

## ACCIDENT ISCHÉMIQUE TRANSITOIRE SOUS DUPILUMAB RÉVÉLANT UNE GRANULOMATOSE ÉOSINOPHILIQUE AVEC POLYANGÉITE

**1<sup>er</sup> Auteur :** I. Athenion, Médecine interne, CHU Clermont-Fd : Site Gabriel-Montpied,

**Autres auteurs:**

X. Poirot-Seynaeve, Médecine interne, CHU Clermont-Fd : Site Gabriel-Montpied, FRANCE

C. Rolland-Debord, Pneumologie, CHU Clermont-Fd : Site Gabriel-Montpied, FRANCE

J. Becaud, ORL, CHU Clermont-Fd : Site Gabriel-Montpied, FRANCE

A. Marc, Médecine interne, CHU Clermont-Fd : Site Gabriel-Montpied, FRANCE

P. Smets, Médecine interne, CHU Clermont-Fd : Site Gabriel-Montpied, France

### Introduction

Le DUPILUMAB est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4, qui inhibe la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13. Ses indications sont la dermatite atopique modérée à sévère, l'asthme allergique sévère non contrôlé et la polypose nasosinusienne sévère insuffisamment contrôlée par les corticoïdes systémiques et la chirurgie. Nous rapportons un accident ischémique transitoire (AIT) chez un patient à 130 jours de l'initiation d'un traitement par DUPILUMAB pour un asthme éosinophilique sévère.

### Observation

Un patient de 46 ans aux antécédents de polypose nasosinusienne avec intolérance à l'ASPIRINE depuis plusieurs années, sans vascularite à la biopsie sinusienne, associée à un asthme allergique sévère et une éosinophilie chronique maximale à 1,18 G/L à bilan négatif (ANCA négatif) est hospitalisé pour un AIT avec hyperéosinophilie à 2,6 G/L. Il ne présente pas de facteur de risque cardiovasculaire. Dans le contexte d'asthme sévère avec polypose, non contrôlés par corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un bronchodilatateur et par corticothérapie locale intranasale, ce patient est traité par DUPILUMAB initié selon un schéma avec une dose de charge à 600 mg puis 300 mg toutes les deux semaines. Avant l'initiation de la biothérapie, le test de contrôle de l'asthme (TCA) était à 10, le VEMS/CVF était à 78%, avec un VEMS à 3,25L soit 83% de la théorique avec un taux d'éosinophile à 1,4 G/L. Après 6 injections de DUPILUMAB, il présente une franche amélioration de l'asthme avec un TCA à 16 et un VEMS qui augmente à 3,52L, mais une aggravation de l'éosinophilie à 3,19 G/L le premier mois et 3,15 G/L le troisième. Il présente également une récurrence de la polypose nasosinusienne (stade 1 à gauche et 4 à droite après 9 injections contre absence de polypose à gauche et stade 1 à droite en post ethmoïdectomie avant initiation du DUPILUMAB). A 130 jours du début du DUPILUMAB, le patient décrit une hémianopsie latérale homonyme droite et un trouble phasique apparus brutalement et résolutifs en vingt minutes. A l'admission à l'hôpital, la tension artérielle est à 150/100 mmHg, l'examen neurologique est normal, l'asthme semble contrôlé avec toutefois une obstruction nasale stable, il n'existe pas d'autre plainte ou anomalie à l'examen clinique. Le bilan biologique retrouve une éosinophilie à 2,6 G/L, des troponines et des NT pro BNP normales, sans syndrome inflammatoire ni insuffisance rénale. Le sédiment urinaire est lui aussi normal. Les ANCA sont négatifs. L'IRM cérébrale ne retrouve pas d'argument pour un accident ischémique constitué. L'échographie doppler des troncs supra aortiques, l'échographie transthoracique et l'holter ECG sont normaux. Devant la survenue d'un AIT dans un contexte d'hyperéosinophilie chez un patient présentant un asthme sévère et une polypose nasosinusienne, le diagnostic de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) est retenu. Le FFS score est retenu à 0 devant l'absence de trouble neurologique central fixé. Le BVAS est calculé à 17. Le traitement par DUPILUMAB est suspendu. Une corticothérapie à la dose initiale de 1 mg/kg/jour est débutée, en association à du MEPOLIZUMAB 300 mg par mois. Un traitement de prévention secondaire par CLOPIDOGREL 75 mg par jour est initié.

### Discussion

Dans la littérature, l'hyperéosinophilie sous DUPILUMAB est décrite, et bien que celle-ci soit majoritairement non compliquée, il existe plusieurs cas de patients ayant développé une hyperéosinophilie symptomatique de présentation compatible avec une GEPA [1,2], parfois prouvée histologiquement ou avec des ANCA positifs. Ceci serait plus fréquent chez des patients présentant à la fois un asthme sévère et une rhinosinusite chronique [3]. Dans la GEPA le DUPILUMAB n'est pas validé, une étude rétrospective chez des GEPA réfractaires rapporte 30% de rechute sous traitement, avec l'induction d'une hyperéosinophilie dans 90% des cas [4].

### Conclusion

L'association chez un patient d'une éosinophilie à plus de 1 G/L, une atteinte rhinosinusienne et un asthme sévère doit interpeller le prescripteur et l'inciter à être vigilant quant au dépistage de la GEPA et au choix d'une biothérapie.

### Références bibliographiques principales

[1] Shunya Tanaka, Taisuke Tsuji, Shinsuke Shiotsu, Tatsuya Yuba, and Noriya Hiraoka. Exacerbation of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis After Administering Dupilumab for Severe Asthma and Eosinophilic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis, *Cureus*. 2022 May; 14(5): e25218. [2] Soumya Murag, Jason Melehani, Darius Filsoof, Kari Nadeau, R. Sharon Chinthrajah. Dupilumab Unmasks Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis, *CHEST* OCTOBER 2021. [4] B. Molina, R. Padoan, M.L. Urban, P. Novikov, C. Taillé, N. Schleinitz, C. Christides, B. Godeau, S. Marchand Adam, H. Gil, V. Cottin, C.A. Durel, B. Lerais, M. Ruivard, M. Groh, M. Samson, P. Cohen, A. Néel, L. Bouillet, B. Terrier. Étude de la balance bénéfico-risque du dupilumab au cours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) réfractaire, *La revue de Médecine Interne*, Volume 44, Supplement 1, June 2023, Page A85 [3] Wechsler et al. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis, *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:2695-709.

