Médecine Interne

N° CA 197

DUPILUMAB : Quand la réponse Th1 reprend le dessus !

Alexandre CHOUZENOUX[1], Hélène HENIQUE[1], Kim-Liên BAUD[1], Alexandra AUDEMARD-VERGER[1,2]

1 Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU de Tours, France

2 Université de Tours, France

Introduction

Certaines **granulomatoses systémiques** adoptent un phénotype « sarcoïdose-like », caractérisé par des granulomes sans nécrose caséeuse mimant une sarcoïdose typique.

Histoire d'un patient

Un homme de 29 ans, ayant pour seul antécédent une dermatite atopique traitée par **DUPILUMAB**, avait consulté aux urgences pour une **asthénie**, une **anorexie** et des **céphalées fébriles** évoluant depuis trois semaines. Il décrivait également des **arthralgies des chevilles**, des **myalgies** et une **toux sèche**.
L'examen clinique avait objectivé des **lésions nodulaires hypodermiques** des membres inférieurs évocatrices de nouures, et un **œdème douloureux des chevilles**. Il n'y avait ni syndrome méningé ni syndrome tumoral.

Biologiquement, le patient présentait un **syndrome inflammatoire** marqué (CRP à 296 mg/L), avec une **hyperleucocytose** à polynucléaires neutrophiles (11,7 G/L). Les dosages d'**enzyme de conversion de l'angiotensine**, de **calcémie**, de **vitamine D active** et le **sédiment urinaire** étaient normaux. Une **hypercalciurie modérée** (11 mmol/L) était retrouvée. La **ponction lombaire** avait révélé une **méningite à liquide clair** (79 leucocytes/mm³ à prédominance lymphocytaire), sans anomalie à l'examen direct ni aux explorations microbiologiques. Un bilan infectieux étendu et un bilan auto-immun étaient restés négatifs.

L'échographie des chevilles avait mis en évidence des **ténosynovites bilatérales** associées à des épanchements articulaires talo-cruraux. L'IRM cérébrale était normale. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien avait révélé une **hépatomégalie** (19 cm) et un aspect nodulaire hétérogène de la rate. Le TEP-scan avait objectivé une **polyadénopathie médiastino-hilaire hypermétabolique bilatérale symétrique**, ainsi que des adénopathies cervicales, axillaires, inguinales, un **nodule pulmonaire apical gauche** et des **nodules sous-pleuraux**.

La biopsie cutanée réalisée au niveau du pied avait montré une **panniculite lobulaire granulomateuse** avec inflammation et **thrombose d'un vaisseau artériolaire** de l'hypoderme.

Le patient avait débuté le traitement par **DUPILUMAB 300 mg**, six semaines avant l'apparition des symptômes. L'hypothèse d'un **effet secondaire systémique** secondaire à l'instauration de la biothérapie avait alors été évoqué.

Discussion

Le **Dupilumab** est un anticorps monoclonal humanisé ciblant la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4 (IL-4Rα), inhibant ainsi les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, cytokines clés de la réponse Th2 en atopie. En bloquant ce bilan IL-4/IL-13, **le DUPILIMUMAB peut perturber l'équilibre Th1/Th2**, favorisant une dominance Th1 susceptible de déclencher une granulomatose via la formation de granulomes non caséeux, comme rapporté dans des cas de type sarcoïdose-like . En 2024, Kanak et al. avaient déjà décrit une granulomatose systémique hyperinflammatoire induite par Dupilumab chez un patient atteint d'œsophagite à éosinophiles et d'autres cas de nodules granulomateux cutanés isolés ou de réactions de type neuro-sarcoïdose après interruption du traitement ont été publiés récemment. *(1)(2)(3)*
Dans notre observation, la **résolution spontanée des symptômes après arrêt du DUPILUMAB**, suivie d'une corticothérapie à dose modérée (0,5 mg/kg/j) en traitement des symptômes résiduels (asthénie, douleurs articulaires), favorise l'hypothèse de l'étiologie iatrogène. La déclaration en pharmacovigilance a été effectuée et confirmait notre hypothèse.

Nouures des membres inférieurs

Conclusion

Nous rapportons ici le cas d'une **granulomatose systémique sarcoïdose-like**, secondaire au **DUPILUMAB**, prescrit pour une dermatite atopique. Cet effet secondaire rare mérite d'être connu, au vu des indications croissantes de cette biothérapie, en particulier en dermatologie et en pneumologie.

Bibliographie :

1. Bash GN, An Isolated Cutaneous Nodule: Dupilumab-Induced Sarcoid-Like Reaction. Cureus. août 2024
2. Tsitos S, Drug-Induced (Neuro) Sarcoidosis-Like Lesion Under IL4 Receptor Blockade With Dupilumab. Front Neurol. 2022
3. Kennedy KV, Granulomatous hyperinflammatory state induced by dupilumab treatment for eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol Glob. nov 2024