



HAL
open science

Induction de maladies inflammatoires systémiques sous traitement par dupilumab

Jeanne Tisseau des Escotais

► **To cite this version:**

Jeanne Tisseau des Escotais. Induction de maladies inflammatoires systémiques sous traitement par dupilumab. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04798763

HAL Id: dumas-04798763

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04798763v1>

Submitted on 22 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé
UFR de Médecine

Année 2024

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 01/07/2024

Par

Jeanne TISSEAU des ESCOTAIS

Induction de maladies inflammatoires systémiques sous traitement par dupilumab

Dirigée par M. le Professeur Benjamin Terrier

JURY

M. le Professeur Luc Mouthon
M. le Professeur Benjamin Terrier
M. le Professeur Jean-Paul Viard
Mme le Professeur Isabelle Mahé
M. le Docteur Pascal Cohen

Président du jury
Directeur
Membre du jury
Membre du jury
Membre du jury

Remerciements

Ma profonde gratitude va d'abord à mon directeur de thèse, M. le Professeur Benjamin Terrier, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier au sein du service de médecine interne à l'Hôpital Cochin à Paris, pour son encadrement, sa réactivité et ses précieux conseils tout au long de ce travail. Son expertise et son soutien indéfectible ont été essentiels à la réalisation de ce travail.

Je remercie vivement le président du jury, M. le Professeur Luc Mouthon, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, pour les excellents cours donnés à la faculté de médecine Paris Descartes et la direction du service de médecine interne de Cochin, dernier service dans lequel je suis passée en tant qu'externe avant les choix de spécialité.

M. le Professeur Jean-Paul Viard, chef de l'unité d'Immuno-infectiologie à l'Hôpital Hôtel-Dieu, qui fut mon chef de service au cours de mon cinquième semestre d'internat, m'a enseigné la manière de raisonner en médecine. Je lui en suis particulièrement reconnaissante.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Mme le Professeur Isabelle Mahé, Professeur de Médecine Interne à l'Université Paris Cité et chef du service de médecine interne à l'Hôpital Louis-Mourier, qui fut mon chef de service au cours de mon premier stage en médecine interne en tant qu'interne, et qui m'a confortée dans le choix de cette spécialité si variée par sa bienveillance et sa rigueur médicale.

J'exprime ma reconnaissance à M. le Docteur Pascal Cohen, Praticien hospitalier dans le service de médecine interne à Cochin, qui m'a encadré au cours de mon passage en tant qu'externe dans son service et m'a donné le goût de la médecine interne, spécialité que j'ai choisie par la suite et que j'apprécie de plus en plus au fur et à mesure que je découvre ses innombrables richesses.

Un grand merci à M. le Professeur Laurent Chouchana, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier au sein du Centre Régional de Pharmacovigilance, Service de Pharmacologie, à l'Hôpital Cochin, qui m'a aidée dans l'extraction et l'analyse des données de Vigibase.

Enfin, je remercie tous les médecins qui ont répondu positivement lors de l'appel à observations. Je souhaiterais nommer : le docteur Jean-Sébastien Allain, Praticien hospitalier dans le service de médecine interne du CH de Lorient ; le docteur Alexandra Audemard-Verger, Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier dans le service de médecine interne du CHRU de Tours ; le docteur Nabil Belfeki, docteur en médecine dans le service de médecine interne de l'Hôpital Centre Hospitalier de Melun ; le docteur Philippe Bonniaud, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (PU-PH) en Pneumologie au CHU de Dijon ; le docteur Amel Boudjemaa, docteur en médecine dans le service de pneumologie de l'hôpital intercommunal de Créteil ; le docteur Chloé Comarmond Ortolli, docteur en médecine interne à l'Hôpital Lariboisière à Paris ; le docteur Anne Coutard, docteur en médecine dans le service de médecine interne du CH de Lorient ; le docteur Gilles Defuentes, Professeur en médecine à l'HIA Sainte-Anne à Toulon ; le docteur Charlotte Descours, docteur en médecine interne dans le service de médecine interne du CHRU de Tours ; le docteur Lucile Grange, docteur en médecine dans le service de médecine interne du CHU de Saint-Etienne ; le docteur Matthieu Groh, docteur en médecine dans le service de médecine interne à l'Hôpital Foch à Suresnes ; le docteur Isabelle de Lacroix-Szmania, docteur en médecine dans le service de médecine interne du CHI de Créteil ; le docteur Paul Legendre, docteur en médecine dans le service de médecine interne du CH du Mans ; le docteur Nihal Martis, docteur en médecine dans le service de médecine interne du

CHU à Nice ; le docteur Julie Merindol, docteur en médecine dans le service de médecine interne à l'hôpital de l'Archet, CHU de Nice ; le docteur Thomas Moulinet, docteur en médecine dans le service de médecine interne du CHRU de Nancy ; le docteur Paola Parronchi, du département de médecine expérimentale et clinique de l'Université de Florence ; le docteur Alexan Pogossian, docteur en médecine dans le service de médecine interne du CHRU de Brest ; le docteur Perrine Smets, docteur en médecine dans le service de médecine interne du CHU de Clermont-Ferrand ; le docteur Camille Taille, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier en Pneumologie à l'Hôpital Bichat à Paris ; le docteur Béatrice Walls, docteur en médecine dans le service de dermatologie de l'Hôpital Bichat à Paris.

Résumé

Le dupilumab est un traitement ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en France depuis 2018. Il est indiqué pour la dermatite atopique modérée à sévère, l'asthme modéré à sévère, la polypose naso-sinusienne, l'œsophagite à éosinophiles et le prurigo nodulaire. Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine (IL)-4, bloquant ainsi la signalisation induite par l'interleukine (IL)-4 et l'IL-13, et de ce fait la réponse immunitaire dite de type 2. Depuis sa mise sur le marché, plusieurs cas de développement *de novo* ou de rechute de maladies inflammatoires sous dupilumab ont été décrits dans la littérature. Nous avons réalisé une étude multicentrique rétrospective par un appel à observations afin de recueillir les données de patients présentant une maladie inflammatoire systémique apparue ou ayant rechuté suite à la mise sous dupilumab. Nous avons ensuite effectué une étude de pharmacovigilance à l'aide de la base de données Vigibase (base de données mondiale de l'OMS) afin de confirmer ou non certains signaux de pharmacovigilance. Nous avons étudié les *reporting odds ratios* (ROR) des différentes pathologies suspectées en considérant comme un signal de pharmacovigilance celles dont le ROR était supérieur à 1.

Les pathologies observées dans l'appel à observations et retrouvant un signal de pharmacovigilance dans l'étude de la base de données Vigibase étaient la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, les arthrites séronégatives, des granulomatoses cutanées, la sarcoïdose, l'artérite à cellules géantes, la maladie d'Addison, le syndrome de Sjögren, et le lupus érythémateux disséminé.

Le dupilumab semble ainsi être associé à la survenue *de novo* ou à la rechute de ces maladies inflammatoires systémiques, même si le lien de causalité ne peut être affirmé avec la méthodologie utilisée.

La conduite à tenir pouvant être proposée en cas de maladie inflammatoire systémique sous dupilumab est l'arrêt du dupilumab et la mise en place d'un traitement par corticothérapie systémique, éventuellement associée à un autre immunosuppresseur ou immunomodulateur.

Demeurent inconnus cependant l'évolution de ces pathologies développées sous dupilumab et les sujets potentiellement à risque de les développer. Une poursuite de la surveillance et de la déclaration des cas à la pharmacovigilance permettra de répondre ultérieurement à ces interrogations.

Spécialité :

[Médecine interne et immunologie clinique](#)

Mots clés français :

[fMeSH](#)

Mots-clés libres : dupilumab, maladie inflammatoire systémique, granulomatose éosinophilique avec polyangéite, artérite à cellules géantes, sarcoïdose

Forme ou Genre :

[fMeSH : Dissertation universitaire](#)

[Rameau : Thèses et écrits académiques](#)

Liste des abréviations

- GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite
- ACG : artérite à cellules géantes
- IL : interleukine
- LT : lymphocyte T
- IgE : immunoglobulines de type E
- TH : T helper (LT auxiliaire)
- TSLP : lymphopoïétine stromale thymique
- BTK : tyrosine kinase de Bruton
- JAK : Janus kinases
- BCR : récepteur des cellules B
- AZ : AstraZeneca
- FcεRI : récepteur IgE à haute affinité
- GSK : GlaxoSmithKline
- TCR : récepteur des cellules T
- DA : dermatite atopique
- PNS : polypose naso-sinusienne
- PN : prurigo nodulaire
- UCS : urticaire chronique spontanée
- EIL : effet indésirable lié au traitement
- AMM : autorisation de mise sur le marché

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
RESUME	6
LISTE DES ABREVIATIONS	7
TABLE DES MATIERES	8
1- LE DUPILUMAB, UN TRAITEMENT AYANT L'AMM EN FRANCE DEPUIS 2018	9
1.1 INFLAMMATION DE TYPE 2 ET DUPILUMAB	9
1.1.1 Inflammation « allergique » ou de type 2	9
1.1.2 Rôle des cytokines impliquées dans l'inflammation de type 2	11
1.1.3 L'inflammation de type 2, de la physiologie à la physiopathologie	12
1.2 INDICATIONS THERAPEUTIQUES ET ETUDES SOUS-JACENTES.....	15
1.2.1 Dermate atopique.....	15
1.2.2 Asthme	16
1.2.3 Polypose naso-sinusienne (PNS).....	17
1.2.4 Prurigo nodulaire.....	18
1.2.5 Œsophagite à éosinophiles.....	19
1.3 EFFETS INDESIRABLES RAPPORTES LORS DES ETUDES DE PHASE 3	20
1.3.1 Profil de sécurité générale	20
1.3.2 Données de tolérance du dupilumab issues des essais randomisés.....	20
1.3.3 Revue de la littérature sur les cas de maladies inflammatoires systémiques survenues sous traitement par dupilumab	22
2- MATERIEL ET METHODES	24
3- RESULTATS	26
3.1 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	26
3.2 ANALYSE DESCRIPTIVE DETAILLEE DES GEPA ET ACG SURVENUES SOUS DUPILUMAB	27
3.3 PRISE EN CHARGE DES MALADIES INFLAMMATOIRES SYSTEMIQUES SURVENUES SOUS DUPILUMAB	30
3.4 RESULTATS DE L'ANALYSE DE VIGIBASE.....	30
4-CONCLUSION ET PERSPECTIVES	32
4.1 PLACE DE NOTRE ETUDE DANS LA LITTERATURE	32
4.2 HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	32
4.3 PROPOSITION DE CONDUITE A TENIR EN CAS DE MALADIES INFLAMMATOIRES SOUS DUPILUMAB	34
4.4 FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	35
4.5 CONCLUSION	35
BIBLIOGRAPHIE	40
TABLE DES FIGURES	44
TABLE DES TABLEAUX	45
PERMIS D'IMPRIMER	46

