

Points d'actualité

Autres indications du dupilumab : la glomérulonéphrite extra-membraneuse et la maladie liée aux IgG4

→ P. BATAILLE

Service de Néphrologie et Médecine, Centre hospitalier de BOULOGNE-SUR-MER.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de la sous-classe des IgG4, utilisé dans la dermatite atopique (DA) modérée à sévère nécessitant un traitement systémique. Il agit en antagonisant le récepteur alpha de l'interleukine 4 (IL4), récepteur qui peut se coupler au récepteur de liaison à faible affinité de l'interleukine 13 (IL13). Ainsi le dupilumab inhibe la signalisation des cytokines IL4 et IL13 et, en conséquence, la voie d'activation des lymphocytes T auxiliaires de type Th2. Dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) et dans la maladie associée aux IgG4 (MAG4), il existe une polarisation vers un profil de type Th2 avec une aug-

mentation du rapport Th2/Th1 dans le sang périphérique [1, 2]. Sous l'action de l'IL4 produite par les lymphocytes Th2, les lymphocytes B activés stimulent la production d'IgG4. Récemment, plusieurs observations de GEM et de patients ayant une MAG4 suggèrent que le dupilumab pourrait être efficace pour traiter ces patients lorsqu'il existe des manifestations d'atopie.

Dupilumab dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse

Très récemment, ont été rapportées deux observations de GEM associées à des anticorps anti-récepteurs de la phospholipase A2 (anti-PLA2R), anticorps retrouvé dans plus de 60 % des GEM primitives [3].

● **Le premier patient**, un homme de 53 ans au long passé d'atopie (asthme, DA, rhinite allergique et allergie alimentaire) développe un syndrome néphrotique associé à une GEM anti-PLA2R. Il est initialement traité par de la ciclosporine avec une réponse initiale qui s'épuise après 4 à 5 mois. Une baisse transitoire du titre des anticorps anti-PLA2R et de la protéinurie est observée après un protocole associant stéroïdes et cyclophosphamide. À l'arrêt de ce traitement, les manifestations d'atopie s'exacerbent, conduisant à initier un traitement par dupilumab (300 mg 2 x/semaine par voie sous-cutanée) ce qui entraîne rapidement une amélioration des manifestations d'atopie, une diminution du titre des anti-PLA2R, de la protéinurie et une remontée de l'albuminémie. Au terme de 30 mois de traitement, le syn-

