



Evolution des conjonctivites survenant sous dupilumab pour le traitement de la dermatite atopique

après remplacement du dupilumab par du tralokinumab ou un inhibiteur de Janus kinase

Ziad Reguiaï, Pierre André Becherel, Jean Luc Perrot, Claire Boulard, Anne Claire Fougousse, Edouard Begon, Antoine Badaoui, Claire Poreaux, Josiane Parier, Anne-Laure Liegeon, Matthieu Levavasseur, Anne-Claire Bing, Eric Estève, François Maccari et l'ensemble des investigateurs du Reso-dermatologie et groupe OMCCI.

Liens d'intérêts Ziad REGUIAÏ

Orateur:

Abbvie, Almirall, Amgen, Avene, BMS, Celgene, Celltrion, GSK, Galderma, Janssen, Leo-Pharma, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pierre Fabre Dermatologie, Pfizer, UCB

Investigateur:

Abbvie, Actelion, Almirall, Alumis, Amgen, Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS, Celgene, Celltrion, Forward Pharma, GSK, Galderma, Genentec, Janssen, Leo-Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Regeneron, UCB, Sanofi

Conseil:

Abbvie, Almirall, Amgen, BMS, Celgene, Celltrion, Cerave, GSK, Janssen, La Roche Posay, Leo-Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB

Pas d'actions ni d'intérêts financiers

La survenue de conjonctivites sous dupilumab fait partie des évènements d'intérêts classique.

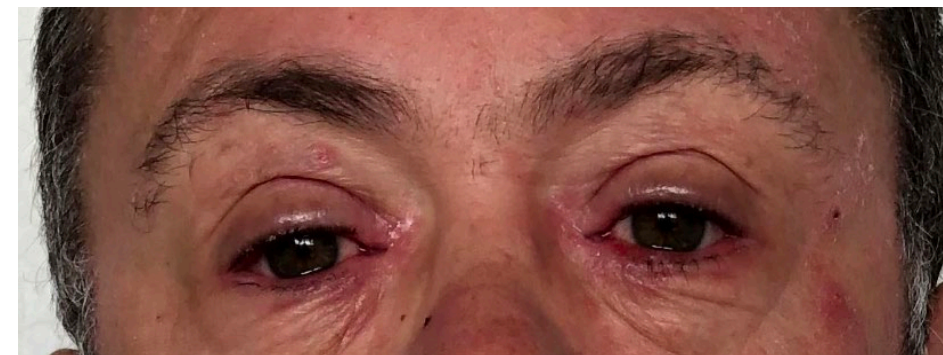
Le terme de maladie de la surface oculaire induite par les médicaments (mOSD) a récemment été proposé pour définir cet effet indésirable ⁽¹⁾

Au cours des essais cliniques

- Incidence augmentée dans les études de phase 2-3 (8.6-22.1% dupilumab vs. 2.1-11% placebo). ^(2,3)
- Sévérité légère à modérée ne nécessitant pas l'arrêt du traitement ⁽⁴⁾

En "vraie vie"

- Incidence de survenue plus fréquente et sévérité plus importante
- Etude DUPI-CEIL: incidence 18.7% ⁽⁵⁾
- Motif d'arrêt du dupilumab pour 24% des patients ⁽⁶⁾



Il existait peu de données sur l'évolution de ces mOSD

- Après arrêt du dupilumab et switch pour une autre molécule
- Et sur les facteurs associés à une évolution favorable de ces mOSD

(1) Adam DN et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023
(2) Simpson EL et al. N Engl J Med. 2016
(3) Akinlade B et al. Br J Dermatol. 2019
(4) Beck LA et al. Am J Clin Dermatol. 2020
(5) Costedoat I et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023
(6) Marniquet J. et al. Br J Dermatol 2022



Patients et méthodes

Etude RESO-ADOC

Etude multicentrique, rétrospective menée au sein des centres du RESO-Dermatologie et du groupe OMCCI

Incluant tous les patients qui du fait de la survenue d'une mOSD ont du arrêter leur DUPILUMAB pris pour une dermatite atopique (DA) et switcher pour du TRALOKINUMAB ou un inhibiteur de Janus Kinase (JAKi).

