

## À PROPOS DES AUTEURS

### Patricia-Ann Laughrea, M.D., FRCSC

La D<sup>re</sup> Patricia-Ann Laughrea est ophtalmologiste et était jusqu'à récemment professeure titulaire à la Faculté de médecine de l'Université Laval. Elle travaille au Centre universitaire d'ophtalmologie (CUO) du CHU de Québec-Université Laval en tant que surspécialiste de la cornée et des maladies externes. La formation en médecine la passionne. Elle a été directrice du programme de résidence en ophtalmologie pendant 16 ans, et elle s'occupe maintenant de la formation pédagogique du corps professoral clinique de l'Université Laval. Elle s'intéresse également au domaine des banques d'yeux. Elle a d'ailleurs été directrice médicale de la Banque d'yeux du CUO jusqu'en 2020.



### Mélanie Hébert, M.D., MSc

La D<sup>re</sup> Mélanie Hébert est résidente en ophtalmologie à l'Université Laval, à Québec, Canada. Elle a obtenu son diplôme de médecine et sa maîtrise en sciences biomédicales à l'Université de Montréal simultanément. Elle a reçu la bourse de formation de maîtrise du FRQS pour les étudiants en médecine et la bourse d'études supérieures du Canada des IRSC pour ses travaux. Elle s'intéresse à de nombreux domaines de recherche dans toutes les surspécialités de l'ophtalmologie, aux résultats chirurgicaux et à la santé publique. Elle publie de nombreux articles évalués par des pairs, effectue des évaluations par les pairs pour de nombreuses revues et présente des exposés lors de conférences locales à internationales.



# Rester au fait de la maladie de la surface oculaire induite par le dupilumab

## Introduction

Le dupilumab est un immunomodulateur qui bloque les interleukines. Ce médicament biologique est un anticorps monoclonal humain injectable ciblant la sous-unité  $\alpha$  de l'interleukine (IL)-4 qui affecte les voies de l'IL-4 et de l'IL-13. Depuis son approbation par la Food and Drug Administration des États-Unis et Santé Canada en 2017<sup>1</sup>, il a été largement utilisé pour le traitement de multiples maladies, notamment la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux, l'asthme et surtout la dermatite atopique. Le dupilumab a amélioré de manière significative la qualité de vie des patients atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère. Dans le cadre des essais cliniques pivots SOLO 1 et SOLO 2 réalisés auprès de patients âgés de 18 ans et plus, le dupilumab a été comparé à un placebo et a démontré une réduction significative du score à l'échelle d'évaluation globale réalisée par l'investigateur (IGA, Investigator's Global Assessment) jusqu'à « aucun symptôme » ou « presque aucun symptôme » (c'est-à-dire 0 ou 1) et une amélioration d'au moins 2 points par rapport au départ de ce même score à la semaine 16. Ce critère d'évaluation principal a été atteint chez 36 à 38 % des patients traités par le dupilumab, contre 8 à 10 % des patients sous placebo<sup>2</sup>. Toutefois, le traitement n'a pas été sans inconvénient.

L'émergence d'une atteinte de la surface oculaire sous dupilumab, ou d'une maladie de la surface oculaire (MSO) induite par le dupilumab, est maintenant couramment signalée par les dermatologues et les ophtalmologistes qui traitent des patients atteints de DA par le dupilumab<sup>3-5</sup>. Il est intéressant de noter que le dupilumab n'a pas été associé à une augmentation des taux de conjonctivite dans des études portant sur d'autres maladies, notamment l'asthme et la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux, ce qui suggère que l'augmentation des taux de conjonctivite dans les études sur la DA pourrait refléter une interaction unique entre la DA et les mécanismes associés au dupilumab<sup>6</sup>. C'est dans le cadre des essais cliniques SOLO 1 et SOLO 2 qu'on a détecté pour la première fois un taux plus élevé de conjonctivite chez les patients traités par le dupilumab, avec 3 à 5 %

