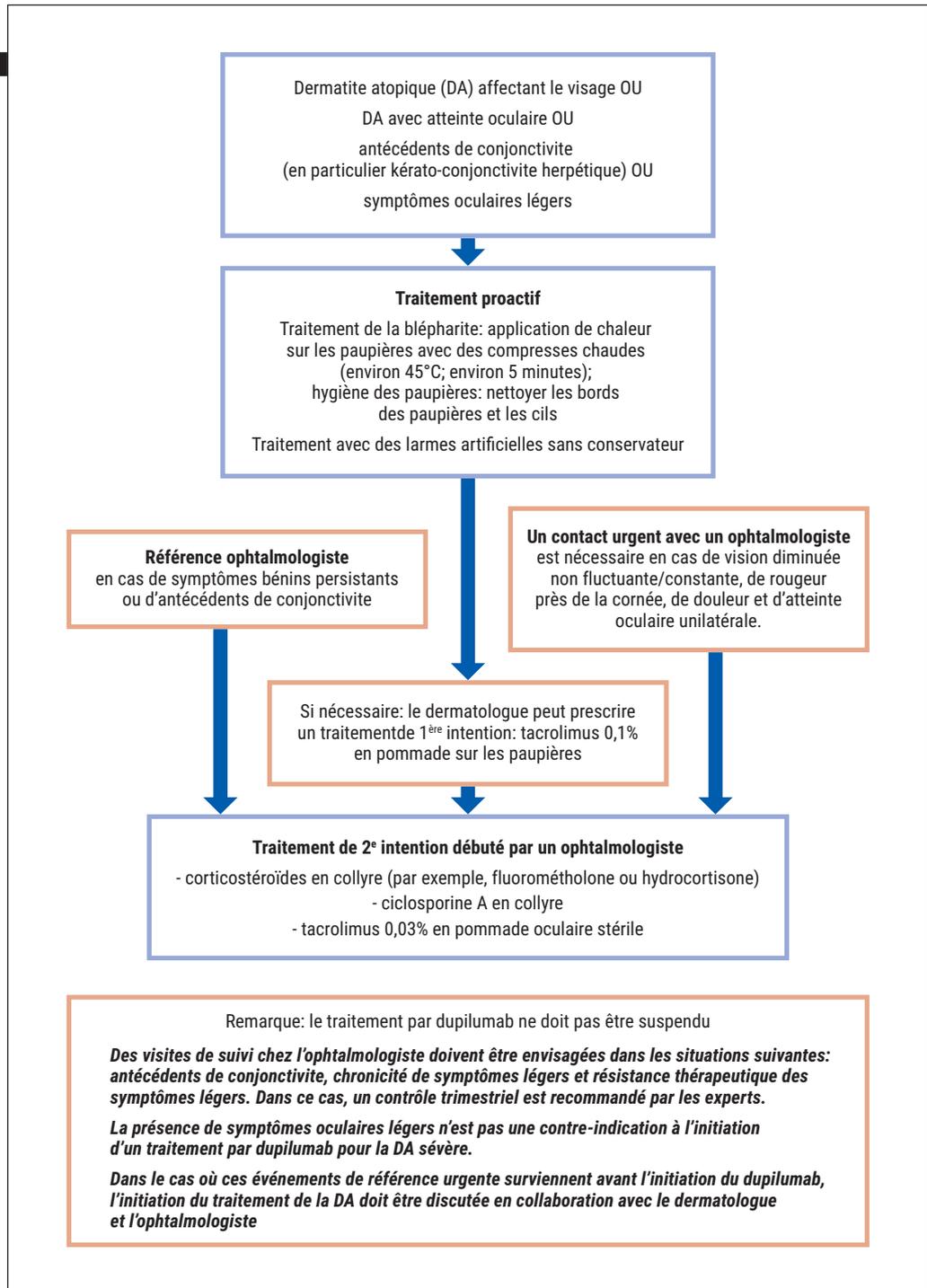
Selon les experts, différentes situations cliniques doivent être identifiées pour définir le bon algorithme de traitement (**Figure 2**).