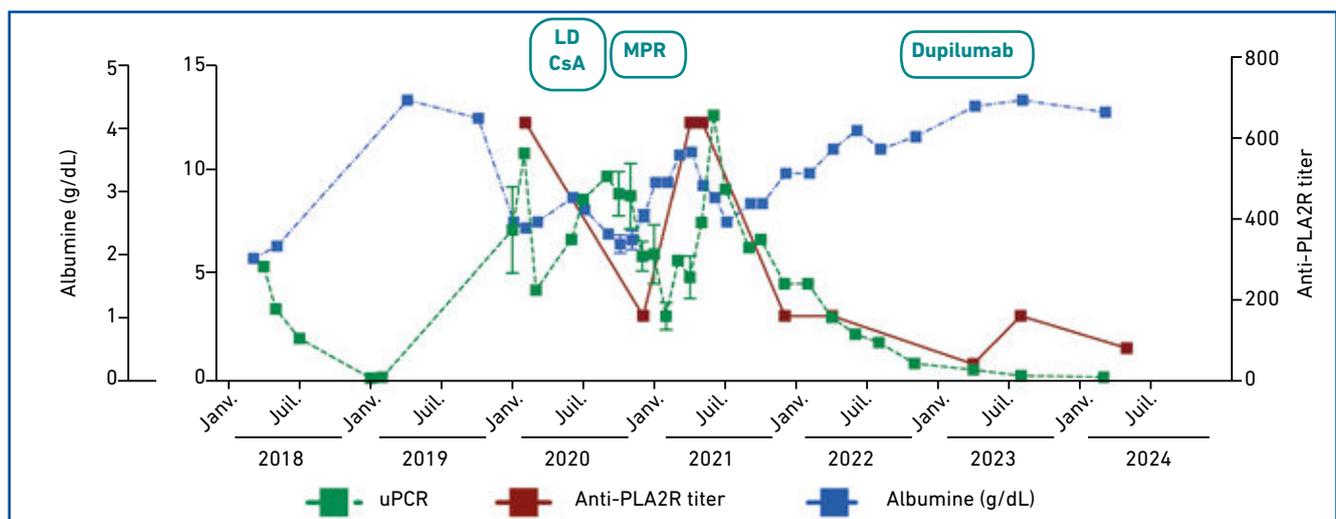


Fig. 1 : Évolution de la protéinurie exprimée sous forme du rapport protéine/créatinine urinaire (uPCR), des anticorps anti-PLA2R sériques et de l'albumine sérique au cours des différentes séquences thérapeutiques. MPR, stéroïdes + cyclophosphamide; LD CsA, cyclosporine; MMF, mycophénolate mofetil.

Points d'actualité

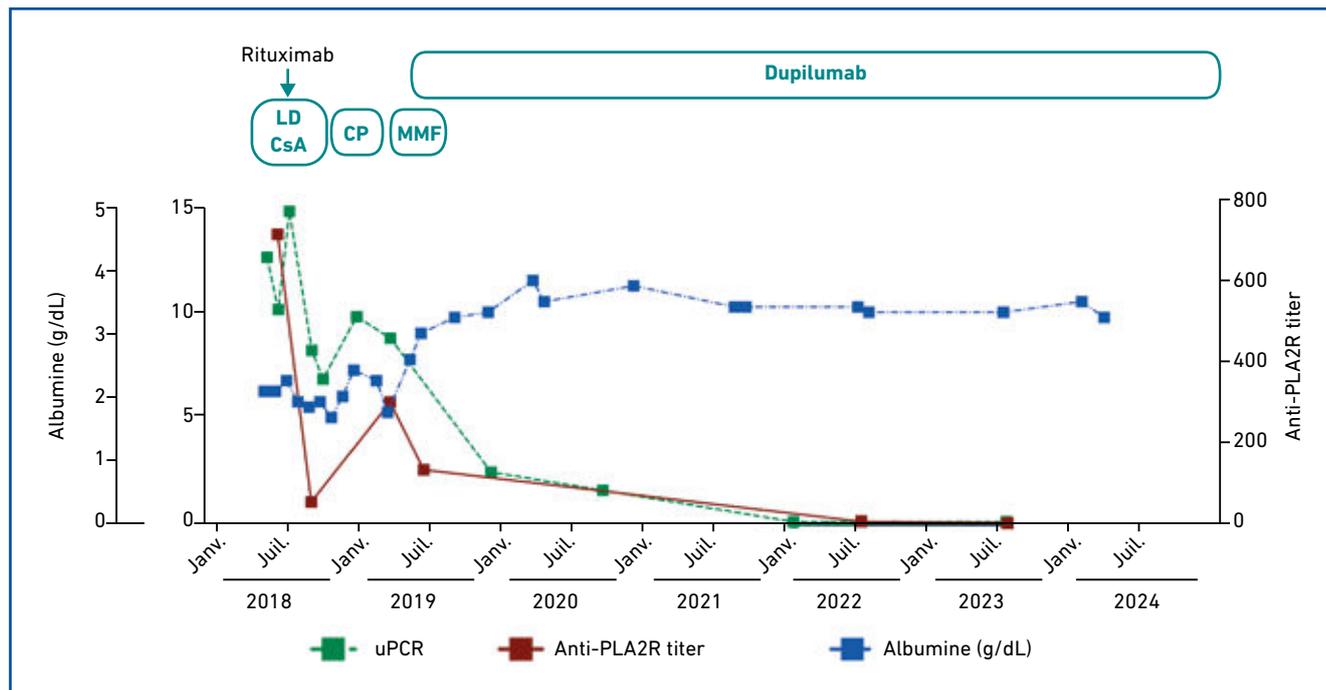


Fig. 2 : Évolution de la protéinurie exprimée sous forme du rapport protéine/créatinine urinaire (uPCR), des anticorps anti-PLA2R sériques et de l'albumine sérique au cours des différentes séquences thérapeutiques. CP, cyclophosphamide ; LD CsA, ciclosporine ; MMF, mycophénolate mofetil.

drome néphrotique est en rémission complète, le traitement par dupilumab étant parfaitement toléré. L'évolution du patient est représentée dans la **figure 1**.