Visite 1: Date d'arrêt du DUPILUMAB et du switch de traitement, recueil des:

- caractéristiques démographiques des patients
- antécédent personnel et/ou familial d'atopie ou de conjonctivite
- caractéristiques de la dermatite atopique (ancienneté, phénotype, sévérité...)
- caractéristiques de la mOSD (sévérité, type, complications) et de ses traitements

Visite 2 (3 à 6 mois après arrêt du DUPILUMAB) et visite 3 (date de dernière visite)

- évolution de la mOSD
- évolution de la DA
- traitements de la mOSD
- effets indésirables des traitements



Résultats

12 centres français ont participé

1109 patients traités par DUPILUMAB

83 patients ont eu une mOSD nécessitant l'arrêt du DUPILUMAB et switch par un autre traitement pour leur DA

71 patients ont au moins eu une visite médicale après cette V1

55% d'hommes avec un âge moyen de 35 ans (17-76), 2/3 ATCD familial d'atopie, 69% ATCD personnel d'atopie

Sévérité de la DA à l'initiation du DUPILUMAB	IGA: 3.7 (3-4)	EASI: 27.3 (10-62)
Sévérité de la DA à l'arrêt du DUPILUMAB	IGA: 1.7 (0-4)	EASI: 8.2 (2-20.9)
Ancienneté de la DA à l'initiation du DUPILUMAB (années).	30.9 ± 13.9	
Phénotype. De la DA n (%)	Tête et cou prédominant:	31 (44%)
	Eczéma des mains prédominant:	3 (4%)
	Pas de topographie spécifique:	33 (46%)
	Erythrodermie:	4 (6%)
ATCD personnel d'atopie, type. n (%)	Asthme	30 (61%)
	Rhinites	26 (53%)
	Polyposes nasales	0 (0%)
	Allergie alimentaires	8 (16%)
	Autres allergies	17 (35%)
ATCD personnels de conjonctivites n(%)	Tout types	32 (44%)
	Conjonctivites saisonnières	20 (65%)
	Conjonctivite perannuelle.	5 (16%)
	Keratoconjonctivite atopique	7 (23%)
	Keratoconjonctivites vernaies	0 (0%)

Résultats Visite 1

Délai moyen initiation du DUPILUMAB-apparition de la mOSD : 4.5 mois (\pm 3.63).

73% des patients ont été vus par un ophtalmologue.

Type de mOSD:

70% blépharoconjunctivites, 24% kératoconjunctivites, 4% sécheresse oculaire.

Sévérité de la mOSD : - 30% severe (n=22), 63% modéré (n=45), 6% léger (n=4).

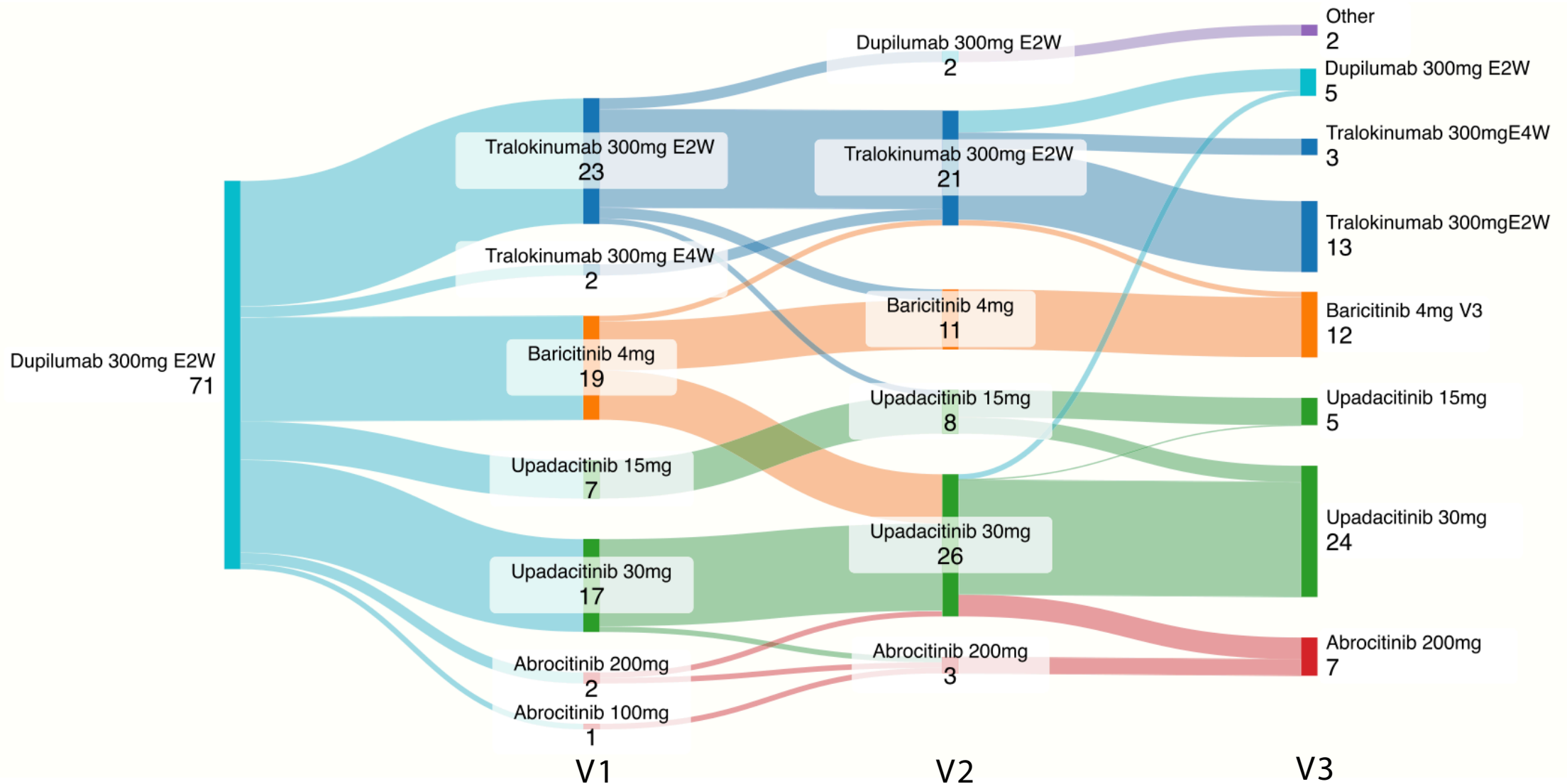
Seulement 2 patients ont eu une complication secondaire à leur mOSD (kératite herpétique).

