




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



CLINIQUE

Manifestations cutanées paradoxales des anti-TNF-alpha

Paradoxical cutaneous manifestations during anti-TNF-alpha therapy

M. Viguier^a, P. Richette^b, H. Bachelez^a,
D. Wendling^c, F. Aubin^{d,*}

^a Service de dermatologie, hôpital Saint-Louis, université Paris VII, Paris, France

^b Fédération de rhumatologie, hôpital Lariboisière, université Paris VII, Paris, France

^c Service de rhumatologie, centre hospitalier universitaire, université de Franche-Comté, Besançon, France

^d Service de dermatologie, centre hospitalier universitaire, université de Franche-Comté, Besançon, France

Reçu le 15 juin 2009 ; accepté le 4 juillet 2009

Disponible sur Internet le 8 décembre 2009

Introduction

Les molécules bloquant le TNF-alpha connaissent actuellement un développement important dans les domaines de la dermatologie, de la rhumatologie et de la gastro-entérologie. L'utilisation de plus en plus fréquente de ces produits va de pair avec l'identification de nouveaux effets secondaires, dont certains sont qualifiés de « paradoxaux ». On désigne en effet sous le terme d'effet secondaire paradoxal induit par cette classe thérapeutique, l'apparition d'une pathologie habituellement guérie ou améliorée par les anti-TNF-alpha. L'exemple le plus caractéristique est l'apparition sous anti-TNF-alpha d'éruptions psoriasiformes, alors que plusieurs molécules ciblant cette cytokine sont actuellement approuvées et commercialisées dans le traitement du psoriasis en plaque modéré à sévère [1,2]. D'autres exemples sont l'apparition de vascularites cutanées ou de dermatoses granulomateuses, comme la sarcoïdose, quand

plusieurs données suggèrent l'importance du TNF-alpha dans la physiopathologie de ces affections et une certaine efficacité thérapeutique des molécules bloquant cette molécule dans ces maladies.

Nous exposerons les principales caractéristiques cliniques et épidémiologiques des dermatoses paradoxales apparaissant sous anti-TNF-alpha, leur(s) mécanisme(s) physiopathologique(s) suspecté(s) et nous proposerons une conduite à tenir en cas d'apparition de ces manifestations.

Psoriasis ou éruptions psoriasiformes

Le développement de lésions de psoriasis (ou psoriasiformes) de novo ou l'exacerbation d'un psoriasis ancien sont de plus en plus fréquemment rapportés chez les patients traités par anti-TNF-alpha. En 2005, 63% des rhumatologues avaient déjà eu l'occasion d'observer au moins un cas [3]. Environ 127 cas ont été rapportés à ce jour [4]. Une revue récente de la littérature montre qu'il s'agit le plus souvent de femmes (70%) atteintes de rhumatisme inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde [PR] dans 50% des cas, spondylarthropathie dans 22%) ou de maladies inflammatoires du tube digestif (16%

* Auteur correspondant. Service de dermatologie, Hôpital Saint-Jacques, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon cedex, France.
Adresse e-mail : francois.aubin@univ-fcomte.fr (F. Aubin).

des cas) [5]. Toutes les autres maladies rhumatologiques inflammatoires sont également représentées :

- spondylarthrite ankylosante (SPA) ;
- arthrite chronique juvénile ;
- rhumatisme psoriasique (RP) ;
- maladie de Behçet.

Les trois principales molécules bloquant le TNF-alpha sont impliquées :

- infliximab dans 53 % des cas ;
- étanercept dans 29 % ;
- adalimumab dans 18 % des cas [5].

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), le risque de développer des lésions de psoriasis serait quatre fois plus important sous adalimumab que sous étanercept et trois fois plus important sous adalimumab que sous infliximab [3]. Le risque de développer un psoriasis de novo serait plus important avec les anticorps bloquant le TNF-alpha (infliximab, adalimumab), tandis que le risque d'exacerber un psoriasis ancien serait plus important avec les molécules de fusion (étanercept) [6].

Les lésions apparaissent entre quelques jours après l'introduction de la molécule jusqu'à 48 mois après [6], mais le plus souvent de façon précoce entre un et trois mois après l'initiation du traitement [7]. Il est remarquable de noter que, le plus souvent, la pathologie sous-jacente traitée par anti-TNF-alpha est cliniquement contrôlée quand les lésions cutanées apparaissent. Il est aussi intéressant de noter que ces lésions peuvent apparaître alors que le patient reçoit, en plus de l'anti-TNF-alpha, d'autres immunosuppresseurs comme le méthotrexate, par exemple [8,9].