1- Le dupilumab, un traitement ayant l'AMM en France depuis 2018

1.1 Inflammation de type 2 et dupilumab

1.1.1 Inflammation « allergique » ou de type 2

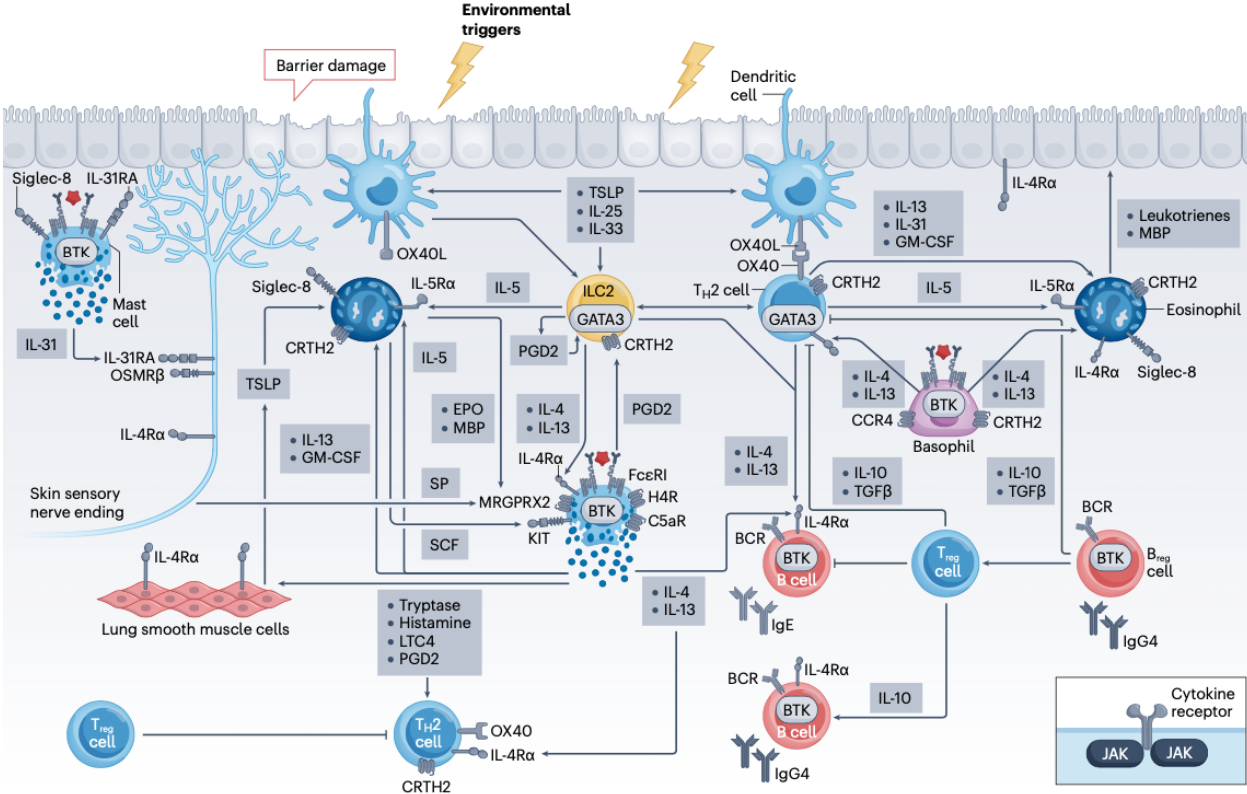
Le terme d'inflammation « allergique » ou de type 2 a été utilisé dans les années 1990 à la suite de l'identification de différents sous-types de cellules T auxiliaires (cellules TH pour T Helper) et de la caractérisation de la commutation de classe des lymphocytes B induite par les cellules TH2 vers la production d'IgE.

Cette inflammation de type 2 joue un rôle important pour protéger l'hôte contre certains pathogènes (en particulier les parasites) et les substances potentiellement mortelles (venins et toxines). Dans certaines conditions pathologiques, une inflammation de type 2 survient, conduisant à des maladies inflammatoires chroniques de type 2 telles que la dermatite atopique (DA), l'asthme, la polypose naso-sinusienne (PNS), l'œsophagite à éosinophiles, le prurigo nodulaire, l'urticaire chronique spontanée, ou la rhinite allergique. ¹

De manière caricaturale, l'inflammation de type 2 s'organise de la façon suivante. En présence de facteurs génétiques prédisposant, un antigène environnemental va entrer en contact avec la barrière épithéliale muqueuse et induire la libération de cytokines produites par les cellules épithéliales, appelées alarmines et comportant l'IL-25, l'IL-33 et la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP). Ces cytokines stimulent d'une part les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) pour produire des cytokines de type 2 (principalement l'IL-4, IL-5 et IL-13) et conditionnent d'autre part les cellules dendritiques à polariser les lymphocytes T en auxiliaires de type 2 spécifiques des allergènes (cellules TH2) par des mécanismes pouvant impliquer l'axe OX40L–OX40, essentiellement pour la cytokine TSLP. La production des cytokines de type 2 induit aussi la prolifération des lymphocytes B qui produiront, après commutation de classe, des IgE. Les IgE se lient ensuite au récepteur IgE de haute affinité (FcεRI) présent sur les basophiles et les mastocytes, ce qui les active et induit leur dégranulation avec libération de plu-

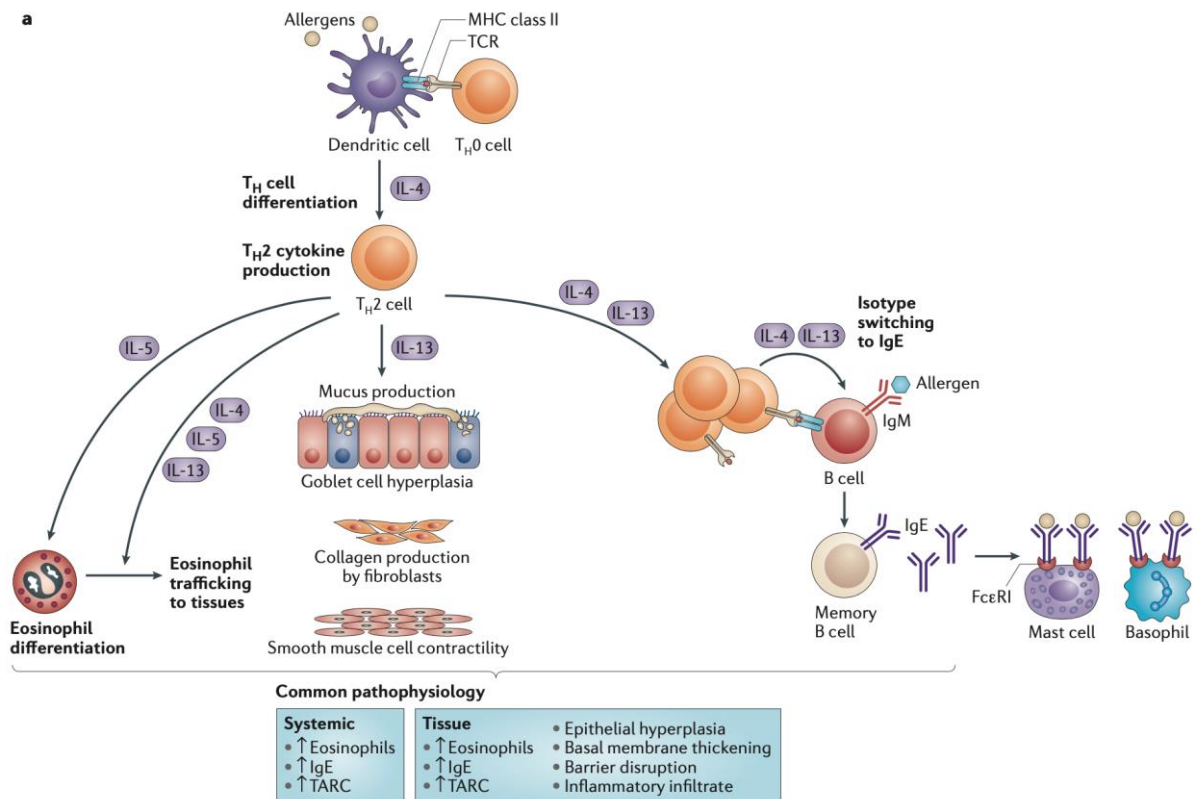
seurs médiateurs inflammatoires. Ces médiateurs inflammatoires incluent l'histamine, les prostaglandines et d'autres cytokines pro-inflammatoires (dont les principales sont l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13) qui amplifient la réponse de type 2 (figures 1 et 2).²

Figure 1 : Voies de signalisation de l'inflammation de type 2



Source : Kolkhir P and al, Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs. Nat Rev Drug Discov. 2023 Sep.

Figure 2 : Acteurs principaux impliqués dans l'inflammation de type 2 et implications cliniques



Toutes les voies de signalisation de l'inflammation de type 2 induisent la production d'immunoglobuline E (IgE) et d'éosinophiles. L'interleukine-4, cytokine de type 2, entraîne la différenciation et l'expansion clonale des lymphocytes T helper (T_H) en cellules T_H2 responsables par la suite de la synthèse des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13. A noter que l'IL-5 active en premier lieu la différenciation des éosinophiles dans la moelle osseuse. L'IL-4, IL-5 et IL-13 jouent un rôle dans le recrutement au niveau des tissus cibles. L'IL-4 et l'IL-13 déclenchent la commutation de classe des lymphocytes B, entraînant la production d'IgE. L'IL-13 est impliquée dans les effets tissulaires comme la mucosécrétion, la contraction et l'hyperplasie des muscles lisses.

Source : [Gandhi NA and al, Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat Rev Drug Discov. 2016.]³

1.1.2 Rôle des cytokines impliquées dans l'inflammation de type 2

Le rôle des principales cytokines de type 2, l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, est bien connu (**Figure 2**). L'interleukine-4 (IL-4) a de multiples fonctions : elle initie la différenciation des lymphocytes T (LT) en lymphocytes TH2 ; elle induit dans les lymphocytes B la commutation de classe avec production d'IgE ; elle inhibe la polarisation des LT en TH1 permettant le maintien de la polarisation en TH2 ; elle permet le recrutement tissulaire des éosinophiles.⁴

L'interleukine-5 (IL-5) est quant à elle la principale cytokine éosinophilopoïétique, en stimulant leur maturation et différenciation dans la moelle osseuse mais également leur survie et leur recrutement sanguin et tissulaire.⁵

Enfin, l'interleukine-13 (IL-13) permet comme les deux autres interleukines le recrutement tissulaire des éosinophiles et a un rôle activateur des lymphocytes B. Elle possède également un rôle qui lui est propre en stimulant l'hyperplasie des cellules muqueuses caliciformes et la sécrétion de mucus. De plus, par son action sur les cellules musculaires lisses et épithéliales respiratoires, l'IL-13 est responsable de l'hyperréactivité bronchique.^{6 7 8}

1.1.3 L'inflammation de type 2, de la physiologie à la physiopathologie

1.1.3.1. Les circonstances d'activation de l'inflammation de type 2

On a vu dans quelles circonstances étaient impliquée l'inflammation de type 2.⁹ Les pathologies humaines concernées et précédemment citées ont toutes comme caractéristiques communes une signature inflammatoire de type 2 ainsi que la dysfonction de la barrière épithéliale, le remodelage tissulaire et la dysrégulation immunitaire. Ces éléments sont interconnectés et coopèrent de manière synergique, influençant le cours et la gravité de la maladie, perpétuant les exacerbations et affectant les réponses aux traitements.