● **La 2^e observation** est celle d'une patiente de 21 ans présentant depuis l'enfance une DA et un asthme sévères, une maladie cœliaque et une thyroïdite d'Hashimoto. Elle développe en 2017 une GEM anti-PLA2-R révélée par un syndrome néphrotique. Elle bénéficie de différentes séquences thérapeutiques, tacrolimus, rituximab, cyclophosphamide (arrêté en raison d'une neutropénie) et d'acide mycophénolique mofetil (MMF). Les manifestations d'atopie s'aggravant sous ces traitements, le dupilumab est introduit. Après 1 mois, le titre des anticorps anti-PLA2-R diminue ainsi que la protéinurie et, parallèlement, l'albuminémie se normalise. Au terme de 4 ans de suivi avec ce seul traitement, elle est en rémission complète et aucune rechute de la GEM n'est observée, les manifestations d'atopie étant parfaitement maîtrisées (**fig. 2**).

Dupilumab dans la maladie associée aux IgG4

● **La première observation montrant une efficacité du dupilumab au cours de la MAG4** est rapportée en 2020 [4]. Il s'agit d'un homme de 67 ans présentant une fibrose rétropéritonéale, une élévation de la concentration des IgG4 sériques et

une biopsie prostatique permettant d'affirmer le diagnostic de maladie associée aux IgG4. Alors qu'une corticothérapie orale est envisagée, le dupilumab est introduit en raison d'une dermatose atopique intéressant 50 % de la surface corporelle. L'évolution est spectaculaire puisque 12 mois plus tard, le patient est asymptomatique. Les IRM montrent une



Fig. 3. A : IRM nucléaire de la fibrose rétropéritonéale au diagnostic du premier patient ayant une MAG ; B : IRM nucléaire après 1 an de traitement par dupilumab montrant la disparition de la fibrose rétropéritonéale.

disparition de la fibrose rétropéritonéale (**fig. 3**), le patient n'ayant eu aucune autre thérapeutique.

● **Trois autres patients ayant les critères de maladie associée aux IgG4**, en présence de manifestations d'atopie, ont également été traités par dupilumab avec une efficacité complète pour deux d'entre eux [5-7].

● **Très récemment, des auteurs japonais rapportent, de façon complémentaire, une série de quatre malades atteints de MAG4** ayant répondu au dupilumab [8]. Ils présentaient également des manifestations d'atopie (polypose nasale et asthme sévère). Pour deux de ces patients initialement traités par stéroïdes, le dupilumab a permis un sevrage sans rechute de la maladie.

■ Discussion

L'IL4 a initialement été caractérisée comme un facteur de croissance et de différenciation des cellules B [9]. L'IL4 a ensuite été reliée aux maladies allergiques car l'augmentation de son expression favorise la différenciation des lymphocytes auxiliaires de type Th2, à l'origine de la réponse immunitaire adaptative et pro-allergique, et sa surexpression est associée à des phénomènes d'auto-immunité [10]. La GEM est une maladie auto-immune associée à l'activation des cellules T auxiliaires folliculaires et des cellules B [1]. Dans les urines et le sérum de ces patients, on retrouve la présence de plusieurs cytokines pro-inflammatoires dont l'IL4. Cette cytokine favorise la commutation d'isotypique vers les IgG4 produites par les cellules B et amplifie la différenciation des cellules T auxiliaires naïves vers le sous-type Th2 [11]. Une boucle de rétroaction positive s'installe, les cellules Th2 augmentant la production d'IL4. De fait, dans les GEM PLA2-R, on observe sur les biopsies des dépôts électifs d'immunoglobulines de type IgG4 n'activant

pas le complément [12].