Figure 1. Éruptions psoriasiformes, (a et b) chez une patiente traitée par adalimumab pour une maladie de Crohn, (c) atteinte du cuir chevelu chez une patiente traitée par étanercept pour une polyarthrite rhumatoïde, (d) atteinte du cuir chevelu chez une patiente traitée par adalimumab pour une polyarthrite rhumatoïde.



Figure 2. Psoriasis pustuleux palmo-plantaire chez un patient traité par étanercept pour une polyarthrite rhumatoïde.

La présentation clinique est variable (Fig. 1 et 2) : psoriasis pustuleux avec une forte incidence d'atteinte palmo-plantaire dans 52 % des cas, psoriasis vulgaire, particulier par l'atteinte de zones inhabituelles comme le périnée et les plis inguinaux, dans 49 % des cas et psoriasis en gouttes, plus rarement. Le début des lésions dans les régions inguinales et pubiennes a été signalé par certains auteurs [9]. Des atteintes unguéales sont également possibles [10]. Les patients ayant des antécédents de psoriasis développent souvent un psoriasis de morphologie et de localisation différente.

Si la présentation clinique de cette dermatose induite par les anti-TNF-alpha est très proche de celle du psoriasis, la grande fréquence des lésions pustuleuses et l'existence de localisations inhabituelles font préférer le terme d'éruption psoriasiforme à celui de psoriasis pour qualifier cette dermatose.

L'aspect histologique des lésions est peu décrit dans les publications. Il est proche de celui du psoriasis vulgaire : hyperplasie épithéliale avec acanthose et hyperkératose, parakératose sans nécrose kératinocytaire, infiltrat lymphocytaire modéré du derme [9,11,12]. L'existence d'une spongiose discrète a été rapportée [11]. Un aspect lichénoïde a également été décrit [13].

La très grande majorité des patients développant ce type de dermatose peut poursuivre un traitement par anticorps anti-TNF-alpha, soit avec la molécule initialement prescrite soit avec une autre (Encadré 1). Dans la revue de cas de Collamer et al. [5], 79 % des patients poursuivaient le traitement avec obtention d'une rémission complète de l'éruption dans 25 % des cas et d'une rémission partielle dans un tiers des cas, soit spontanément, soit par traitements locaux (émollients, dermocorticoïdes...), soit par photothérapie,

Encadré 1 Conduite à tenir lors de l'apparition d'une éruption psoriasiforme sous anti-TNF-alpha.

1. Avis dermatologique ± biopsie cutanée.
2. Évaluation de la sévérité de l'atteinte cutanée.
3. Évaluation de la nécessité de l'anti-TNF-alpha pour la pathologie sous-jacente traitée.
4. Remplacement de l'anti-TNF-alpha par un autre traitement immunosuppresseur en cas d'atteinte cutanée sévère et de l'existence d'alternative thérapeutique aux anti-TNF-alpha.
5. Remplacement des anticorps monoclonaux anti-TNF-alpha par le récepteur soluble du TNF-alpha (et vice versa) en cas d'atteinte cutanée sévère et en l'absence d'alternative thérapeutique aux anti-TNF-alpha.
6. En seconde intention, remplacement d'un anticorps monoclonal anti-TNF-alpha par un autre en cas d'atteinte cutanée sévère et en l'absence d'alternative thérapeutique aux anti-TNF-alpha.
7. En cas d'atteinte cutanée modérée et en l'absence d'alternative thérapeutique aux anti-TNF-alpha, le traitement par anti-TNF-alpha peut être continué en associant ou non des traitements spécifiques à visée dermatologique.
8. Les traitements à visée dermatologique comprennent : émouillants, dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D, photothérapie, méthotrexate et/ou ciclosporine.

ou par majoration de la dose de méthotrexate ou par traitement transitoire par ciclosporine. Quand l'anti-TNF- α était arrêté, une rémission complète était obtenue dans 96 % des cas (Encadré 1).