1.1.3.2. Quelles options thérapeutiques ?

Les avancées récentes dans la compréhension des voies immunologiques sous-jacentes qui conduisent à la pathogenèse des différentes pathologies impliquant l'inflammation de type 2 ont ainsi fourni des perspectives pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Avec l'avènement des thérapies ciblant soit des cytokines précises soit des voies de signalisation, des stratégies spécifiques ont émergé, en particulier les anticorps monoclonaux ciblant les IgE, les alarmines (comme l'anticorps anti-TSLP), les cytokines de type 2 (comme les anticorps anti-IL-4, anti-IL-5 et/ou anti-IL-13) et les inhibiteurs de la voie des Janus Kinases.^{10 11 12}

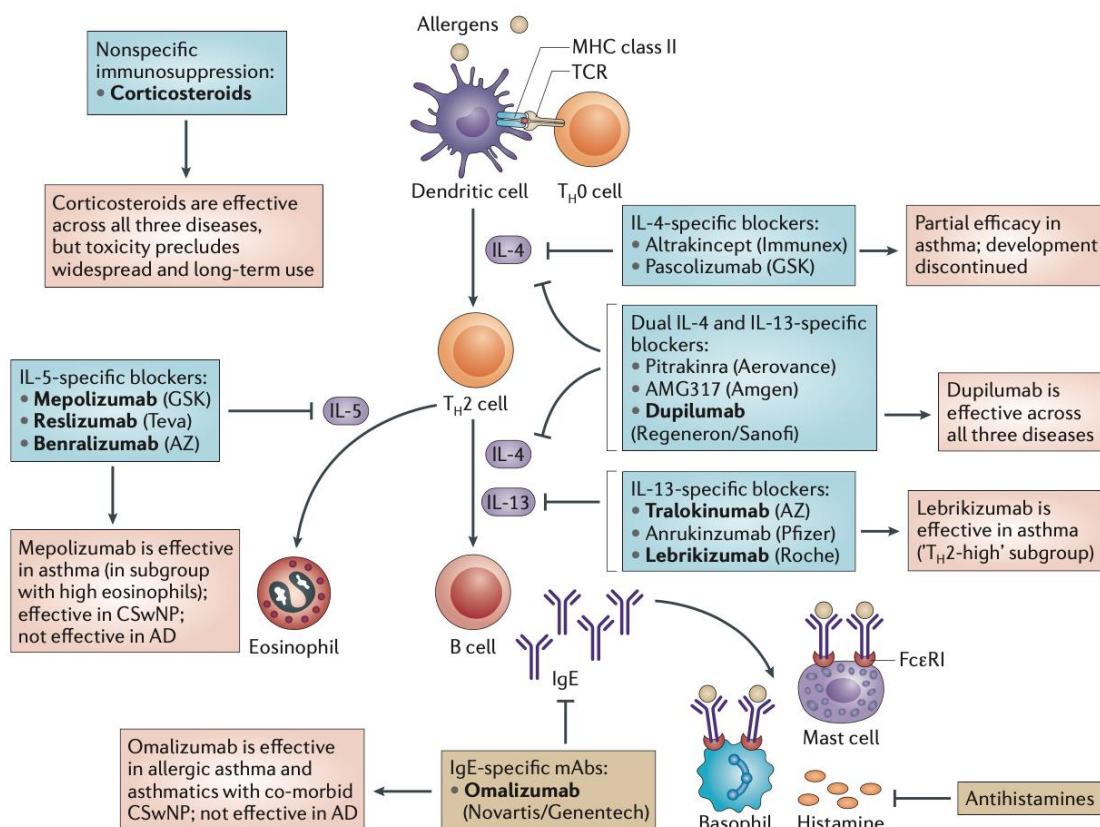
Une approche thérapeutique ciblant ces acteurs dans l'objectif de limiter les effets indésirables semble donc intéressante.

Deux stratégies se distinguent ensuite : celle qui consiste à cibler les acteurs distaux (IgE) de la cascade inflammatoire, et celle qui se concentre sur les agents plus proximaux (cytokines de type 2 et alarmines).

L'omalizumab (Xolair, Novartis/Genentech) a été développé dans ce sens. C'est un anticorps humanisé qui se fixe de manière spécifique aux IgE et empêche leur fixation sur les récepteurs. L'omalizumab a prouvé son efficacité dans le traitement de l'asthme, de l'urticaire chronique idiopathique et de la polypose naso-sinusienne mais pas dans la dermatite atopique.^{13 14 15} Ces résultats suggèrent que le ciblage des IgE, éléments d'aval de l'inflammation de type 2, n'est pas une cible efficace dans toutes les pathologies inflammatoires de type 2.

L'autre stratégie est de cibler les cytokines intervenant plus en amont dans la cascade inflammatoire type 2 afin d'être efficace dans un plus grand nombre de maladies médiées par l'inflammation de type 2. Les traitements ciblant les IL-4, IL-5 et IL-13 sont des pistes prometteuses dans la prise en charge de ces maladies. Les études *in vivo* ont permis ensuite de conforter ou non ces hypothèses (figure 3).

Figure 3 : Targeting key proximal drivers of the type-2 pathway versus end-product mediators



Les noms de médicaments en gras sont encore en développement ou approuvés, les noms de médicaments non en gras ont été abandonnés. AZ, AstraZeneca ; FcεRI, récepteur IgE à haute affinité ; GSK, GlaxoSmithKline ; TCR, récepteur des cellules T ; TH, T helper ; CSwNP, polypose naso-sinusienne

Cette figure 3 résume les différents effets cliniques obtenus dans l'asthme, la dermatite atopique (DA) et polypose naso-sinusienne (PNS) en bloquant différentes étapes de la voie de l'inflammation de type 2.

Source : [Gandhi NA and al, Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat Rev Drug Discov. 2016.]

Le mépolizumab, anticorps monoclonal anti-IL-5, a montré une efficacité dans deux maladies caractérisées par une hyperéosinophilie : l'asthme éosinophilique et la polypose naso-sinusienne, mais pas dans la dermatite atopique.¹⁶¹⁷

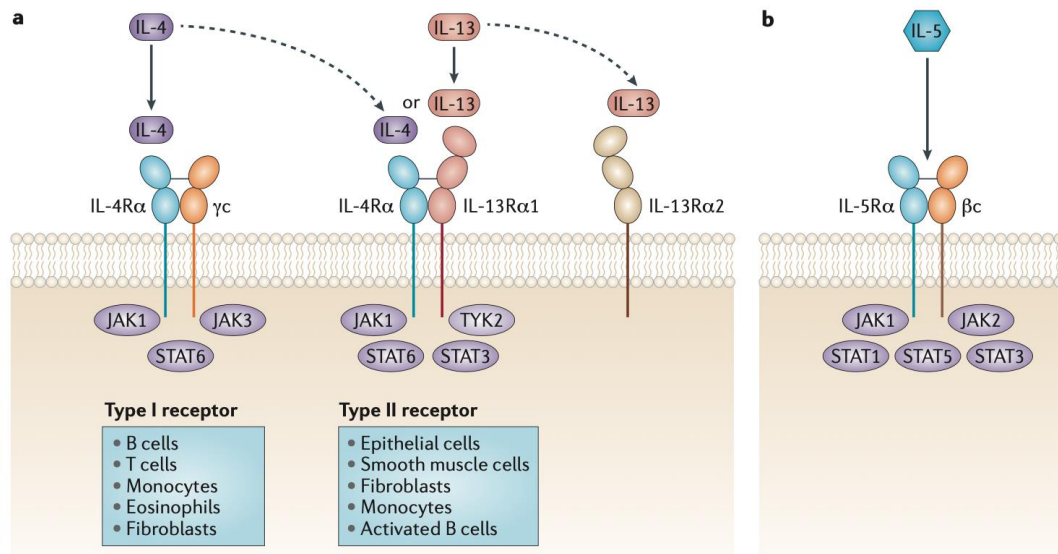
Le blocage de l'IL-13 avec le lebrikizumab a montré une efficacité dans l'asthme.¹⁸ Néanmoins, suite à des tentatives infructueuses de ciblage individuel de l'IL-4 et de l'IL-13 (**Figure 2**)¹⁹, le double blocage des cytokines IL-4 et IL-13 a représenté une approche novatrice pour moduler l'inflammation de type 2. Ces échecs ont été attribués à une activité sub-optimale dans la réduction des biomarqueurs de type 2, suggérant que les candidats sélectionnés ne bloquaient pas suffisamment les voies de l'IL-4 et de l'IL-13 chez l'homme.

1.1.3.4. Le dupilumab, un traitement prometteur par son action double sur l'IL-4 et l'IL-13

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4 (IL-4Rα). Cette spécificité explique que le dupilumab inhibe à la fois la signalisation de l'IL-4 via le récepteur hétérodimérique de type I (IL-4Rα/γc) mais aussi la signalisation à la fois de l'IL-4 et de l'IL-13 via le récepteur hétérodimérique de type II (IL-4Rα/IL-13Rα).

Les fonctions distinctes et de chevauchement de l'interleukine-4 (IL-4) et de l'IL-13 indiquées précédemment sont ainsi dues à la sous-unité commune de leur récepteur, la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4 (IL-4Rα). Le récepteur de type I, composé de l'IL-4Rα et de la chaîne γ du récepteur de cytokine (γc), se lie uniquement à l'IL-4. Le récepteur de type II, formé de l'IL-4Rα et de l'IL-13Rα1, est le récepteur primaire de l'IL-13 mais se lie également à l'IL-4. De plus, l'IL-13 se liera à un deuxième récepteur, IL-13Rα2, dont la fonction n'est pas claire, mais qui semble être un récepteur leurre (**Figure 4**).

Figure 4 : Les récepteurs des IL-4, IL-5 et IL-13.



Source : [Gandhi NA and al, Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat Rev Drug Discov. 2016.]

1.2 Indications thérapeutiques et études sous-jacentes

Actuellement, le dupilumab a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la DA, l'asthme, la PNS, le prurigo nodulaire et l'oesophagite à éosinophiles. Son utilisation dans l'urticaire chronique spontanée est en cours d'étude.

1.2.1 Dermatite atopique

La dermatite (ou eczéma) atopique est une dermatose inflammatoire chronique et fréquente, d'origine multifactorielle, souvent associée à d'autres maladies atopiques telles que l'asthme ou la rhinite allergique. La prévalence de la DA chez l'adulte n'est pas connue avec précision, elle toucherait environ 3,5 % de la population en France et entre 2 et 5 % en Europe. La DA de l'adulte se manifeste, dans sa forme chronique, par des lésions cutanées érythémateuses d'étendues et d'intensités variables caractérisées par des plaques d'eczéma rouges, épaisses, lichénifiées et une hyperpigmentation cutanée. Les lésions cutanées sont toujours associées à un prurit intense et parfois à des papules isolées de prurigo. L'évolution de la DA est caractérisée par une succession de poussées et de rémissions.

La sévérité de la DA est définie selon des scores cliniques composites validés évaluant des critères objectifs (intensité, étendue et localisation des lésions cutanées) et des critères subjectifs

(qualité du sommeil, prurit). Dans les formes modérées et sévères, la qualité de vie des patients est fortement altérée, principalement en raison du prurit, de troubles du sommeil, ainsi que du caractère stigmatisant des lésions cutanées qui ont un retentissement psychologique et socio-professionnel. L'impact de cette dermatose sur la qualité de vie des patients est important.^{20 21} Le dupilumab est indiqué dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique, et dans le traitement de la DA sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 11 ans qui nécessite un traitement systémique. Cette indication est fondée sur trois études pivots (SOLO 1, SOLO 2 et CHRONOS) qui ont étudié l'efficacité et la sécurité du dupilumab en monothérapie et en association avec des corticostéroïdes topiques.

1.2.2 Asthme

L'asthme est une maladie respiratoire inflammatoire, chronique, fréquente et hétérogène qui se caractérise par une hyperréactivité des voies respiratoires qui s'exprime par des épisodes récidivants de strictions bronchiques sibilantes, de dyspnée, d'oppression thoracique, de toux et d'expectoration.