Traitements topique de la mOSD: 100% larmes artificielles, 55% tacrolimus, 48% par corticoïdes, 48% par anti-histaminique, et 6% par ciclosporine.

Pour 83% des patients il n'y a pas eu de wash-out entre l'arrêt du DUPILUMAB et le switch pour du TRALOKINUMAB ou un JAKi



Traitements de la Dermatite Atopique



Résultats Visite 2 (3 à 6 mois après arrêt du DUPILUMAB et le swich)

Evolution de la mOSD

- 77% amélioration (59% complète, 18% partielle), 18% pas de changement, 3% une aggravation.
- Pour les patients switchés par un JAKi : amélioration complète pour 87.5% des patients traités par upadacitinib, 79% des patients baricitinib (n=15), et 100% des 3 patients traités par abrocitinib.
- Pour les 25 patients traités par TRALOKINUMAB: 52% amélioration (12% complète, 40% partielle), 40% pas de changement (tralokinumab 300 mg toutes les 2 ou 4 semaines). Aggravation pour 2 patients traités par tralokinumab toutes les 2 semaines.
- Délai moyen pour la résolution complète de la mOSD 0.7 mois (DS: 3.6).
- Sévérité de la DA: IGA 1.67 (0–4) et EASI 8.9 (2–20.9).
- 3 HSV, 7 acné (tous sous JAKi) et 6 divers (réactions au site d'injection, douleurs abdominales, céphalées)

Résultats Visite 3 (10.9 mois (DS: 7.6))

Evolution de la mOSD

75% amélioration complète, 10% amélioration partielle, 14% pas de changement et 1 aggravation.

Délai amélioration partielle à V2 – amélioration complète à V3: 2.5 mois (DS 7.1)

17 patients n'avaient pas une amélioration complète:

- 11 sous Tralokinumab (8 sous 300 mg toutes les 2 semaines et 3 toutes les 4 semaines), 4 patients sous dupilumab, 1 patient inclus dans un protocole thérapeutique (rocantinlimab/Placebo), 1 patient sous abrocitinib 200 mg/j