de ces patients développant une « conjonctivite de cause non spécifique », contre 1 % dans les groupes placebo<sup>2</sup>, avec un patient sur 920 ayant arrêté le dupilumab en raison d'une conjonctivite dans SOLO16. Le taux le plus élevé parmi les essais cliniques sur le dupilumab a été enregistré dans l'étude LIBERTY AD CAFÉ, où une conjonctivite a été signalée chez 16 %, 28 % et 11 % des patients des groupes sous dupilumab hebdomadaire + corticostéroïde topique (CST), sous dupilumab toutes les deux semaines + CST et sous placebo + CST, respectivement; tous les événements, sauf un, étaient d'intensité légère à modérée<sup>7,8</sup>. Cependant, dans ces essais cliniques, les patients n'ont pas subi d'exams ophtalmologiques complets permettant de caractériser le type d'atteinte oculaire qui a été rapporté. Des recherches ultérieures ainsi que l'expérience en situation réelle ont depuis permis de détailler la diversité des observations associées à la MSO induite par le dupilumab. Grâce à la publication d'un grand nombre d'études, y compris celles qui portent sur des sujets examinés par des ophtalmologistes, nous avons une meilleure idée de l'incidence de cette maladie. Une étude canadienne récente a rapporté un taux de MSO induite par le dupilumab de 37 % sur une période de suivi de 52 semaines; 19 % de ces patients ont nécessité une consultation en ophtalmologie<sup>9</sup>. La plupart du temps, seuls les cas les plus graves seront orientés vers des ophtalmologistes, tandis que les cas plus légers seront traités par des dermatologues ou des fournisseurs de soins primaires par l'utilisation de larmes artificielles.

Le présent article a pour but de fournir un cadre de référence pour permettre aux cliniciens de comprendre la physiopathologie de la MSO induite par le dupilumab, la manière de la diagnostiquer et la stratégie de traitement optimale pour les patients qui en sont atteints.

## Physiopathologie et Facteurs de Risque

Le mécanisme physiopathologique exact conduisant à la MSO induite par le dupilumab n'a pas encore été clairement élucidé. Cependant, deux hypothèses sont dignes de mention. D'abord, l'inhibition de l'IL-13 peut induire une perte des cellules

caliciformes conjonctivales, qui sont responsables de la lubrification et de la production de mucine<sup>10,11</sup>. Il s'agit de composantes essentielles du film lacrymal, et une carence peut entraîner une sécheresse oculaire<sup>5,10</sup>. Ensuite, l'augmentation de la réponse inflammatoire médiée par les cellules Th1, en relation avec la chronicité de la maladie atopique, constitue un autre mécanisme à prendre en considération<sup>12,13</sup>.

L'apparition d'une MSO induite par le dupilumab cliniquement apparente semble prendre quelques mois. Ce délai pourrait avoir un lien avec l'atteinte d'une concentration stable de dupilumab dans le sang au bout de quatre mois. Autrement, l'apparition de la MSO induite par le dupilumab pourrait également être liée au temps nécessaire pour que la surface oculaire se détériore et que le patient devienne symptomatique. Dans les études réalisées auprès de patients symptomatiques orientés par des dermatologues, le délai moyen avant l'établissement du diagnostic de la MSO induite par le dupilumab par un ophtalmologiste variait entre un et 10 mois<sup>14,15</sup>. Ces statistiques diffèrent des études portant sur des patients examinés plus tôt et plus systématiquement, où les signes de la maladie de la surface oculaire pouvaient être détectés deux semaines après l'amorce du traitement par le dupilumab<sup>16</sup>.

La relation entre la gravité de la dermatite atopique et l'existence d'une atteinte atopique antérieure du visage ou des paupières demeure incertaine, mais il pourrait s'agir de facteurs prédisposants<sup>8,15,16</sup>.

### Signes et Symptômes Cliniques

Les patients qui développent une MSO induite par le dupilumab se plaignent souvent de rougeurs, de brûlements, de larmoiements et de sensations de corps étrangers. Ils peuvent également se plaindre de croûtes et d'écoulements, avec parfois une aggravation de signes semblables à la dermatite atopique périoculaire.

À l'examen ophtalmologique, l'acuité visuelle est généralement préservée, mais les patients peuvent rapporter une vision floue. Les observations oculaires sont le plus souvent bilatérales, mais peuvent être asymétriques et sont généralement limitées au segment antérieur.

La rougeur associée est le signe le plus fréquent et est souvent frappante. On pourrait décrire cela comme une conjonctivite inflammatoire semblable à une épisclérite (**Figure 1**). Le patient peut également présenter une hyperhémie diffuse ou sectorielle du limbe avec un œdème nodulaire et

des points semblables à ceux de Horner-Trantas. Il arrive parfois, mais peu souvent, que l'inflammation entraîne une cicatrisation conjonctivale, un symlépharon cicatriciel, une sténose des points lacrymaux ou un ectropion<sup>17-20</sup>.