Plusieurs phénotypes sont décrits dans l'asthme et des éléments cliniques ou biologiques permettent d'évoquer un asthme avec un phénotype de type 2, sans qu'il n'y ait de critère formel. Ainsi, un asthme ayant débuté dans l'enfance, une sensibilisation allergique mise en évidence par la clinique et/ou par les prick-tests, la présence d'IgE spécifiques, un taux élevé d'IgE ou une éosinophilie sanguine sont des éléments d'orientation. La fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) est un autre marqueur de l'inflammation de type 2. En pratique clinique, documenter des marqueurs de l'inflammation de type 2 permet d'identifier les patients éligibles aux biothérapies ciblant cette voie. Les mesures de l'éosinophilie sanguine, comme de la FeNO, doivent être répétées compte tenu de la grande variabilité de ces paramètres. En cas d'éosinophilie > 1500/ μ L, il convient d'éliminer le diagnostic de granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique.^{22 23}

Chez l'adulte et l'adolescent, le dupilumab est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une FeNO élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.

Il est aussi indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des CSI à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.

Ces indications sont basées sur trois études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles (DRI12544, QUEST et VENTURE) d'une durée de traitement de 24 à 52 semaines, qui incluaient un total de 2 888 patients (âgés de 12 ans ou plus). Les patients ont été inclus quel que soit leur taux d'éosinophiles sanguins ou d'autres biomarqueurs de l'inflammation de type 2 (p. ex., FeNO ou IgE) à l'inclusion puis analysés en sous-groupe pour étudier l'effet chez les patient présentant une inflammation de type 2 (définie dans les recommandations par une éosinophilie ≥ 150 cellules/ μ l et/ou FeNO ≥ 20 ppb).

1.2.3 Polypose naso-sinusienne (PNS)

La polypose naso-sinusienne est une forme particulière de rhinosinusite chronique caractérisée par le développement bilatéral et multifocal de tumeurs bénignes, les polypes, dans les cavités nasales et sinusiennes de la face. Contrairement aux PNS secondaires (mucoviscidose, dyskinesie ciliaire, pathologies dysimmunitaires), la PNS primitive est la rhinosinusite chronique la plus fréquente et elle débute à l'âge adulte. Dans environ 15% des cas, la PNS primitive s'intègre dans une maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine qui associe hypersensibilité à l'aspirine, asthme et PNS. Elle est également associée à un asthme dans 20 à 40% des cas.

La PNS est une maladie d'étiologie inconnue. Chez la majorité des patients, la PNS est associée à une réponse inflammatoire de type 2. Le développement des polypes et leur persistance résulte du caractère chronique de la réponse inflammatoire et du remodelage de la muqueuse naso-sinusienne qui en découle.

Dans les formes les plus sévères de la PNS, l'inflammation entraîne une obstruction des sinus et des cavités nasales par les polypes. Cette obstruction permanente peut être complète et empêcher la respiration nasale. Elle est responsable d'une rhinorrhée continue, d'algies faciales périorbitaires ou frontales et d'un risque de surinfection. Les symptômes considérés comme ayant l'impact le plus important sur la qualité de vie sont la congestion/obstruction nasale et la perte de l'odorat. La congestion nasale peut notamment avoir une conséquence sur le sommeil, l'audition et la perte de l'odorat.²⁴

Le dupilumab est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie.

Cette indication est basée sur deux études randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentriques et contrôlées contre placebo (SINUS-24 et SINUS 52) chez 724 patients âgés de 18 ans et plus avec un traitement de fond par des corticostéroïdes administré par voie nasale. Ces études ont inclus des patients présentant une polypose naso-sinusienne sévère malgré une chirurgie naso-sinusienne ou un traitement préalable, ou des patients non éligibles à un traitement par des corticostéroïdes systémiques au cours des 2 dernières années.

1.2.4 Prurigo nodulaire

Le prurigo nodulaire (PN) se caractérise par un prurit sévère qui entraîne un frottement et un grattage répétitifs, prolongés et souvent incontrôlables, aboutissant à des nodules hyperkératosiques sur la peau. Les lésions peuvent être groupées, leur nombre pouvant varier d'une lésion à des centaines. Diverses comorbidités associées au PN ont été identifiées dans des séries de cas et des études épidémiologiques, notamment des maladies psychiques, l'obésité, des pathologies endocriniennes/métaboliques, des pathologies auto-immunes/auto-inflammatoires, des troubles cardiovasculaires, des troubles rénaux, le VIH, des tumeurs malignes et l'atopie. La maladie, dont le prurit intense et constant est la manifestation centrale, associé à des sensations de brûlures, de piqûres et de douleurs constantes au niveau des zones affectées, altère de façon importante le sommeil et la qualité de vie avec un fort impact physique, fonctionnel, psychologique ou psychiatrique (tels que dépression, anxiété chronique), et peut conduire à de l'absentéisme au travail et des comportements obsessionnels compulsifs. Les données sur l'épidémiologie du PN sont limitées. En France, la seule donnée disponible est une prévalence de 0,008 % dans une population française monocentrique hospitalière.²⁵

Le dupilumab est indiqué dans le traitement du PN modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. C'est le premier traitement disposant de l'AMM dans le traitement du PN. Cette indication est basée sur deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, multicentriques et en groupes parallèles de 24 semaines (études PRIME et PRIME2) chez 311 patients âgés de 18 ans et plus atteints de PN modéré à sévère.

1.2.5 Œsophagite à éosinophiles

L'œsophagite à éosinophiles (OeE) est une maladie chronique inflammatoire de l'œsophage d'origine immuno-allergique avec infiltration de la muqueuse œsophagienne par des polynucléaires éosinophiles. La prévalence est estimée entre 10 et 56 cas pour 100 000 ; son incidence annuelle, en augmentation, entre 6 et 13 cas pour 100 000 personnes. Cependant, elle est probablement sous-diagnostiquée et son incidence et sa prévalence sont en augmentation. L'OeE peut survenir à tout âge, mais concerne préférentiellement les enfants et les jeunes adultes, avec une prédominance masculine. La majorité des patients (75% des cas) ont des antécédents allergiques (allergie alimentaire, asthme, eczéma atopique notamment).

L'OeE est une maladie chronique d'évolution très lentement progressive sans retentissement sur l'espérance de vie. Elle n'engage pas le pronostic vital mais a un impact sur la qualité de vie des patients et peut entraîner des complications à long terme : fibrose œsophagienne, impaction alimentaire, nécessité de dilatation œsophagienne instrumentale pouvant conduire à des hospitalisations itératives, retard de croissance chez l'enfant. ²⁶

Le dupilumab est indiqué dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels.

Cette indication est basée sur l'étude TREET qui consistait en deux études de 24 semaines de traitement, randomisées séparément, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentriques et contrôlées par placebo.

1.3 Effets indésirables rapportés lors des études de phase 3

1.3.1 Profil de sécurité générale

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits dans la DA, l'asthme et la PNS sont les réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur et gonflement), les conjonctivites, les arthralgies, l'herpès buccal et l'hyperéosinophilie. Plus rarement, des cas de maladies sériques, réaction anaphylactique ou kératite ulcérationnelle, ont été rapportés.

1.3.2 Données de tolérance du dupilumab issues des essais randomisés

Les données de sécurité d'emploi du dupilumab présentées dans le **Tableau 1** proviennent principalement de 12 essais randomisés, contrôlés contre placebo, incluant des patients présentant une DA, des patients asthmatiques, et des patients présentant une PNS. Ces études, qui incluaient 4 206 patients recevant du dupilumab et 2 326 patients recevant le placebo pendant la phase contrôlée, sont représentatives du profil de sécurité d'emploi global du dupilumab.

Le **Tableau 1** présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques et/ou le suivi depuis la commercialisation, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 1 : Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Conjonctivite* Herpès buccal*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Hyperéosinophilie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Angioœdème [#]
	Rare	Réaction anaphylactique Maladie sérique Réaction de type maladie sérique
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite allergique*
	Peu fréquent	Kératite* [#] Blépharite* [†] Prurit oculaire* [†] Sécheresse oculaire* [†]
	Rare	Kératite ulcéralive* ^{†#}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash cutané du visage [#]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgie [#]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur, gonflement et ecchymose)

* les affections oculaires et l'herpès buccal ont été rapportés de façon prédominante au cours des études conduites dans la dermatite atopique.

† dans les études conduites dans la dermatite atopique, la survenue de prurit oculaire, de blépharite et de sécheresse oculaire était fréquente et la survenue de kératite ulcéralive était peu fréquente.

issu de déclarations depuis la commercialisation.

Dans l'étude TRAVERSE, étude d'extension à long-terme réalisée dans la prise en charge de l'asthme, a été étudié l'évolution de l'éosinophilie sanguine périphérique fréquemment rapportée sous dupilumab. Bien que celle-ci soit le plus souvent transitoire, la pratique clinique a

montré que l'éosinophilie sanguine chez les patients après administration de dupilumab ne diminuait pas toujours uniformément après une augmentation transitoire²⁷. L'analyse post-hoc des études menées dans l'asthme, la DA, la PNS et l'œsophagite à éosinophiles rapporte que dans les études menées pour la commercialisation du dupilumab, la proportion de l'hyperéosinophilie était plus importante dans les groupes traités par dupilumab par rapport aux groupes placebo (0 à 4,1% des patients ont présenté une hyperéosinophilie dans les groupes traités par dupilumab versus 0 à 1,5% dans les groupes placebo). Dans cette étude, seuls les patients traités pour une oesophagite à éosinophiles n'ont pas présenté d'hyperéosinophilie. A noter que dans les études de phases III menées dans le PN, l'hyperéosinophilie n'a pas été décrite²⁸.

L'hyperéosinophilie attribuée au dupilumab s'explique probablement par le mécanisme d'action du dupilumab qui diminue la migration des éosinophiles vers les tissus via l'inhibition des IL-4 et 13, sans inhiber l'augmentation de production médullaire ni leur mobilisation sanguine qui sont contrôlés par l'IL-5. L'absence d'hyperéosinophilie décrite dans les études menées dans l'œsophagite à éosinophiles s'explique peut-être par l'effectif réduit (47 patients) qui diminué la possibilité de la mettre en évidence et dans le prurigo nodulaire, les taux d'éosinophiles n'ont pas été analysés et ne sont pas encore décrits dans la littérature. Une explication physiopathologique sous-jacente à ces différences de survenue d'hyperéosinophilie sous dupilumab suivant les indications thérapeutiques est donc difficile à élaborer, n'étant pas sûrs que cette différence soit réelle.

Bien que l'étude TRAVERSE mentionne explicitement qu'aucun cas de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) n'ait été rapporté au cours de l'étude, l'analyse post-hoc des données décrit trois cas de GEPA développés autour de 6 mois de traitement par dupilumab dans les études menées dans l'asthme (QUEST et DRI). Il n'a pas été décrit d'autre cas de maladie systémique dans les autres études de phase III réalisées pour le développement du dupilumab et l'obtention de ses différentes AMM.^{29 30}

1.3.3 Revue de la littérature sur les cas de maladies inflammatoires systémiques survenues sous traitement par dupilumab

Comme indiqué précédemment, trois cas de GEPA ont été rapportés dans les études de phase 3 réalisées pour le développement du dupilumab. L'étude dont le suivi était le plus long était l'étude d'extension à long terme TRAVERSE pour l'asthme où la durée de suivi était de 96 semaines de traitement suivi de 12 semaines supplémentaires.