L'imputabilité des anti-TNF-alpha dans le déclenchement de ces éruptions psoriasiformes est soutenue par l'apparition rapide de la dermatose après le début du traitement, l'existence d'un nombre élevé de cas publiés, la guérison à l'arrêt du traitement [6] et l'existence de rechute de la dermatose lors de reprise de traitement ciblant le TNF-alpha [8,14].

L'apparition de ces dermatoses psoriasiformes semble être un effet dépendant d'une classe médicamenteuse, plutôt que liée à une molécule donnée. En effet, des cas ont été décrits avec tous les différents anti-TNF-alpha commercialisés [5] et, dans plusieurs cas, les malades ont présenté des lésions psoriasiformes sous au moins deux anti-TNF-alpha différents [6,8,9,12]. Chez deux patients, cependant, les lésions sont apparues sous traitement par un anticorps monoclonal anti-TNF-alpha et non sous traitement par le récepteur soluble du TNF-alpha (étanercept) ou inversement [6]. De plus, la négativité des tests allergologiques cutanés va à l'encontre d'une réaction immunoallergique contre l'une de ces molécules [12]. Dans la majorité des cas, la pathologie sous-jacente était efficacement traitée par anti-TNF-alpha, suggérant l'existence d'un blocage effectif de cette cytokine lors de l'apparition de la dermatose.

Le mécanisme physiopathologique sous-tendant l'apparition de ces éruptions psoriasiformes est actuellement en cours d'investigation. L'existence de plusieurs



Figure 3. Purpura vasculaire des membres inférieurs chez une patiente traitée par infliximab pour une polyarthrite rhumatoïde.

formes cliniques laisse supposer l'implication de plusieurs voies pathogéniques et mécanistiques différentes. Un polymorphisme des gènes contrôlant la production de cytokines et l'équilibre cytokinique a été suggéré. Une prédisposition génétique à une expression augmentée de l'interféron-alpha au niveau cutané, responsable d'une inflammation locale et d'une augmentation du renouvellement kératinocytaire, pourrait rendre compte du développement de lésions psoriasiformes [15].

Vascularites cutanées

Ces dernières années, les agents bloquant le TNF-alpha ont été utilisés avec succès pour traiter des vascularites systémiques réfractaires aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs, comme la granulomatose de Wegener [16,17], la maladie de Churg et Strauss [18], la maladie de Takayasu [19], les vascularites associées à la PR [16], le syndrome de Kawasaki [20] ou la maladie de Behçet [21].

Paradoxalement, un nombre de plus en plus important de cas de maladies auto-immunes induites par les anti-TNF-alpha est rapporté, allant de simples anomalies biologiques immunologiques [22] à des maladies systémiques possiblement sévères, incluant des vascularites [23–33], des lupus et des atteintes pulmonaires interstitielles. En juillet 2008, 132 cas de vascularites apparues sous anti-TNF-alpha ont été publiés [34]. Les caractéristiques cliniques de 113 patients ont récemment été regroupées par Ramos-Casals et al. [35]. Il s'agissait essentiellement de femmes (81 %), âgées en moyenne de 51 ans. Le délai moyen d'apparition de la vascularite après initiation de l'anti-TNF-alpha était de 38 semaines (9,5 mois \pm 2,3). Il ne s'agissait que dans 9 % des cas d'une poussée d'une vascularite déjà connue. L'atteinte cutanée était une caractéristique dominante (Fig. 3), retrouvée chez 87 % des patients, décrite comme un purpura (57 % des patients), des lésions ulcérées (9 %), des nodules localisés ou diffus (9 %), une vascularite digitale (6 %) ou un exanthème maculopapuleux (5 %). Dans une étude multicentrique française recensant l'ensemble des vascularites survenues sous anti-TNF-alpha, des lésions cutanées étaient fréquemment retrouvées, chez 33 des 39 patients étudiés (85 %) [33]. Outre les lésions cliniques précédemment décrites, des lésions bulleuses, une érythrocytose, des engelures ou un livedo étaient mentionnés [33]. Une atteinte viscérale était associée dans 24 % des cas, le plus souvent neurologique ou rénale.

La pathologie initialement traitée par anti-TNF-alpha était de façon prédominante une PR (84%). La maladie de Crohn, la SPA, l'arthrite chronique juvénile et le RP étaient moins fréquemment représentés [35]. Les différents anti-TNF-alpha étaient impliqués, avec cependant une prédominance de l'éta nercept (52% des cas) et de l'infliximab (42%), par rapport à l'adalimumab (4%) [35].