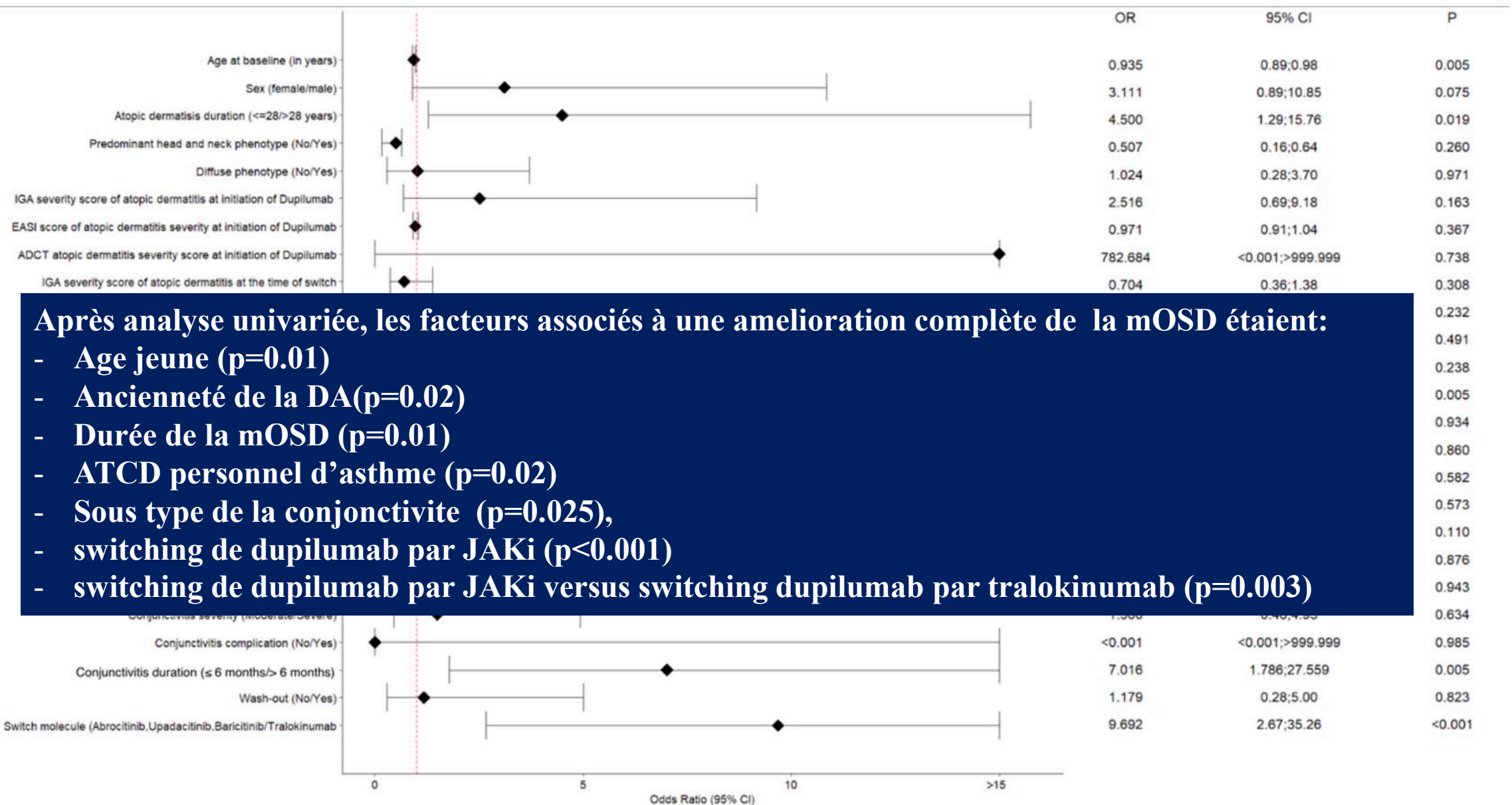
Pour les patients switchés de DUPI vers TRALO:

45.5% amélioration complète, 22.7% amélioration partielle, pas de changement pour 31.8%