L'étude de la littérature permet de compléter les résultats de la phase 3. En effet, au moins quatre cas de GEPA développés sous dupilumab sont rapportés dans la littérature.^{31 32 33 34}

Un article publié en septembre 2023, qui a étudié le risque de développer une GEPA sous dupilumab en fonction du taux sanguin d'éosinophile, décrit une augmentation du risque de GEPA si l'éosinophilie est $>1500/\text{mm}^3$ à trois mois. Trois cas de survenue de lupus (deux systémiques, un cutané discoïde) sous dupilumab ont été rapportés^{35 36 37}, ainsi qu'un cas de sarcoïdose neurologique³⁸. Plusieurs revues de la littérature rapportent une association significative entre le développement d'arthrites inflammatoires et le traitement par dupilumab.^{39 40}

Aucun cas d'ACG ni maladie auto-immune systémique sous dupilumab n'a été rapporté jusqu'à présent. L'AMM étant encore récente, il est possible que la littérature sur le dupilumab s'étoffe dans les années à venir.

Par la suite, dans le cadre de notre exercice médical, nous avons observé plusieurs cas de maladies inflammatoires systémiques développées sous traitement par dupilumab, motivant la réalisation de ce travail. L'objectif du travail qui va suivre est de mieux caractériser cette hypothèse.

2- Matériel et méthodes

Nous avons conduit une étude en deux parties successives :

- Un appel à observations rétrospectif multicentrique auprès du réseau du Groupe Français d'Etude des Vascularites,
- Une étude de la base de données de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé, Vigibase.

Les critères d'inclusion dans l'étude rétrospective observationnelle étaient les suivants : 1) patient traité par dupilumab pour une indication relevant de l'AMM ; et 2) présentant une maladie inflammatoire systémique apparue *de novo* ou ayant rechuté au cours du traitement par dupilumab.

Dans un deuxième temps, afin de confirmer ou non certains signaux de pharmacovigilance révélés par l'appel à observations, nous avons effectué une étude de pharmacovigilance à l'aide de la base de données Vigibase en collaboration avec le Dr Laurent Chouchana (Centre Régional de Pharmacovigilance, Hôpital Cochin). Vigibase est la base de données mondiale de l'OMS (<https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>) qui comporte plus de 5 millions de notifications de réactions indésirables présumées, soumises par plus de 130 pays depuis 1968. Les critères appliqués afin de récupérer les données étaient les patients de tous âges, traités par dupilumab, ayant fait l'objet d'une déclaration d'effet indésirable sous dupilumab, à partir de son année de mise sur le marché (2018) jusqu'au 27/11/2023 (date d'extraction des données). Vigibase est une base de données performante pour la détection de signaux de sécurité par ses analyses de disproportionnalité.^{41 42} Cette approche est semblable à une étude cas-témoin imbriquée dans une large cohorte⁴³ et indique si un effet indésirable est rapporté de manière significativement différente pour un traitement spécifique en comparaison des autres médicaments.

Analyse des données

Pour l'appel à observations, les données ont été étudiées en réalisant des classifications, médianes, pourcentages et intervalles interquartiles (EIQ).

Concernant l'analyse de Vigibase, celle-ci étant une base de données performante pour la détection de signaux de sécurité par ses analyses de disproportionnalité, nous avons étudié l'association entre un effet indésirable (ici une maladie inflammatoire) et un médicament spécifique (ici le dupilumab) en utilisant le Rapport de Cotes de Signalement ou Reporting Odds Ratio (ROR), et son intervalle de confiance à 95%, ce qui correspond au rapport de cote entre les patients traités et les non traités. Un intervalle de confiance > 1 est considéré comme significatif, comme pour l'interprétation des odds ratio (OR), et indique un signal de sécurité potentiel. Nous avons ainsi étudié les ROR des différentes pathologies suspectées en considérant comme un signal de pharmacovigilance celles dont le ROR était supérieur à 1.

3- Résultats

3.1 Caractéristiques des patients

Dans le cadre de l'appel à observations, nous avons recueilli les données de 20 patients avec maladies inflammatoires systémiques sous dupilumab. L'âge médian était de 62,5 ans (écart interquartile 53-70,75), 40% des patients étaient des hommes et 60% des femmes.

Les indications de traitement par dupilumab étaient un asthme isolé dans 6 cas (30%), un asthme associé à une PNS dans 6 cas (30%), une PNS isolée dans 3 cas (15%), une DA dans 2 cas (10%), et un asthme associé à une PNS et un PN, une vascularite urticarienne et une dermatose des mains et pieds dans 1 cas chacun (5%).

Sous traitement par dupilumab, les pathologies inflammatoires systémiques apparues étaient par ordre décroissant : la GEPA (n=7), l'artérite à cellules géantes (n=5), une granulomatose autre que la GEPA (n=2, une cutanée et une sarcoïdose), des polyarthrites inclassées (n=2), un rhumatisme psoriasique (n=1), une maladie d'Addison (n=1), un purpura thrombopénique immunologique (n=1) et une vascularite à éosinophiles (n=1).

Dans les cas décrits, un seul cas sur les 20 était une rechute de maladie systémique (patient ayant une GEPA), les autres cas étant des maladies nouvellement diagnostiquées.

Le délai de survenue de la maladie après le début de traitement par dupilumab était de 5,5 mois en médiane (EIQ 3-23,25).

La médiane de l'éosinophilie sanguine au moment du diagnostic de maladies inflammatoires systémiques était de 1680/mm³ (EIQ 1150-1650), la donnée ayant été renseignée pour 17 patients sur les 20 (85%).

Le **tableau 2** récapitule les données démographiques des patients inclus.

3.2 Analyse descriptive détaillée des GEPA et ACG survenues sous dupilumab

Le **tableau 3** résume les caractéristiques des patients ayant développé une GEPA ou une ACG sous dupilumab, principales maladies inflammatoires systémiques observées dans notre étude. Les caractéristiques des patients, leur présentation clinique, biologique et radiologique semblaient conforme aux présentations habituelles de ces différentes pathologies.

Le cas de neuropathie rapporté dans une des GEPA était une polyneuropathie sensitivo-motrice et aucune atteinte cardiaque n'a été décrite parmi les 7 cas de GEPA.

Tableau 2 : données démographiques des patients issus de l'appel à observations

Caractéristiques démographiques	Patients (n=20)
Femme, n (%)	12 (60)
Age au diagnostic, médiane (EIQ)	62,5 (53-70,75)
Indication du dupilumab	
Asthme, n (%)	6 (30)
Asthme et PNS, n (%)	6 (30)
PNS, n (%)	3 (15)
Dermatite atopique, n (%)	2 (10)
Asthme et PNS et PN, n (%)	1 (5)
Vascularite urticarienne, n (%)	1 (5)
Dermatose des mains et pieds, n (%)	1 (5)
Pathologie inflammatoire sous dupilumab	
GEPA, n (%)	7 (35)
ACG, n (%)	5 (25)
Polyarthrite inclassée, n (%)	2 (10)
Vascularite à éosinophile, n (%)	1 (5)
Granulomatose cutanée, n (%)	1 (5)
Sarcoïdose, n (%)	1 (5)
Rhumatisme psoriasique, n (%)	1 (5)
PTI, n (%)	1 (5)
Maladie Addison, n (%)	1 (5)
n rechute vs n de novo	1 vs 19
Délais en mois de survenue après début dupilumab (EIQ)	5,5 (3-23,25).
Moyenne éosinophilie au diagnostic/mm ³ (EIQ)	1600 (1140-1700)
Arrêt du dupilumab, n (%)	17 (85)
Prise en charge thérapeutique	
Corticothérapie seule, n (%)	13 (65)
Corticothérapie associée à un autre traitement, n (%)	5+/-1 (25)
Rituximab, n	2
Mepolizumab, n	2+/-1
Benralizumab, n	1
Methotrexate, n	1
Autre (hydrocortisone et résolution spontanée), n (%)	2 (10)
Durée moyenne rapportée de suivi post diagnostic, en mois (EIQ)	8 (2,25-18)
Evolution favorable pendant la durée de suivi rapportée	
oui, n (%)	15 (75)
non, n (%)	4 (20)
non rapporté, n (%)	1 (5)

Tableau 3 : caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des GEPA et ACG développées sous dupilumab dans notre appel à observations

Valeurs	GEPA	ACG
Nombre	7	5
Femmes (%)	3 (43)	1 (20)
Indication du dupilumab		
Asthme, n (%)	3 (43)	1 (20)
Asthme et PNS, n (%)	3 (43)	0
PNS, n (%)	1 (14)	2 (40)
Dermatite atopique, n (%)	0	1 (20)
Vascularite urticarienne, n (%)	0	1 (20)
Manifestations cliniques		
Signes généraux, n (%)	4 (57)	2 (40)
Symptômes ORL, n (%)	3 (43)	0
Symptômes pulmonaires, n (%)	4 (57)	0
AIT, n (%)	1 (14)	0
Céphalées, n (%)	2 (29)	3 (60)
Amaurose, n (%)	0	2 (40)
Claudication mâchoire, n (%)	0	4 (80)
Hyperesthésie du cuir chevelu, n (%)	0	2 (40)
Arthralgies, n (%)	1 (14)	1 (20)
Neuropathie, n (%)	1 (14)	0
Moyenne éosinophilie au diagnostic/mm ³	1470	2593
ANCA positifs (MPO), n (%)	3 (43)	0
CRP moyenne en mg/L	NR	91
Examens complémentaires en faveur du diagnostic		
Histologie (BAT ou biopsie)	1 (14)	4 (80)
TEP	-	2 (40)
Scanner thoracique (infiltrat pulmonaire)	3 (43%)	NR
Scanner des sinus (sinusite)	2 (29%)	
Arrêt dupilumab, n (%)	7 (100)	5 (100)
Prise en charge thérapeutique		
Corticothérapie seule, n (%)	3 (43)	5 (100)
Corticothérapie associée à un autre traitement, n (%)	4 (57)	0
Rituximab, n	2	
Mepolizumab, n	2	
Durée moyenne rapportée de suivi post diagnostic, en mois	11.8	8
Evolution favorable pendant la durée de suivi rapportée		
oui, n (%)	4 (57)	5 (100)
non, n (%)	2 (29)	0
non rapporté, n (%)	1 (14)	0

3.3 Prise en charge des maladies inflammatoires systémiques survenues sous dupilumab

Dans les cas issus de l'appel à observations, la survenue de maladies inflammatoires a conduit à l'arrêt du dupilumab dans 17/20 cas (85%).

Les trois maladies pour lesquelles le dupilumab n'a pas été arrêté sont une sarcoïdose pulmonaire, hépatique et osseuse avec une amélioration spontanée sans introduction de traitement ni suspension du dupilumab, un rhumatisme psoriasique traité par prednisone et une polyarthrite inclassée traitée par méthotrexate et prednisone à 5 mg/jour. Dans les deux derniers cas, l'évolution de la pathologie n'a pas été favorable à 18 et 24 mois.

Une corticothérapie orale seule a été introduite dans 13/20 cas (65%), et dans 5 cas la prise en charge a reposé sur une corticothérapie associée à un autre immunosuppresseur ou immunomodulateur (rituximab dans 2 cas, pour une GEPA et un PTI ; mepolizumab dans 2 cas de GEPA, benralizumab dans le cas de vascularite à éosinophiles et méthotrexate dans un cas de polyarthrite inclassée).