Les anomalies immunologiques suivantes étaient retrouvées au cours de ces vascularites apparues sous anti-TNF-alpha : anticorps antinucléaires, anticorps anti-ADN, anticorps anticytosol des polynucléaires, cryoglobulinémie, anticorps antiphospholipides, hypocomplémentémie, complexes immuns circulants et anticorps anti-Ro/La [33,35]. Des neutropénies, des hyperleucocytoses, des lymphopénies ou des thrombocytoses ont également été décrites [33]. Des biopsies cutanées ont été effectuées chez 63 patients : une vascularite leucocytoclastique était le plus fréquemment retrouvée (63% des cas) ; une vascularite nécrosante ou une vascularite lymphocytaire étaient mises en évidence dans, respectivement, 17 et 6% des cas [35].

L'apparition de la vascularite a conduit à l'arrêt de l'anti-TNF-alpha chez la majorité des patients (89% des cas dans la revue de Ramos-Casal) [35]. Parmi les 12 patients qui ont continué le traitement, neuf ont vu se produire une rémission complète de la vascularite, tandis que trois conservaient une maladie évolutive. Le recours aux corticostéroïdes était nécessaire chez 25% des patients et l'utilisation du cyclophosphamide chez 15% d'entre eux [35]. De façon globale, une résolution complète de la vascularite a été obtenue chez 67% des malades, une rémission partielle chez 25%, une persistance de la vascularite dans 8% des cas [35]. Le taux de mortalité secondaire à la vascularite apparue sous anti-TNF-alpha était de 2% [33,35]. Les décès étaient liés dans un cas à l'évolution d'une périartérite noueuse avec défaillance multiviscérale, et dans l'autre cas, à l'évolution rapidement progressive d'une glomérulonéphrite avec anticorps anticytosol des polynucléaires [33,35].

Chez 16 patients, la reprise d'un traitement par anti-TNF-alpha (par la même molécule ou une molécule différente), s'accompagnait d'une rechute de la vascularite chez 12 d'entre eux (75% des cas) [33,35].

Dans la mesure où les PR séropositives sévères peuvent être associées ou évoluer vers une vascularite, le lien causal entre l'apparition d'une vascularite cutanée et le traitement par anti-TNF-alpha peut être difficile à évaluer. Cependant, le fait que l'apparition d'une vascularite a été constatée chez des patients atteints de SPA ou de PR séro-négative sans atteinte extra-articulaire, qui représentent un groupe de malades ne développant pas normalement de vascularite, est un argument en faveur de l'imputabilité des anti-TNF-alpha dans l'induction de la vascularite. De même, la résolution de la vascularite à l'arrêt du médicament et la rechute de la vascularite à la reprise de la même classe thérapeutique constituent autant d'arguments en faveur d'un lien de causalité entre anti-TNF-alpha et vascularite (Encadré 2).

Plusieurs hypothèses ont été soulevées pour expliquer l'apparition de vascularites sous anti-TNF-alpha. L'hypothèse de dépôts dans les parois des vaisseaux de

Encadré 2 Conduite à tenir lors de l'apparition d'une vascularite cutanée sous anti-TNF-alpha.

1. Disposer de tests immunologiques préalables à la mise sous anti-TNF-alpha (FAN, anti-ADN natifs, ANCA).

2. Pratiquer une biopsie cutanée pour confirmer le diagnostic, des tests immunologiques et une recherche exhaustive d'atteinte extracutanée (neurologique centrale et périphérique, rénale, cardiaque, pulmonaire...).

3. Dans la plupart des cas, l'arrêt de l'anti-TNF-alpha est recommandé. En cas de symptômes peu sévères (atteinte cutanée isolée peu invalidante), le traitement peut être continué sous stricte surveillance. En cas d'atteinte systémique sévère, le traitement doit impérativement être arrêté.