Dans le cas où la DA touche le visage et/ou les yeux, les dermatologues doivent commencer de manière proactive le traitement de la blépharite. Ce soin consiste à appliquer de la chaleur sur la paupière avec des compresses chaudes (environ 45°C pendant 5 minutes par jour) et à maintenir une bonne hygiène des paupières. Les ophtalmologistes insistent sur l'importance de l'hygiène des paupières avec le conseil d'utiliser des lingettes, 3 à 7 fois par semaine, pour éliminer les croûtes sur les bords des paupières et pour réduire la colonisation par le *Staphylococcus*. Les options proposées pour chauffer les paupières sont des serviettes chaudes et des masques oculaires chauffants (ayant l'avantage supplémentaire de fournir une chaleur humide). Les massages des paupières ne sont pas recommandés car le frottement peut créer un facteur de risque supplémentaire de développer un kératocône.

De plus, un traitement proactif avec des larmes artificielles sans conservateur doit être mis en place. Les conservateurs doivent être évités à tout moment car ils aggravent l'inflammation. Lorsque le patient insiste pour porter des lentilles de contact, l'application fréquente de larmes artificielles est encore plus importante (au moins 6 fois par jour).

Lors de l'initiation du dupilumab chez des patients ayant des antécédents de conjonctivite (en particulier en cas d'antécédents de kérato-conjonctivite herpétique), un suivi ophtalmologique pendant le traitement (ou si possible dès l'initiation) est recommandé. D'autres situations nécessitant un suivi par un ophtalmologiste sont la chronicité

Figure 2:
Recommandations interdisciplinaires en cas de conjonctivite liée au dupilumab.



et la résistance thérapeutique des symptômes bénins. Dans ce cas, un contrôle trimestriel est recommandé. De plus, les experts ont convenu que la présence de symptômes oculaires légers n'est pas une contre-indication à l'initiation d'un traitement par dupilumab pour la DA sévère, mais en cas de persistance, un renvoi chez l'ophtalmologiste est nécessaire.

Lorsque le patient présente une gêne oculaire sévère, le dermatologue peut commencer le

tacrolimus 0,03% à 0,1% sur les paupières, en attendant l'avis de l'ophtalmologiste. Le tacrolimus est préféré aux gouttes de stéroïdes (par ex. fluorométholone) ou aux onguents, car les stéroïdes présentent un risque plus élevé d'événements indésirables graves (par ex. une aggravation de la kératite herpétique, le glaucome).

Les ophtalmologistes commencent fréquemment par une combinaison de pommade au tacrolimus ou de gouttes de ciclosporine

avec des corticostéroïdes topiques. Lorsque le tacrolimus ou la ciclosporine commence à agir, les corticostéroïdes doivent être diminués progressivement.

Un recours urgent à un ophtalmologiste est requis dans les situations suivantes: vision diminuée non fluctuante/constante, rougeur près de la cornée, douleur, photophobie et atteinte oculaire unilatérale. Si ces événements surviennent avant l'initiation du traitement par le dupilumab, le début de ce traitement doit être discuté dans une collaboration entre le dermatologue et l'ophtalmologiste.

Les experts ont convenu que le dermatologue devrait informer les patients des éventuels effets secondaires oculaires avant l'instauration du dupilumab. Cela peut aider le patient à identifier les symptômes et à demander une aide médicale au besoin. ■

Remerciements

Les auteurs remercient Sanofi Belgique d'avoir parrainé cette réunion de consensus et Jacques Bruhwylter (PhD, rédacteur médical, Lambda-Plus sa/nv) pour son aide dans la préparation de ce manuscrit.

Conflits d'intérêt

Certains auteurs (par ordre alphabétique) ont signalé les conflits d'intérêts suivants: le Dr Heleen Delbeke est consultant pour Sanofi, DC Medical et Théa Pharma. Le Dr Jan Gutermuth est conférencier et consultant pour Sanofi, Abbvie, Eli Lilly, L'Oréal, Leo-Pharma et Pfizer. Le Dr Tom Hillary est conférencier et consultant pour Sanofi. Le Dr Julie Leysen a été parrainée par Sanofi pour son inscription à un congrès.