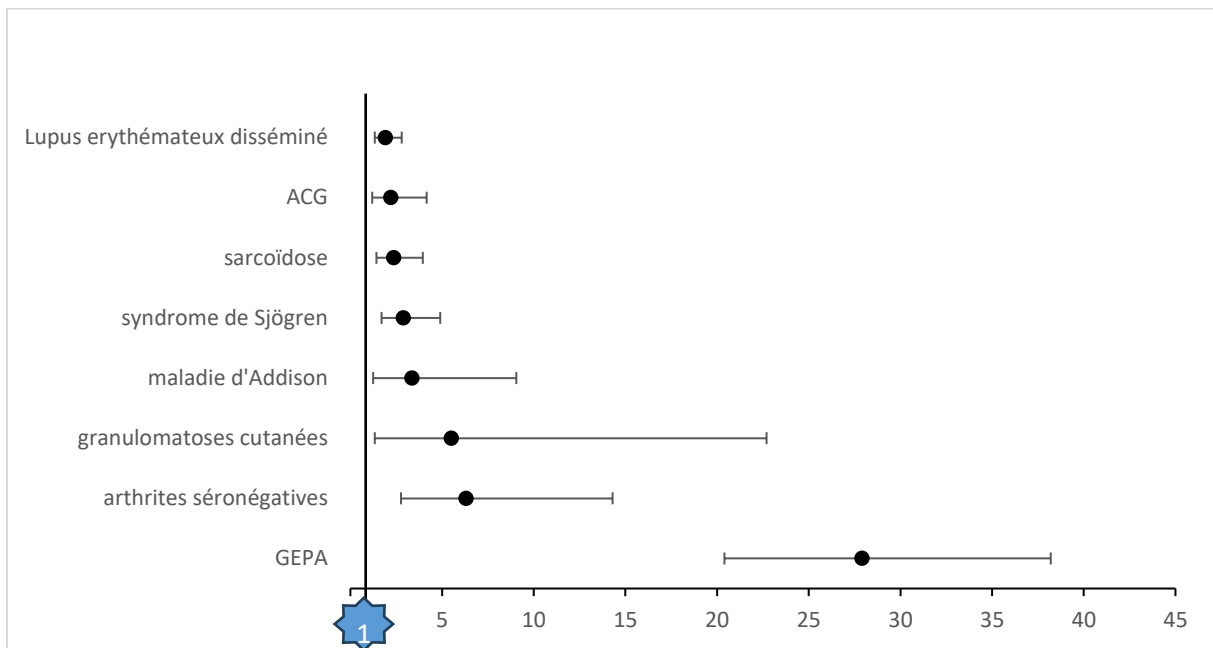
Après un suivi moyen de 8 mois (EIQ 2,25-18), aucun patient n'est décédé et l'évolution a été marquée par un contrôle de la pathologie inflammatoire dans 15 cas (75%), une pathologie active non contrôlée dans 4 cas (20%) et l'évolution n'était pas rapportée dans 1 cas (5%).

3.4 Résultats de l'analyse de Vigibase

Dans la base de données Vigibase, entre janvier 2018 et novembre 2023, 106 699 événements indésirables ont été rapportés sous dupilumab.

Parmi les maladies inflammatoires systémiques répertoriées dans la base de pharmacovigilance Vigibase, nous avons retrouvé un signal de pharmacovigilance pour les pathologies suivantes (par ordre décroissant) : la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ROR 27,9 ; IC95% 20,4-38,2), les arthrites séronégatives (ROR 6,30 ; IC95% 2,76-14,3), les granulomatoses cutanées (ROR 5,49 ; IC95% 1,33-22,7), la maladie d'Addison (ROR 3,35 ; IC95% 1,24-9,05), le syndrome de Sjögren (ROR 2,88 ; IC95% 1,70-4,9), la sarcoïdose (ROR 2,36 ; IC 95% 1,42-3,95), l'artérite à cellules géantes (ROR 2,2 ; IC95% 1,19-4,16) et le lupus érythémateux disséminé (ROR 1,9 ; IC95% 1,33-2,8) (**figure 5**).

Figure 5 : forest plot des ROR des maladies inflammatoires survenant sous dupilumab



4-Conclusion et perspectives

4.1 Place de notre étude dans la littérature

Notre étude est la seule, à notre connaissance, à avoir étudié les cas de maladies inflammatoires systémiques survenues sous dupilumab en confrontant des cas cliniques rapportés par l'appel à observations aux données de la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS, Vigibase, ce qui permet d'allier la sensibilité de la base de données à une description précise de la survenue de ces pathologies fournies par l'appel à observations.

Les éléments qui ressortent de cette étude sont que le dupilumab semble être associé à la survenue *de novo* essentiellement ou à la rechute de maladies inflammatoires systémiques. Il s'agit essentiellement de la GEPA, d'arthrites séronégatives, de granulomatoses cutanées, de la sarcoïdose, de l'ACG, de la maladie d'Addison, du syndrome de Sjögren, ou du lupus érythémateux disséminé.

Ces résultats sont en adéquation avec le peu de cas rapportés dans la littérature. Les cas de GEPA et d'ACG développés sous dupilumab semblent avoir une présentation clinique, biologique et radiologique similaire aux pathologies sans facteur déclenchant médicamenteux.

Dans notre appel à observations, les cas de maladies inflammatoires systémiques sont survenus en médiane à 5,5 mois du début du dupilumab avec un taux médian d'éosinophiles au diagnostic de 1680/mm³. Ces données sont concordantes avec la littérature, qui avait décrit qu'un taux d'éosinophiles >1500/mm³ à trois mois de l'introduction du dupilumab était à risque accru de développer une GEPA. En revanche, dans les études de phase 3, à 5 mois de l'introduction du dupilumab, le taux d'éosinophiles moyen était semblable à celui à l'inclusion.

Il semble donc y avoir une association entre le taux d'éosinophiles et le risque de développer une maladie inflammatoire systémique, qu'elle soit éosinophilique ou non.

4.2 Hypothèses physiopathologiques

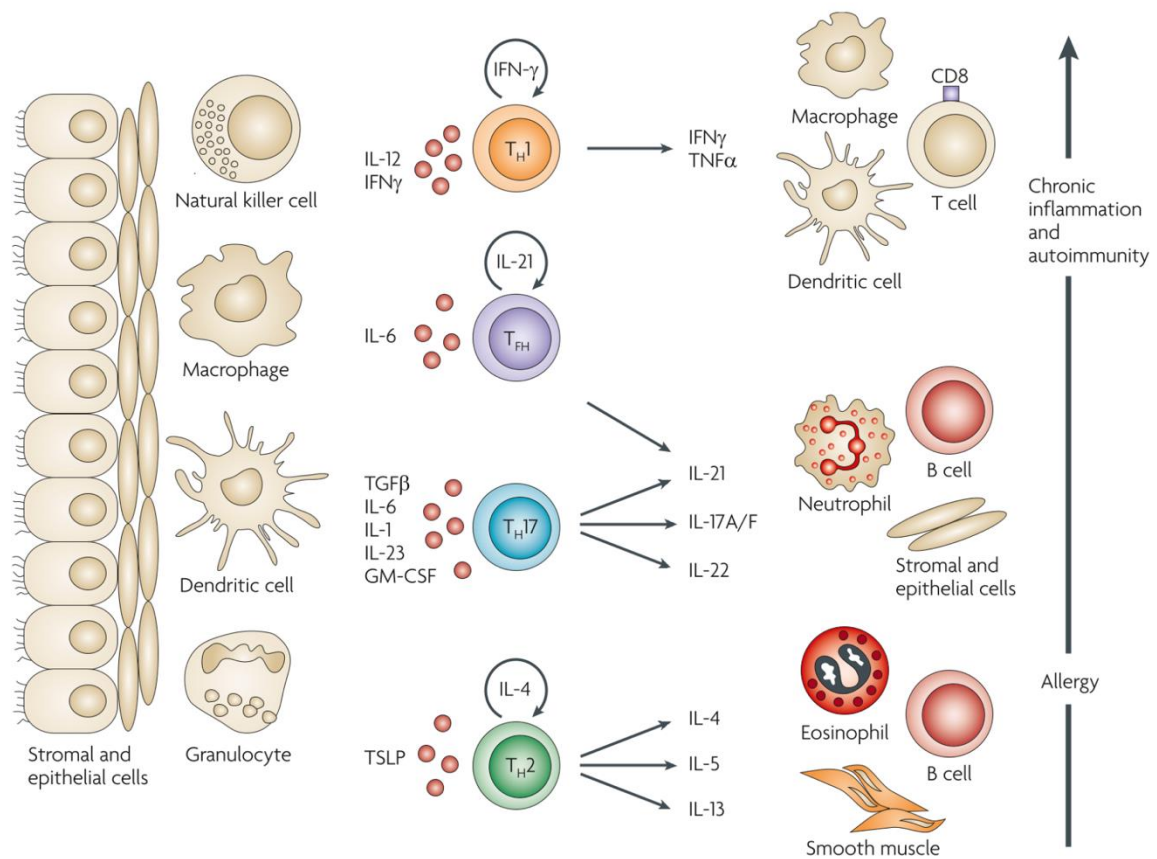
Une explication physiopathologique à la survenue de ces maladies inflammatoires systémiques pourrait résider dans le mode d'action ciblant l'IL-4 et l'IL-13 du dupilumab.

En effet, par ce mécanisme d'action, le dupilumab peut majorer le risque de pathologies médiées par les éosinophiles de deux façons principalement : d'une part, il peut s'associer à une circulation accrue d'éosinophiles puisqu'il n'inhibe pas la voie de l'IL-5 et ne supprime donc

pas la stimulation médullaire de la synthèse des éosinophiles, et d'autre part, il inhibe la migration tissulaire des éosinophiles, les bloquant ainsi dans la circulation sanguine.

Aussi, on peut évoquer l'hypothèse qu'en diminuant l'inflammation de type 2 médiée par les TH2, la réponse lymphocytaire T se polarise ainsi vers d'autres voies inflammatoires comme les réponses TH1 et TH17 (Figure 6).

Figure 6 : Principales cytokines et polarisation des LTH suivant les voies inflammatoires



Source : Averting inflammation by targeting the cytokine environment, Kopf M et al, Nature Reviews in Drug Discovery 2010

L'étude des cas rapportés dans la littérature de maladies inflammatoires développées sous dupilumab et l'analyse des ROR respectifs via Vigibase conforte cette hypothèse et permet de constater que les maladies caractérisées par une polarisation TH1 mais aussi TH17 ont un ROR augmenté sous dupilumab.

Concernant la voie TH17, il s'agit des arthrites, connues comme étant médiées par l'IL-17⁴⁴, du psoriasis et de l'ACG. Les ROR respectifs calculés via Vigibase sont 2,4 (IC 95% 2,1-2,8), 1,97 (IC 95% 1,77-2,19) et 2,22 (IC 95% 1,19-4,16).

Concernant la voie TH1, on a montré que la sarcoïdose semblait associer à risque accru de se développer sous dupilumab (ROR 2,36 ; IC95% 1,42-3,95).

Enfin, certaines pathologies font intervenir des mécanismes plus complexes avec l'implication de plusieurs voies inflammatoires (TH1, 2 et 17), comme certaines maladies auto-immunes.⁴⁵

⁴⁶ Un sur-risque a été retrouvé sous dupilumab pour le syndrome de Sjögren (ROR 2,88 ; IC95% 1,70-4,9) et pour le lupus érythémateux disséminé (ROR 1,9 ; IC95% 1,33-2,8).

En revanche, certaines maladies impliquant les voies TH1 et/ou TH2 n'ont pas de ROR significatif via l'analyse de Vigibase, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (ROR 0,5 ; IC95% 0,2-1,5), dont la maladie de Crohn (ROR 0,6 ; IC95% 0,5-0,9), la sclérose en plaque (ROR 0,5 ; IC95% 0,4-0,9) et le diabète de type 1 (ROR 0,6 ; IC 95% 0,3-1,1).

Des signaux de pharmacovigilance semblent donc indiquer que l'utilisation du dupilumab bloquant la voie de l'inflammation médiée par les TH2 pourrait « dévier » le système immunitaire vers les autres voies inflammatoires médiées par les TH1 et TH17 et induire ainsi certaines pathologies associées à ces voies moléculaires mais ce signal n'est pas retrouvé pour toutes les pathologies, par manque de sensibilité, de puissance, ou parce qu'il existe une autre explication inconnue à ce jour.