4. L'arrêt du traitement suffit généralement à contrôler des symptômes modérés. Dans les atteintes sévères, il peut être nécessaire de recourir à une corticothérapie ± cyclophosphamide.

complexes immuns constitués de TNF-alpha et d'anticorps anti-TNF-alpha, à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité de type III, a ainsi été évoquée. De plus, les molécules ciblant le TNF-alpha induisent une diminution de l'expression de CD23 à la surface des lymphocytes B activés [36], tandis que les complexes immuns TNF-alpha/anti-TNF-alpha ciblent le récepteur des lymphocytes B Fc γ R1b1, le tout contribuant à une hyperactivité des lymphocytes B et au développement d'une réaction inflammatoire [26,36]. Un autre mécanisme possible fait appel à une modification de la balance cytokinique. En effet, les anti-TNF-alpha induisent le passage d'un profil cytokinique de type Th1 (IL-1, TNF-alpha, IFN-gamma) vers un profil de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13), favorisant la production d'anticorps, la production d'auto-anticorps étant un phénomène couramment observé sous anti-TNF-alpha [25,27,33]. Une dernière hypothèse serait que la réduction du taux de TNF-alpha obtenue sous traitement soit à l'origine d'une autoréactivité [37].

Dermatoses granulomateuses

Sarcoïdose

Dans la mesure où le TNF-alpha joue un rôle clé dans la formation du granulome, les anticorps bloquant cette cytokine pourraient représenter un traitement intéressant de la sarcoïdose [38]. Plusieurs cas d'amélioration sous anti-TNF-alpha ont, en effet, été rapportés, en particulier lors d'atteintes cutanées ou articulaires, mais également viscérales [39–41]. Cependant, les résultats d'études contrôlées randomisées sont moins démonstratifs, une étude ne retrouvant pas de bénéfice de l'éta nercept par rapport au placebo dans la sarcoïdose oculaire réfractaire [42], et une autre, seulement un effet modéré de l'infliximab dans la sarcoïdose pulmonaire [43]. De façon paradoxale, plusieurs cas de sarcoïdose survenant chez des patients atteints de PR ou de SPA traités essentiellement par éta nercept mais aussi par infliximab ou adalimumab ont été rapportés [44–55]. Chez

Encadré 3 Conduite à tenir lors de l'apparition d'une sarcoïdose cutanée sous anti-TNF-alpha.

1. Biopsie cutanée pour confirmation histologique du diagnostic.
2. Recherche d'une atteinte extracutanée, en particulier pulmonaire.
3. En cas d'atteinte pulmonaire associée, éliminer des maladies associées ou constituant un diagnostic différentiel (tuberculose, lymphome).
4. Arrêter le traitement par anti-TNF-alpha. Celui-ci suffit généralement à obtenir la guérison.

ces patients, l'atteinte était essentiellement pulmonaire, mais parfois aussi cutanée ou parotidienne. Un cas de neuro-sarcoïdose a été rapporté [55]. La sarcoïdose survenait entre deux et 60 mois après le début du traitement par anti-TNF-alpha [51]. L'enzyme de conversion de l'angiotensine était parfois élevée. L'histologie montrait des granulomes épithélioïdes sans nécrose caséuse typique. Dans la plupart des cas, le seul arrêt de l'anti-TNF-alpha permettait la guérison de la sarcoïdose. Dans quelques cas, une corticothérapie était nécessaire [51] (Encadré 3).

Les mécanismes conduisant au développement d'une sarcoïdose sous anti-TNF-alpha sont mal connus. Il a été suggéré que les anti-TNF-alpha pourraient favoriser, par leur effet immunosuppresseur, l'émergence d'agents infectieux, comme *Propionibacterium acnes*, qui pourraient jouer un rôle déclencheur dans la sarcoïdose [51,56]. Une autre explication concernerait l'implication d'autres cytokines que le TNF-alpha dans le développement du granulome. Ainsi, sous étanercept, on observe une augmentation significative du pourcentage de lymphocytes T sécrétant de l'IFN-gamma [57]. Cette dernière cytokine joue également un rôle important dans la formation du granulome et son taux est augmenté dans le sang de patients atteints de sarcoïdose [58].