Sur la cornée, les érosions épithéliales ponctuées inférieures sont fréquentes. D'autres signes de sécheresse oculaire sont à prévoir, comme la diminution du temps de bris du film lacrymal (TBUT, tear breakup time) et la réduction du ménisque lacrymal. Des infiltrats stériles inflammatoires semblables à une kératite marginale

peuvent se retrouver en périphérie de la cornée ou en son centre. Ils sont en général peu denses, contrairement aux ulcères infectieux, mais ils peuvent tout de même être source de confusion lors de l'établissement d'un diagnostic différentiel. Quelques cas isolés d'ulcération et d'amincissement de la cornée avec possible perforation et des cas d'atteinte intraoculaire ou postérieure ont été rapportés (par exemple, une sclérite postérieure, une uvéite antérieure, une chorioretinite placoïde et un œdème maculaire)<sup>20-22</sup>. D'autres études et cas sont nécessaires pour confirmer ces résultats. Veuillez consulter le **Tableau 1** pour connaître les signes courants de la MSO induite par le dupilumab et leur fréquence relative.

### Diagnostic

La MSO induite par le dupilumab reste un diagnostic clinique qui repose sur un examen ophtalmologique complet avec une biomicroscopie à la lampe à fente. D'autres examens, comme le test de Schirmer et le test TBUT peuvent s'avérer utiles, mais sont moins susceptibles de permettre de distinguer la MSO induite par le dupilumab des autres types de maladies de la surface oculaire. Pour bien cibler les patients potentiellement atteints d'une MSO induite par le dupilumab, il est essentiel de rechercher des antécédents d'utilisation du dupilumab, qui pourrait autrement passer inaperçu. Lors de la consultation, le clinicien doit déterminer la durée en mois et l'intervalle d'administration (par exemple, toutes les semaines ou toutes les deux semaines) du dupilumab. De plus, certains patients peuvent rapporter une aggravation de leurs symptômes peu de temps après l'injection de dupilumab, ce qui serait plus spécifique à la MSO induite par le dupilumab.

L'exacerbation d'une kératoconjunctivite atopique préexistante peut être un facteur de confusion important pour le diagnostic de la MSO induite



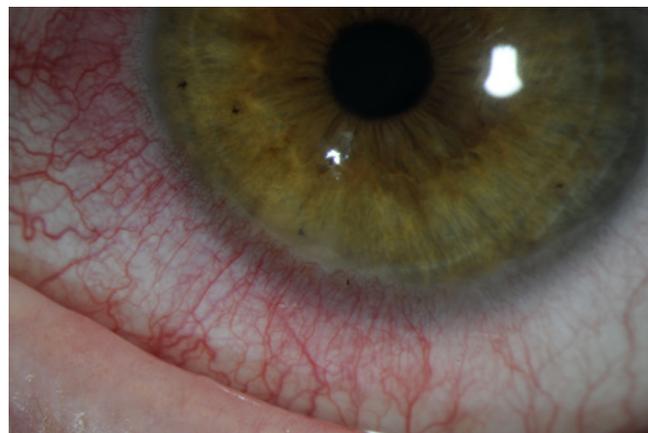
A



D



B



E



C

**Figure 1 :** Photos d'exemples de la maladie de la surface oculaire (MSO) induite par le dupilumab, notamment (A, B) hyperhémie conjonctivale inflammatoire diffuse, (C, D) limbite avec points de Horner-Trantas en l'absence de maladie significative des paupières et (E) gros plan d'infiltrats cornéens stériles périphériques concomitants; photos reproduites avec l'aimable autorisation de Patricia-Ann Laughrea, M.D. et Mélanie Hébert, M.D.