4.3 Proposition de conduite à tenir en cas de maladies inflammatoires sous dupilumab

L'appel à observations a permis, par l'analyse de chaque cas individuellement, de proposer une conduite à tenir dans les cas où le dupilumab est suspecté comme étant imputable dans la genèse d'une pathologie.

La démarche diagnostique est la même que celle d'un patient non traité par dupilumab. La présentation clinique, biologique et radiologique des GEPA et ACG, par exemple, était conforme à leurs caractéristiques habituelles.

Le taux d'éosinophilie sanguin sous dupilumab semble être en revanche à surveiller avec une vigilance particulière à partir de trois mois de traitement où un taux $>1500/\text{mm}^3$ doit faire l'objet d'une surveillance particulière.

Une fois la maladie inflammatoire déclenchée sous dupilumab, l'arrêt du dupilumab semble important pour enrayer la maladie potentiellement provoquée et un traitement par corticothérapie systémique éventuellement associée à un autre immunosuppresseur ou immunomodulateur

semble préconisé. C'est la solution qui a été adoptée dans la majorité des cas de notre appel à observations, et cela a permis de contrôler la maladie la plupart du temps.

4.4 Forces et limites de l'étude

La force de cette étude est l'association d'un appel à observations à une analyse de pharmacovigilance. En effet, l'appel à observations d'une part et l'analyse de Vigibase d'autre part ont permis d'apporter dans les deux cas des informations utiles pour la pratique médicale.

Vigibase par son effectif important a permis d'augmenter la sensibilité de l'étude et a permis de relever des signaux de sécurité. Par ailleurs, l'appel à observations a permis, par l'analyse de chaque cas individuellement, de générer une recommandation de conduite à tenir dans les cas où le dupilumab est suspecté comme étant imputable dans la genèse d'une pathologie.

Certaines limites demeurent avec l'importance de garder en mémoire que, dans les résultats publiés, les maladies présentées comme étant à risque de survenir ou rechuter sous dupilumab, sont des signaux de sécurité et qu'aucun lien de causalité ne peut être affirmé.

Il s'agit en effet d'une étude descriptive (risque de biais de sélection et de confusion), de sensibilité limitée par le fait de la modalité de recueil des effets indésirables (volontariat). La preuve de la causalité ne pourrait se faire que par la réalisation d'une étude contrôlée randomisée en double-aveugle qui comparerait deux groupes semblables en tout, excepté l'utilisation du dupilumab. Cette étude n'étant pas disponible, notre étude permet d'apporter des réponses à des interrogations sur l'imputabilité du dupilumab dans la survenue de certaines pathologies et une conduite à tenir raisonnable.

Demeurent inconnus encore l'évolution de ces pathologies développées sous dupilumab et les sujets potentiellement à risque de les développer. Une poursuite de la surveillance et de la déclaration des cas à la pharmacovigilance permettra de répondre ultérieurement à ces interrogations.

4.5 Conclusion

Le dupilumab semble être associé à la survenue *de novo* ou la rechute de maladies inflammatoires systémiques. Il s'agit essentiellement de la GEPA, d'arthrites séronégatives, de granulomatoses cutanées, de la sarcoïdose, de l'ACG, de la maladie d'Addison, du syndrome de Sjögren, ou du lupus érythémateux disséminé.

Ceci pourrait s'expliquer sur le plan physiopathologique par le fait que le dupilumab, en ciblant les médiateurs principaux de l'immunité de type 2, module l'immunité et pourrait induire des maladies inflammatoires impliquant les autres voies moléculaires TH1 et/ou TH17.

A noter que la question de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite induite par le dupilumab est plus compliquée, compte tenu de l'effet d'épargne cortisonique possible du dupilumab et de rechutes de GEPA liées principalement à cette épargne, la corticothérapie étant le traitement de référence de la GEPA.

-
- ¹ Akdis, C. A. et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy* **75**, 1582–1605 (2020).
- ² Kolkhir P, Akdis CA, Akdis M, Bachert C, Bieber T, Canonica GW, Guttman-Yassky E, Metz M, Mullol J, Palomares O, Renz H, Ständer S, Zuberbier T, Maurer M. Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs. *Nat Rev Drug Discov.* 2023 Sep;22(9):743-767. doi: 10.1038/s41573-023-00750-1. Epub 2023 Aug 1. PMID: 37528191.
- ³ Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Jan;15(1):35-50. doi: 10.1038/nrd4624. Epub 2015 Oct 16. PMID: 26471366.
- ⁴ Noben-Trauth, N. et al. An interleukin 4 (IL-4)- independent pathway for CD4+ T cell IL-4 production is revealed in IL-4 receptor-deficient mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **94**, 10838–10843 (1997) ;
-Swain, S. L., Weinberg, A. D., English, M. & Huston, G. IL-4 directs the development of Th2-like helper effectors. *J. Immunol.* **145**, 3796–3806 (1990).
- ⁵⁵ Kouro, T. & Takatsu, K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *Int. Immunol.* **21**, 1303–1309 (2009).
- ⁶ Hershey, G. K. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J. Allergy Clin. Immunol.* **111**, 677–690 (2003).
- ⁷ Ogata, H. et al. Regulation of interleukin-13 receptor constituents on mature human B lymphocytes. *J. Biol. Chem.* **273**, 9864–9871 (1998).
- ⁸ Walter, D. M. et al. Critical role for IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *J. Immunol.* **167**, 4668–4675 (2001).
- ⁹ Akdis, C. A. et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy* **75**, 1582–1605 (2020).
- ¹⁰ Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Jan;15(1):35-50. doi: 10.1038/nrd4624. Epub 2015 Oct 16. PMID: 26471366.
- ¹¹ Zeidler C, Ständer S. The pathogenesis of Prurigo nodularis--'Super-Itch' in exploration. *Eur J Pain.* 2016 Jan;20(1):37-40. doi: 10.1002/ejp.767. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26416433.
- ¹² -Kolkhir P, Akdis CA, Akdis M, Bachert C, Bieber T, Canonica GW, Guttman-Yassky E, Metz M, Mullol J, Palomares O, Renz H, Ständer S, Zuberbier T, Maurer M. Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs. *Nat Rev Drug Discov.* 2023 Sep;22(9):743-767. doi: 10.1038/s41573-023-00750-1. Epub 2023 Aug 1. PMID: 37528191.
- ¹³ -Soler, M. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.* **18**, 254–261 (2001).
-Maurer, M., Rosen, K. & Hsieh, H. J. Omalizumab for chronic urticaria. *N. Engl. J. Med.* **368**, 2530 (2013).
- ¹⁴ -Gevaert, P. et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **131**, 110–116.e1 (2013).
- ¹⁵ - Heil, P. M., Maurer, D., Klein, B., Hultsch, T. & Stingl, G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course — a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* **8**, 990–998 (2010).
- ¹⁶ Leckie, M. J. et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* **356**, 2144–2148 (2000).
- ¹⁷ Oldhoff, J. M. et al. No effect of anti-interleukin-5 therapy (mepolizumab) on the atopy patch test in atopic dermatitis patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **141**, 290–294 (2006).

-
- ¹⁸ Gauvreau, G. M. *et al.* The effects of IL-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**, 1007–1014 (2010).
- ¹⁹ Barnes, P. J. Cytokine-directed therapies for the treatment of chronic airway diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* **14**, 511–522 (2003),
- ²⁰ Barnes, P. J. Cytokine-directed therapies for the treatment of chronic airway diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* **14**, 511–522 (2003)
- ²¹ Hello M. *et al.* Dermatite atopique de l'adulte. *La Revue de médecine interne* 2016;37:91-9
- ²² Chung *et al.* International ERS/ATS [European Respiratory Society/American Thoracic Society] guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343–73.
- ²³ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2021.
- ²⁴ Fokkens W.J., Lund, V.J., Hopkins C., *et al.* European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*.2020;S29:1-464.
- ²⁵ Pereira MP, Ständer S. How to define chronic prurigo? *Exp Dermatol.* 2019;28:1455-60
- ²⁶ Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á *et al.* Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5(3):335-58.
- ²⁷ Maspero, Jorge F *et al.* “Long-Term Safety of Dupilumab in Patients With Moderate-to-Severe Asthma: TRAV-ERSE Continuation Study.” *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* vol. 12,4 (2024): 991-997.e6. doi:10.1016/j.jaip.2023.12.043
- ²⁸ Wechsler, Michael E *et al.* “Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis.” *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* vol. 10,10 (2022): 2695-2709. doi:10.1016/j.jaip.2022.05.019
- ²⁹ <https://www.vidal.fr/medicaments/dupilumab-200-mg-sol-inj-en-seringue-pre-remplie-201892.html#pharmacodynamie>
- ³⁰ <https://signalement.social-sante.gouv.fr>
- ³¹ Yamazaki, Kai *et al.* “Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis after treatment with dupilumab.” *The journal of allergy and clinical immunology. Global* vol. 1,3 180-182. 30 Apr. 2022, doi:10.1016/j.jacig.2022.03.006
- ³² Tanaka, Shunya *et al.* “Exacerbation of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis After Administering Dupilumab for Severe Asthma and Eosinophilic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis.” *Cureus* vol. 14,5 e25218. 22 May. 2022, doi:10.7759/cureus.25218
- ³³ Kai, Martine *et al.* “Eosinophilic granulomatosis polyangiitis (EGPA) complicated with periaortitis, precipitating role of dupilumab? A case report a review of the literature.” *RMD open* vol. 9,3 (2023): e003300. doi:10.1136/rmdopen-2023-003300
- ³⁴ Suzaki, Isao *et al.* “Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis developed after dupilumab administration in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis and asthma: a case report.” *BMC pulmonary medicine* vol. 23,1 130. 19 Apr. 2023, doi:10.1186/s12890-023-02415-6
- ³⁵ Jang, Dong Hyek *et al.* “Facial erythema after the treatment of dupilumab in SLE patient.” *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* vol. 16 60. 3 Jul. 2020, doi:10.1186/s13223-020-00458-6
- ³⁶ Okune, Mari *et al.* “Development of systemic lupus erythematosus after dupilumab treatment in a case of atopic dermatitis.” *The Journal of dermatology* vol. 49,5 (2022): 556-559. doi:10.1111/1346-8138.16322

-
- ³⁷ Maeno, Misato et al. “Facial discoid lupus erythematosus during dupilumab treatment for atopic dermatitis.” *The Journal of dermatology* vol. 49,7 (2022): e234-e235. doi:10.1111/1346-8138.16356
- ³⁸ Tsitos, Stergios et al. “Case Report: Drug-Induced (Neuro) Sarcoidosis-Like Lesion Under IL4 Receptor Blockade With Dupilumab.” *Frontiers in neurology* vol. 13 881144. 20 Jun. 2022, doi:10.3389/fneur.2022.881144
- ³⁹ Woodbury, Michael J et al. “Dupilumab-Associated Arthritis: A Dermatology-Rheumatology Perspective.” *American journal of clinical dermatology* vol. 24,6 (2023): 859-864. doi:10.1007/s40257-023-00804-5
- ⁴⁰ Napolitano M, Ruggiero A, Patrino C. Dupilumab-associated inflammatory arthritis: a literature review. *Clin Exp Dermatol.* 2024 Mar 21;49(4):307-312. doi: 10.1093/ced/llad390. PMID: 38011313.
- ⁴¹ Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H. et al. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:905–8. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- ⁴² Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST.. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:519–23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- ⁴³ Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H. et al. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:905–8. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- ⁴⁴ Bridgwood, Charlie et al. “T Helper 2 IL-4/IL-13 Dual Blockade with Dupilumab Is Linked to Some Emergent T Helper 17–Type Diseases, Including Seronegative Arthritis and Enthesitis/Enthesopathy, but Not to Humoral Autoimmune Diseases.” *The Journal of investigative dermatology* vol. 142,10 (2022): 2660-2667. doi:10.1016/j.jid.2022.03.013
- ⁴⁵ Psianou, Konstantia et al. “Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome.” *Autoimmunity reviews* vol. 17,10 (2018): 1053-1064. doi:10.1016/j.autrev.2018.05.005
- ⁴⁶ Muhammad Yusoff, Farhana et al. “Th1, Th2, and Th17 cytokines in systemic lupus erythematosus.” *Autoimmunity* vol. 53,1 (2020): 8-20. doi:10.1080/08916934.2019.1693545