Dans la MAG4, les manifestations d'atopie sont fréquemment observées avec une fréquence évaluée entre 14 et 48 % selon les séries [2]. Bien que l'immuno-pathogénie de cette maladie ne soit qu'incomplètement établie, il s'agit plus d'une maladie inflammatoire de type Th2 que d'une maladie allergique. Les concentrations des cytokines Th2 classiques IL4 et IL13 sont élevées dans le sérum de ces patients. L'IL4 favorise la commutation de classe sous la dépendance des Th2 folliculaires vers la production d'IgG4. C'est en bloquant le récepteur de l'IL4 que le dupilumab exercerait son effet bénéfique. Il est à noter que, depuis quelques années, plusieurs observations de GEM-PLA2R associé au spectre des MAG4 ont été rapportées, soulignant bien que le mécanisme de ces pathologies auto-immunes est dépendant, en partie, de l'activation de type Th2 [13].

■ Conclusion

Au cours des manifestations associées à l'atopie, il existe une activation des lymphocytes auxiliaires de type Th2. Dans la GEM associée à l'atopie, comme dans la maladie associée aux IgG4, cette voie d'activation de type Th2 joue un rôle physiopathologique important. Le dupilumab pourrait être une option thérapeutique car, en bloquant le récepteur de l'IL4 et de l'IL13, il permettrait d'arrêter cette boucle de rétroaction positive.

BIBLIOGRAPHIE

- ZHAO Q, JIANG H, LIU W *et al.* Helper T cells in idiopathic membranous nephropathy. *Front Immunol*, 12: 665629.
- D'ASTOUS-GAUTHIER K, EBBO M, CHANEZ P *et al.* Implication of allergy and atopy in Ig4 related disease. *World Allergy Organ J*, 2023;16:100765.
- KAPLAN MH, GRECO JM, ROVIN BH *et al.*

Case studies of sustained remission of membranous glomerulonephritis with Dupilumab treatment. *Kidney Int Rep*, 2024;9:3600-3603.

- SIMPSON RS, LAU SKC, LEE JK. Dupilumab as a novel steroid- sparing treatment for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*, 2020;79:549-550.
- EBBO M, DE SAINTE- MARIE B, MULLER R *et al.* Comment on article: 'Dupilumab as a novel steroid- sparing treatment for IgG4- related disease' by Simpson *et al.* *Ann Rheum Dis*, 2022;81:e26.
- OTANI T, IWAMOTO H, YOSHIDA Y *et al.* Dupilumab as an adjunct treatment for a patient with steroid- dependent immunoglobulin G4- related disease complicated by asthma: a case report. *J Asthma*, 2022;59:2395-2401.
- NAKAJIMA I, TANIGUCHI Y, TSUJI H *et al.* Therapeutic potential of the interleukin- 4/interleukin- 13 inhibitor dupilumab for treating IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*, 2022;61:e151-53.
- KANDA M, KAMEKURA R, SUGAWARA M *et al.* IgG4- related disease administered dupiluma : case series and review of the literature. *RMD Open*, 2023;9: e003026.
- KEEGAN AD, ZAMORANO J, KESELMAN A *et al.* IL-4 and IL-13 receptor signaling from 4PS to insulin receptor substrate 2: there and back again, a historical view. *Front Immunol*, 2018;9:1037.
- ERB KJ, RUGER B, VON BREVERN M *et al.* ConsUtuUve expression of interleukin (IL)-4 *in vivo* causes autoimmune-type disorders in mice. *J Exp Med*, 1997;185: 329-339.
- MAEHARA T, MATTOO H, MAHAJAN VS *et al.* The expansion in lymphoid organs of IL- 4+ BATF+ T follicular helper cells is linked to igg4 class switching *in vivo*. *Life Sci Alliance*, 2018;1:e201800050.
- BECK LH JR, BONEGIO RG, LAMBEAU G *et al.* M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 2009;361:11-21.
- MUHSIN SA, MASIA R, SMITH RN *et al.* Phospholipase A2 receptor-associated membranous nephropathy in a patient with IgG4-related disease: a case report. *Medicine (Baltimore)*, 2019;98:e15616.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.