Signes de la mso induite par le dupilumab	Fréquence relative
Hyperhémie conjonctivale	Très fréquente, signe courant
Conjonctivite inflammatoire	Très fréquente, signe courant
Syndrome de l'œil sec	Très fréquent, signe courant
Inflammation du limbe/limbite (y compris les nodules et les points de Horner-Trantas)	Fréquente
Blépharite (de type dermatite atopique)	Fréquente
Infiltrats cornéens périphériques ou centraux	Signe rare, association peu claire
Épisclérite	Signe rare, association peu claire
Ulcération cornéenne (jusqu'à la perforation)	Signe très rare, peu de cas rapportés
Conjonctivite cicatricielle (y compris sténose des points lacrymaux, émoussement du fornix, symblépharon, ectropion)	Signe très rare, peu de cas rapportés

**Tableau 1 :** Observations cliniques dans la maladie de la surface oculaire (MSO) induite par le dupilumab, par fréquence relative; avec l'aimable autorisation de Patricia-Ann Laughrea, M.D. et Mélanie Hébert, M.D.

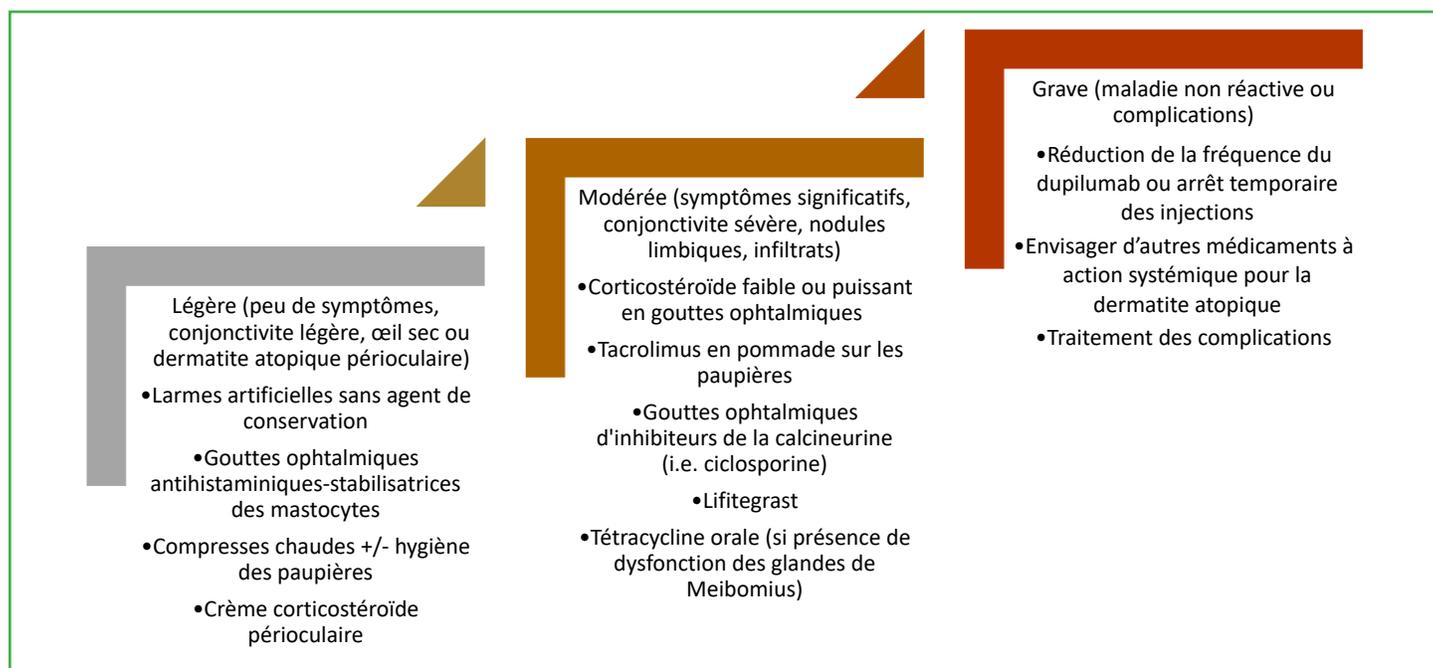
par le dupilumab; cependant, chez les patients qui présentaient peu ou pas de symptômes de kératoconjonctivite atopique avant d'amorcer le traitement par le dupilumab, la MSO induite par le médicament devient plus probable. D'autres diagnostics peuvent contribuer au diagnostic différentiel, notamment la kératoconjonctivite atopique, la kératoconjonctivite allergique, la kératoconjonctivite printanière (vernal), le syndrome de l'œil sec, la blépharoconjonctivite bactérienne, la dysfonction des glandes de Meibomius, la kératite marginale/hypersensibilité staphylococcique, la kératoconjonctivite virale, l'épisclérite, la phlycténulose, la kératite limbique supérieure, la conjonctivite à papilles géantes ou la kératite associées aux lentilles cornéennes et les infiltrats infectieux<sup>23,24</sup>. L'identification d'éventuels facteurs entraînant une détérioration des symptômes, tels que les changements de saison ou le port de lentilles cornéennes, peut aider à les différencier d'autres étiologies.