Bibliographie

- Akdis, C. A. et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy* **75**, 1582–1605 (2020).
- Barnes, P. J. Cytokine-directed therapies for the treatment of chronic airway diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* **14**, 511–522 (2003),
- Bridgwood, Charlie et al. “T Helper 2 IL-4/IL-13 Dual Blockade with Dupilumab Is Linked to Some Emergent T Helper 17–Type Diseases, Including Seronegative Arthritis and Enthesitis/Enthesopathy, but Not to Humoral Autoimmune Diseases.” *The Journal of investigative dermatology* vol. 142,10 (2022): 2660-2667. doi:10.1016/j.jid.2022.03.013
- Chung et al. International ERS/ATS [European Respiratory Society/American Thoracic Society] guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343–73.
- Fokkens W.J., Lund, V.J., Hopkins C., et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*.2020;S29:1-464.
- Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Jan;15(1):35-50. doi: 10.1038/nrd4624. Epub 2015 Oct 16. PMID: 26471366.
- Gauvreau, G. M. *et al.* The effects of IL-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**, 1007–1014 (2010).
- Gevaert, P. *et al.* Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **131**, 110–116.e1 (2013).
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2021.
- Heil, P. M., Maurer, D., Klein, B., Hultsch, T. & Stingl, G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course — a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* **8**, 990–998 (2010).
- Hello M. et al. Dermatite atopique de l’adulte. *La Revue de médecine interne* 2016;37:91-9
- Hershey, G. K. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J. Allergy Clin. Immunol.* **111**, 677–690 (2003).
- Jang, Dong Hyek et al. “Facial erythema after the treatment of dupilumab in SLE patient.” *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* vol. 16 60. 3 Jul. 2020, doi:10.1186/s13223-020-00458-6

Kai, Martine et al. “Eosinophilic granulomatosis polyangiitis (EGPA) complicated with peri-aortitis, precipitating role of dupilumab? A case report a review of the literature.” *RMD open* vol. 9,3 (2023): e003300. doi:10.1136/rmdopen-2023-003300

Kolkhir P, Akdis CA, Akdis M, Bachert C, Bieber T, Canonica GW, Guttman-Yassky E, Metz M, Mullol J, Palomares O, Renz H, Ständer S, Zuberbier T, Maurer M. Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs. *Nat Rev Drug Discov.* 2023 Sep;22(9):743-767. doi: 10.1038/s41573-023-00750-1. Epub 2023 Aug 1. PMID: 37528191.

Kouro, T. & Takatsu, K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *Int. Immunol.* **21**, 1303–1309 (2009).

Leckie, M. J. *et al.* Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper- responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* **356**, 2144–2148 (2000).

Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5(3):335-58.

Maeno, Misato et al. “Facial discoid lupus erythematosus during dupilumab treatment for atopic dermatitis.” *The Journal of dermatology* vol. 49,7 (2022): e234-e235. doi:10.1111/1346-8138.16356

Maspero, Jorge F et al. “Long-Term Safety of Dupilumab in Patients With Moderate-to-Severe Asthma: TRAVERSE Continuation Study.” *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* vol. 12,4 (2024): 991-997.e6. doi:10.1016/j.jaip.2023.12.043

Maurer, M., Rosen, K. & Hsieh, H. J. Omalizumab for chronic urticaria. *N. Engl. J. Med.* **368**, 2530 (2013).

Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H. et al. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:905–8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Muhammad Yusoff, Farhana et al. “Th1, Th2, and Th17 cytokines in systemic lupus erythematosus.” *Autoimmunity* vol. 53,1 (2020): 8-20. doi:10.1080/08916934.2019.1693545

Napolitano M, Ruggiero A, Patruno C. Dupilumab-associated inflammatory arthritis: a literature review. *Clin Exp Dermatol.* 2024 Mar 21;49(4):307-312. doi: 10.1093/ced/llad390. PMID: 38011313.

Noben-Trauth, N. *et al.* An interleukin 4 (IL-4)- independent pathway for CD4+ T cell IL-4 production is revealed in IL-4 receptor-deficient mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **94**, 10838–10843 (1997) ;

Ogata, H. *et al.* Regulation of interleukin-13 receptor constituents on mature human B lymphocytes. *J. Biol. Chem.* **273**, 9864–9871 (1998).

Okune, Mari et al. “Development of systemic lupus erythematosus after dupilumab treatment in a case of atopic dermatitis.” *The Journal of dermatology* vol. 49,5 (2022): 556-559. doi:10.1111/1346-8138.16322

Oldhoff, J. M. *et al.* No effect of anti-interleukin-5 therapy (mepolizumab) on the atopy patch test in atopic dermatitis patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **141**, 290–294 (2006).

Pereira MP, Ständer S. How to define chronic prurigo? *Exp Dermatol.* 2019;28:1455-60

Psianou, Konstantia et al. “Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome.” *Autoimmunity reviews* vol. 17,10 (2018): 1053-1064. doi:10.1016/j.autrev.2018.05.005

Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST.. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:519–23. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Soler, M. *et al.* The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.* **18**, 254–261 (2001).

Suzaki, Isao et al. “Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis developed after dupilumab administration in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis and asthma: a case report.” *BMC pulmonary medicine* vol. 23,1 130. 19 Apr. 2023, doi:10.1186/s12890-023-02415-6

Swain, S. L., Weinberg, A. D., English, M. & Huston, G. IL-4 directs the development of Th2-like helper effectors. *J. Immunol.* **145**, 3796–3806 (1990).

Tanaka, Shunya et al. “Exacerbation of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis After Administering Dupilumab for Severe Asthma and Eosinophilic Rhinosinusitis With Nasal Polypsis.” *Cureus* vol. 14,5 e25218. 22 May. 2022, doi:10.7759/cureus.25218

Tsitos, Stergios et al. “Case Report: Drug-Induced (Neuro) Sarcoidosis-Like Lesion Under IL4 Receptor Blockade With Dupilumab.” *Frontiers in neurology* vol. 13 881144. 20 Jun. 2022, doi:10.3389/fneur.2022.881144

Walter, D. M. *et al.* Critical role for IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *J. Immunol.* **167**, 4668–4675 (2001).

Wechsler, Michael E et al. “Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis.” *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* vol. 10,10 (2022): 2695-2709. doi:10.1016/j.jaip.2022.05.019

Woodbury, Michael J et al. “Dupilumab-Associated Arthritis: A Dermatology-Rheumatology Perspective.” *American journal of clinical dermatology* vol. 24,6 (2023): 859-864. doi:10.1007/s40257-023-00804-5

Yamazaki, Kai et al. “Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis after treatment with dupilumab.” *The journal of allergy and clinical immunology. Global* vol. 1,3 180-182. 30 Apr. 2022, doi:10.1016/j.jacig.2022.03.006

Zeidler C, Ständer S. The pathogenesis of Prurigo nodularis--'Super-Itch' in exploration. *Eur J Pain.* 2016 Jan;20(1):37-40. doi: 10.1002/ejp.767. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26416433.

Table des figures

Figure 1 : Voies de signalisation de l'inflammation de type 2.....	10
Figure 2 : Acteurs principaux impliqués dans l'inflammation de type 2 et implications cliniques	11
Figure 3 : Targeting key proximal drivers of the type-2 pathway versus end-product mediators	13
Figure 4 : Les récepteurs des Il-4, Il-5 et Il-13.....	15
Figure 5 : forest plot des ROR des maladies inflammatoires survenant sous dupilumab	31
Figure 6 : Principales cytokines et polarisation des LTH suivant les voies inflammatoires....	33

Table des tableaux

Tableau 1 : Liste des effets indésirables.....	21
Tableau 2 : données démographiques des patients issus de l'appel à observations.....	28
Tableau 3 : caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des GEPA et ACG développées sous dupilumab dans notre appel à observations.....	29

Permis d'imprimer

Vu, le Président de thèse
Université
[Professeur/Docteur] Prénom NOM

Vu, le Doyen de l'UFR de Médecine
Université de Paris
Professeur Philippe RUSZNIEWSKI

Date :

Vu, la Présidente d'Université de Paris
Professeure Christine CLERICI

Pour la Présidente et par délégation,
Le Doyen Philippe RUSZNIEWSKI

Induction de maladies inflammatoires systémiques sous traitement par dupilumab

Résumé :

Le dupilumab est un traitement ayant l'AMM en France depuis 2018. Il a une autorisation de mise sur le marché pour la dermatite atopique modérée à sévère, l'asthme modéré à sévère, la polypose naso-sinusienne, l'oesophagite à éosinophiles et le prurigo nodulaire. Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine (IL)-4, bloquant ainsi la signalisation induite par l'interleukine (IL)-4 et l'IL-13 et est responsable par ce mécanisme d'une modulation du système immunitaire. Plusieurs cas de développement ou de rechute de maladies inflammatoires sous dupilumab ont été décrits à la suite de sa mise sur le marché. Nous avons réalisé une étude multicentrique rétrospective par un appel à observations afin de recueillir les observations de patients présentant une maladie inflammatoire systémique apparue ou ayant rechuté suite à la mise sous dupilumab. Nous avons ensuite effectué une étude de pharmacovigilance à l'aide de la base de données Vigibase (base de données mondiale de l'OMS) afin de confirmer ou non certains signaux de pharmacovigilance. Nous avons étudié les reporting odds ratios (ROR) des différentes pathologies suspectées en considérant comme un signal de pharmacovigilance celles dont le ROR était supérieur à 1.

Il s'agissait de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, d'arthrites séronégatives, de granulomatoses cutanées, de la sarcoïdose, de l'artérite à cellules géantes, de la maladie d'Addison, du syndrome de Sjögren, ou du lupus érythémateux disséminé.

Le dupilumab semble ainsi être associé à la survenue *de novo* ou la rechute de ces maladies inflammatoires systémiques même si le lien de causalité ne peut être affirmé du fait du modèle de l'étude.

La conduite à tenir basée sur l'analyse des cas fournis par l'appel à observation semble être l'arrêt du dupilumab et la mise en place d'un traitement par corticothérapie systémique éventuellement associée à un autre immunosuppresseur ou immunomodulateur afin d'enrayer la maladie.

Demeurent inconnus cependant l'évolution de ces pathologies développées sous dupilumab et les sujets potentiellement à risque de les développer. Une poursuite de la surveillance et de la déclaration des cas à la pharmacovigilance permettra de répondre ultérieurement à ces interrogations.

Spécialité :

[Médecine interne et immunologie clinique](#)

Mots clés français :

[fMeSH](#)

[Mots-clés libres : dupilumab, maladie inflammatoire systémique, granulomatose éosinophilique avec polyangéite, artérite à cellules géantes, sarcoïdose](#)

Forme ou Genre :

[fMeSH : Dissertation universitaire](#)

[Rameau : Thèses et écrits académiques](#)

**Université de Paris
UFR de médecine– Site Bichat
16, rue Henri Huchard 75018 Paris**