DIX MESSAGES CLÉS

- 1) Si la DA affecte le visage ou les yeux, les dermatologues doivent commencer de manière proactive le traitement de la blépharite avec des compresses chaudes et une hygiène des paupières.
- 2) En cas de persistance de symptômes légers, un renvoi vers l'ophtalmologiste est nécessaire.
- 3) La présence de symptômes oculaires légers n'est pas une contre-indication à l'initiation d'un traitement par le dupilumab pour la DA sévère.
- 4) Les massages des paupières ne sont pas recommandés.
- 5) Un traitement proactif avec des larmes artificielles sans conservateur doit être instauré.
- 6) Les conservateurs doivent être évités car ils exacerbent l'inflammation.
- 7) Si le dupilumab est instauré chez des patients ayant des antécédents de conjonctivite, un suivi ophtalmologique pendant le traitement est recommandé.
- 8) En cas d'inconfort oculaire sévère, le dermatologue peut commencer le tacrolimus 0,03% à 0,1% sur les paupières, en attendant l'avis de l'ophtalmologiste.
- 9) Le tacrolimus est préférable aux gouttes ou aux pommades à base de stéroïdes, car ceux-ci présentent un risque plus élevé d'événements indésirables graves.
- 10) Un recours urgent à un ophtalmologiste est nécessaire dans les situations suivantes: vision diminuée non fluctuante/constante, rougeur près de la cornée, douleur, photophobie et atteinte oculaire unilatérale.

Références

1. Ivert LU, Wahlgren CF, Ivert L, Lundqvist M, Bradley M. Eye complications during dupilumab treatment for severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2019;99(4):375-8.
2. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. Monoclonal antibodies for the treatment of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18(4):356-64.
3. Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Ocular comorbidities of atopic dermatitis. Part II: ocular disease secondary to treatments. *Am J Clin Dermatol* 2019;20(6):807-15.
4. Thaci D, Simpson L, 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(2):266-75.
5. Dupilumab - Summary of Product Characteristics, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf.
6. Carmi E, Defossez-Tribout C, Ganry O, et al. Ocular complications of atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol* 2006;86(6):515-7.
7. Gooderham M, McDonald J, Papp K. Diagnosis and management of conjunctivitis for the dermatologist. *J Cutan Med Surg* 2018;22(2):200-6.
8. Fauquert JL. Diagnosing and managing allergic conjunctivitis in childhood: The allergist's perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30(4):405-14.
9. Patel N, Venkateswaran N, Wang Z, Galor A. Ocular involvement in atopic disease: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29(6):576-81.
10. 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(24):2335-48.
11. Simpson EL. Dupilumab improves general health-related quality-of-life in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: pooled results from two randomized, controlled phase 3 clinical trials. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017;7(2):243-8.
12. Sastre J, Davila I. Dupilumab: a new paradigm for the treatment of allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28(3):139-50.
13. 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* 2017;389(10086):2287-303.
14. Thomson J, Wernham AGH, Williams HC. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2018;178(4):897-902.
15. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol* 2019;181(3):459-73.
16. de Bruin-Weller M, Thaci 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 (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol* 2018;178(5):1083-101.
17. Ruiz-Villaverde R, Dominguez-Cruz J, Armario-Hita JC, Martinez-Pilar L, Alcantara-Luna S, Pereyra-Rodriguez JJ. Fifty-two week follow-up safety and effectiveness results of dupilumab treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a retrospective, multicentric series. *Dermatol Ther* 2019;32(4):e12931.
18. 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(1):143-51.
19. Balak DMW, Ariens LFM, Bakker DS, et al. Conjunctivitis als bijwerking van dupilumab bij constitutioneel eczeem. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Veneerologie* 2018;28(8):14-8.
20. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van LC, Seeger 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(5):1778-80.
21. 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(3):485-90.
22. Treister AD, Kraff-Cooper C, Lio PA. Risk factors for dupilumab-associated conjunctivitis in patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2018;154(10):1208-11.
23. Yamane MLM, Belsito DV, Glass LRD. Two differing presentations of periorcular dermatitis as a side effect of dupilumab for atopic dermatitis. *Orbit* 2019;38(5):390-4.
24. Shen E, Xie K, Jwo K, Smith J, Mosaed S. Dupilumab-induced follicular conjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2019;27(8):1339-41.
25. Efron, Nathan. Efron grading scales for contact lens complications. Millenium Edition, Butterworth-Heinemann ed. 2000.