Étant donné que la MSO induite par le dupilumab est généralement bilatérale, parfois asymétrique, en cas de symptômes unilatéraux, un examen attentif de l'autre œil doit toujours être effectué, car il peut également révéler des signes subtils de la maladie. En l'absence de signes dans l'autre œil, il convient d'envisager un autre diagnostic que la MSO induite par le dupilumab.

## Prise en Charge

Un schéma de prise en charge de la MSO induite par le dupilumab est proposé à la **Figure 2**. Dans le cas d'une maladie légère, les larmes artificielles et les gouttes ophtalmiques antihistaminiques stabilisatrices des mastocytes (par exemple, l'olopatadine 0,2 %) aideront à contrôler les signes et symptômes associés à la sécheresse oculaire et à la kératoconjonctivite allergique, respectivement<sup>13,16</sup>. L'initiation d'un traitement prophylactique à base de larmes artificielles avant l'apparition des symptômes a été documentée dans la littérature et a entraîné une diminution de l'incidence de la MSO induite par le dupilumab<sup>4,13,25</sup>. Les larmes artificielles doivent être de préférence sans agent de conservation et la fréquence peut être augmentée jusqu'à toutes les heures. Certains patients peuvent préférer une formule plus visqueuse comme un gel ou une pommade, en particulier la nuit. Les compresses chaudes avec ou sans soins d'hygiène des paupières pour traiter la dysfonction des glandes de Meibomius peuvent aussi s'avérer utiles.

En l'absence d'une réponse clinique, en particulier dans le cas d'une conjonctivite sévère et diffuse ou d'une inflammation limbique, des corticostéroïdes faibles (p. ex., fluorométholone 0,1 %, fluorométholone 0,25 %, lotéprednol 0,2 %, lotéprednol 0,5 %, rimexolone 1 %) ou puissants (p. ex., prednisolone 0,12 %, prednisolone 1 %, dexaméthasone 0,1 %, difluprednate 0,05 %) en gouttes peuvent être utilisés. Cette posologie



**Figure 2** : Schéma de prise en charge suggéré pour les patients présentant une maladie de la surface oculaire induite par le dupilumab d'intensité légère, modérée ou grave; avec l'aimable autorisation de Patricia-Ann Laughrea, M.D., et Mélanie Hébert, M.D.

peut être adaptée en fonction de la gravité des symptômes et du degré d'atteinte inflammatoire. Les corticostéroïdes en gouttes ophtalmiques sont généralement administrés quatre fois par jour au départ, avec une diminution progressive d'une goutte à toutes les deux à quatre semaines en fonction de la réponse au traitement. En l'absence d'une réponse clinique, la puissance et la fréquence des gouttes oculaires de corticostéroïdes peuvent être augmentées. La diminution progressive des corticostéroïdes peut être longue et nécessiter de multiples ajustements. L'utilisation prolongée de corticostéroïdes en gouttes oculaires nécessite un suivi ophtalmologique étroit, puisque des effets indésirables graves tels que l'augmentation de la pression intraoculaire, le glaucome, l'infection et la cataracte peuvent survenir, parfois en quelques semaines seulement. Il peut être nécessaire de réduire la puissance et la fréquence à la dose minimale tolérée.