Pour les patients switchés du DUPI vers JAKi

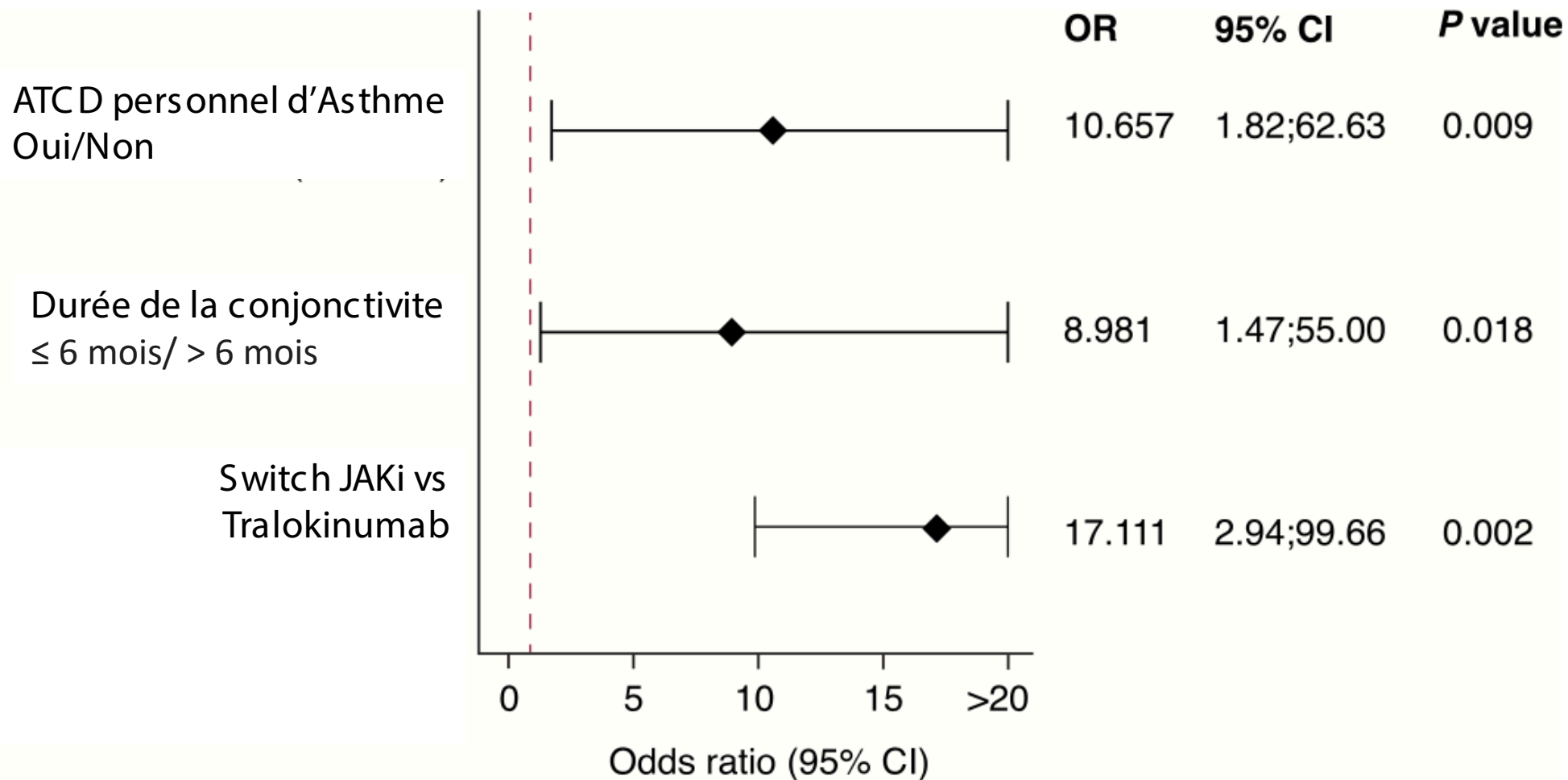
96% amélioration complète, 4% amélioration partielle

- Sévérité de la DA: IGA 0.9 (0–3) et EASI 4.4 (0–24).
- 2 VZV, 7 acné et 2 nausées (tous sous JAKi)



Après analyse univariée, les facteurs associés à une amélioration complète de la mOSD étaient:

- **Age jeune (p=0.01)**
- **Ancienneté de la DA(p=0.02)**
- **Durée de la mOSD (p=0.01)**
- **ATCD personnel d'asthme (p=0.02)**
- **Sous type de la conjunctivite (p=0.025),**
- **switching de dupilumab par JAKi (p<0.001)**
- **switching de dupilumab par JAKi versus switching dupilumab par tralokinumab (p=0.003)**





- Caractéristiques des patients développant une mOSD dans RESO-ADOC et conforme aux facteurs identifiées dans la littérature
- Délai de survenue moyen 4.5 mois
- Incidence 7.5% de mOSD, 30% de forme sévère (> chiffres des essais pivotaux)
- Notre étude est limitée par sa nature rétrospective, néanmoins :
 - 1) Aucun patient retraité par dupilumab n'a obtenu une remission complète de mOSD
 - 2) 12% des patients switché par tralokinumab ont obtenu une remission complète à V2 (3–6 mois) et 45% à V3. La majorité d'entre eux poursuivant un traitement topique spécifique de la mOSD.
 - 3) 81% des patients switches pour un JAKi ont obtenu une remission complète à V2 (3–6 mois) et 96% à V3 sans nécessité de traitement topique de maintien spécifique de la mOSD.
 - 4) les patients ayant une durée de mOSD plus courte avait significativement plus de chance d'avoir une amélioration complète de leur mOSD



Photos Dr Ziad REGUIAÏ