Les inhibiteurs de la calcineurine, comme la ciclosporine en gouttes oculaires de 0,05 % à 1 %<sup>13,26</sup> ou le tacrolimus 0,03 % en pommade oculaire (utilisation hors indication)<sup>27</sup> et le lifitegrast<sup>3</sup> ont été mis à l'essai; les auteurs rapportent une bonne réponse dans quelques séries et rapports de cas. Le tacrolimus 0,03 % ou 0,1 % en pommade appliqué sur les bords des paupières a démontré une amélioration dans certains cas<sup>14,28</sup> et a été proposé comme possible traitement de première intention pour la blépharoconjonctivite induite par le dupilumab modérée à grave<sup>16</sup>. L'ajout d'antibiotiques de la famille des tétracyclines orales (comme la doxycycline ou la minocycline) peut être envisagé lorsque la dysfonction des glandes de Meibomius semble prééminente. Une discussion avec le dermatologue du patient peut s'avérer nécessaire s'il est impossible de contrôler suffisamment la MSO induite par le dupilumab avec des gouttes oculaires de corticostéroïdes ou si le patient présente des effets indésirables graves, comme un glaucome induit par les stéroïdes. Il pourrait être nécessaire de réduire la fréquence du dupilumab ou d'arrêter temporairement le traitement, ou d'envisager d'autres médicaments contre la dermatite atopique, notamment des médicaments qui font actuellement l'objet de protocoles de recherche.

Dans les cas de la MSO induite par le dupilumab présentant des infiltrats et une ulcération cornéenne, il faut d'abord exclure toute cause infectieuse et utiliser des antibiotiques à large spectre, comme une fluoroquinolone, pour traiter un ulcère présumé infectieux. Si les infiltrats sont bilatéraux et qu'il

n'y a pas de déficit épithélial associé chez un patient qui ne porte pas de lentilles cornéennes, un ophtalmologiste peut plus facilement supposer une cause inflammatoire stérile, comme la MSO induite par le dupilumab ou une kératite marginale et commencer le traitement nécessaire à base de gouttes oculaires de corticostéroïdes.

Chez certains patients, les paupières et la peau périoculaire peuvent présenter des signes de dermatite atopique, même en cas de maladie cutanée quiescente. La réponse de l'organisme au dupilumab peut être hétérogène; certains systèmes (comme la peau) pouvant avoir une réponse différente de celle d'autres systèmes (comme les yeux). Par exemple, une blépharite de novo peut survenir ou une blépharite existante peut s'aggraver malgré une excellente réponse cutanée pour la DA sous-jacente<sup>6</sup>. Dans ces cas, des corticostéroïdes périoculaires (p. ex., l'hydrocortisone 0,5 %) ou des inhibiteurs de la calcineurine en application périoculaire (p. ex., le tacrolimus 0,03 % ou 0,1 %) seront souvent utiles. Encore une fois, une discussion avec le dermatologue traitant du patient peut s'avérer nécessaire pour choisir une crème plus puissante si celles utilisées ne permettent pas une réponse clinique suffisante.

Les cliniciens doivent noter que l'état de la plupart des patients atteints de la MSO induite par le dupilumab s'améliore tout en poursuivant le traitement par le dupilumab. Cependant, l'utilisation d'un traitement topique oculaire et palpébral sur des périodes prolongées peut s'avérer nécessaire. Il est rare que le dupilumab doive être interrompu.

## Conclusion

Le dupilumab a bien fait sa place dans l'arsenal de traitements dermatologiques, et il devrait demeurer un incontournable dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère. La conjonctivite d'abord rapportée en association avec le traitement par le dupilumab pour la dermatite atopique est une entité complexe. L'identification précoce de la MSO induite par le dupilumab et le traitement prophylactique par larmes artificielles semblent être bénéfiques. Pour les cas modérés à sévères, les gouttes ophtalmiques antihistaminiques/stabilisatrices des mastocytes, les corticostéroïdes oculaires topiques et les inhibiteurs de la calcineurine en application palpébrale ont démontré leur efficacité. Les médicaments topiques permettant d'éviter les corticostéroïdes constituent une approche prometteuse, mais des études supplémentaires sont encore nécessaires. Plus important encore, les ophtalmologistes,

les dermatologues, les patients et les soignants doivent être conscients du risque de MSO spécifique lors de l'utilisation du dupilumab. Ainsi, il faut orienter rapidement le patient prenant du dupilumab en ophtalmologie en cas de signe ou de symptôme oculaire suspect. La collaboration entre ophtalmologistes, dermatologues et fournisseurs de soins primaires est cruciale pour préserver le confort des yeux et prévenir les complications oculaires tout en assurant le contrôle de la dermatite atopique du patient.

#### Références

1. D'Ippolito D, Pisano M. Dupilumab (Dupixent). *Pharm Ther.* 2018;43(9):532-535.
2. 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):2335-2348. doi:10.1056/NEJMoa1610020
3. 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(1):34-36. doi:10.1016/j.jdc.2018.10.016
4. 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.* 2020;34(6). doi:10.1111/jdv.16234
5. Voorberg AN, den Dunnen WFA, Wijdh RHJ, 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.* 2020;34(2). doi:10.1111/jdv.15914
6. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1090-1091. doi:10.1056/NEJMc1700366
7. 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 (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1083-1101. doi:10.1111/bjd.16156
8. Akinlade B, Guttman-Yassky E, Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019;181(3):459-473. doi:10.1111/bjd.17869
9. Felfeli T, Georgakopoulos JR, Jo CE, et al. Prevalence and Characteristics of Dupilumab-Induced Ocular Surface Disease in Adults With Atopic Dermatitis. *Cornea.* Published online December 23, 2021. doi:10.1097/ICO.0000000000002866
10. 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(5):1248-1249. doi:10.1111/bjd.17538
11. Barnett BP, Afshari NA. Dupilumab-Associated Mucin Deficiency (DAMD). *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9(3):29. doi:10.1167/tvst.9.3.29
12. Utine CA, Li G, Asbell P, Pflugfelder S, Akpek E. Ocular surface disease associated with dupilumab treatment for atopic diseases. *Ocul Surf.* 2021;19:151-156. doi:10.1016/j.jtos.2020.05.008
13. 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):485-490. doi:10.1007/s40123-019-0191-9
14. Achten R, Bakker D, Ariens L, et al. Long-term follow-up and treatment outcomes of conjunctivitis during dupilumab treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1389-1392.e2. doi:10.1016/j.jaip.2020.09.042
15. Bohner A, Topham C, Strunck J, et al. Dupilumab-Associated Ocular Surface Disease: Clinical Characteristics, Treatment, and Follow-Up. *Cornea.* 2021;40(5):584-589. doi:10.1097/ICO.0000000000002461
16. 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.* 2020;104(6):776-779. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315010
17. Lee DH, Cohen LM, Yoon MK, Tao JP. Punctal stenosis associated with dupilumab therapy for atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2021;32(7):737-740. doi:10.1080/09546634.2019.1711010
18. Levine RM, Tattersall IW, Gaudio PA, King BA. Cicatrizing Blepharoconjunctivitis Occurring During Dupilumab Treatment and a Proposed Algorithm for Its Management. *JAMA Dermatol.* 2018;154(12):1485-1486. doi:10.1001/jamadermatol.2018.3427
19. Barnes AC, Blandford AD, Perry JD. Cicatricial ectropion in a patient treated with dupilumab. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2017;7:120-122. doi:10.1016/j.ajoc.2017.06.017
20. Wu D, Daniel BS, Lai AJX, et al. Dupilumab-associated ocular manifestations: A review of clinical presentations and management. *Surv Ophthalmol.* Published online February 15, 2022. doi:10.1016/j.survophthal.2022.02.002
21. Li G, Berkenstock M, Soiberman U. Corneal ulceration associated with dupilumab use in a patient with atopic dermatitis. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;19:100848. doi:10.1016/j.ajoc.2020.100848
22. Phylactou M, Jabbour S, Ahmad S, Vasquez-Perez A. Corneal Perforation in Patients Under Treatment With Dupilumab for Atopic Dermatitis. *Cornea.* Published online December 23, 2021. doi:10.1097/ICO.0000000000002854
23. 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.* 2019;20(6):797-805. doi:10.1007/s40257-019-00455-5
24. Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Ocular Co-Morbidities of Atopic Dermatitis. Part II: Ocular Disease Secondary to Treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(6):807-815. doi:10.1007/s40257-019-00465-3
25. Thyssen JP, Bruin-Weller MS, Paller AS, et al. Conjunctivitis in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy – international eczema council survey and opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(7):1224-1231. doi:10.1111/jdv.15608
26. Shen E, Xie K, Jwo K, Smith J, Mosaed S. Dupilumab-Induced Follicular Conjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(8):1339-1341. doi:10.1080/09273948.2018.1533567
27. 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.* 2018;6(5):1778-1780.e1. doi:10.1016/j.jaip.2018.01.034
28. Ivert L, Wahlgren C, Ivert L, Lundqvist M, Bradley M. Eye Complications During Dupilumab Treatment for Severe Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(4):375-378. doi:10.2340/00015555-3121