Granulome annulaire

Le granulome annulaire (GA) est caractérisé histologiquement par un centre nécrotique entouré d'un infiltrat cellulaire. Les lymphocytes T présents dans l'infiltrat expriment l'IFN-gamma et le TNF-alpha (profil Th1); les macrophages produisent également du TNF-alpha ainsi que des métalloprotéinases [59]. Plusieurs cas de patients atteints de GA disséminé ou récalcitrant, et présentant le plus souvent un psoriasis associé, ont vu leur pathologie être améliorée ou guérir sous anti-TNF-alpha [60,61]. C'est pourquoi l'apparition d'un GA au cours d'un traitement par anti-TNF alpha semble paradoxale. À ce jour, un total de dix cas de GA apparus sous anti-TNF-alpha ont été rapportés: un cas isolé [62] et une série de neuf patients [63]. Cette série ne comprenait que des femmes, toutes atteintes de PR de longue date, sans antécédent de GA et sans facteur prédisposant au GA (diabète, pathologie thyroïdienne). Le GA apparaissait en moyenne six mois après le début du traitement avec des extrêmes allant de quatre à 14 mois et se présentait, le plus souvent, sous une forme généralisée touchant les membres supérieurs. L'adalimumab était

Encadré 4 Conduite à tenir lors de l'apparition d'un granulome annulaire ou d'une dermatite granulomateuse interstitielle sous anti-TNF-alpha.

1. Pratiquer une biopsie cutanée pour confirmation du diagnostic.
2. En fonction du contexte, toujours envisager le diagnostic différentiel de maladies infectieuses granulomateuses (tuberculose, histoplasmosse).
3. En l'absence d'atteinte sévère, pas d'arrêt systématique de l'anti-TNF-alpha. Envisager en première intention une corticothérapie locale, tout en poursuivant le traitement.

le souvent impliqué (six cas sur neuf), suivi par l'infliximab (deux sur neuf) et l'étanercept (un sur neuf). La guérison du GA survenait chez les deux patientes chez lesquelles l'anti-TNF-alpha était arrêté, les sept autres ont continué leur traitement en appliquant des dermocorticoïdes, avec un bon résultat [63].

Dermatite interstitielle granulomateuse

La dermatite interstitielle granulomateuse (DIG) est caractérisée en histologie par un infiltrat inflammatoire diffus du derme, composé d'histiocytes et de polynucléaires neutrophiles se disposant de façon palissadique autour de zones de dégénérescence du collagène. L'infliximab a été rapporté comme étant efficace dans la DIG [64]. Cependant, cinq cas de DIG apparus sous anti-TNF-alpha ont été rapportés, soit dans un contexte de PR (quatre) soit de RP (un) [65,66]. Chez trois patients traités par infliximab ou adalimumab, le traitement a été arrêté et les lésions cutanées ont guéri [65]. Les deux autres patients étaient traités par étanercept et ont poursuivi le traitement: dans un cas, la rémission était obtenue sous propionate de clobétasol; dans l'autre cas où l'étanercept ne pouvait pas être arrêté compte tenu de la sévérité de la PR, les lésions ont persisté [65,66] (Encadré 4).

Nodules rhumatoïdes

Les nodules rhumatoïdes sont présents chez environ 25% des patients atteints de PR. Une apparition accélérée de nodules rhumatoïdes a été rapportée chez les patients traités pour PR par anticorps anti-TNF-alpha, en dépit d'une amélioration ou d'une rémission contemporaine de leur rhumatisme. Cela a été décrit sous étanercept [67], sous infliximab [68] et sous adalimumab (communication personnelle D. Wendling). De plus, l'apparition de ces nodules cutanés était parfois associée à l'apparition de nodules pulmonaires [67]. Les nodules rhumatoïdes sont caractérisés par une zone centrale de nécrose, entourée d'une palissade de macrophages et de fibroblastes, ainsi que par un infiltrat périvasculaire constitué de lymphocytes T et de macrophages. Le développement de nouveaux nodules sous anticorps anti-TNF-alpha pourrait être lié à l'induction d'une vascularite. D'autres mécanismes peuvent être évoqués, comme l'accroissement de la mort cellulaire entraînant un chimiotactisme des cel-

lules inflammatoires, comme cela a été rapporté avec le méthotrexate. On peut enfin suspecter que, les nodules rhumatoïdes contenant une quantité de TNF-alpha inférieure à celle de la synoviale rhumatoïde, il puisse exister une inflammation chronique répondant moins bien aux anti-TNF-alpha [68].

Conclusion

L'utilisation des nouvelles thérapeutiques ciblées est en plein développement et va bouleverser dans les prochaines années nos attitudes thérapeutiques pour les maladies chroniques. Bien qu'il s'agisse de thérapeutiques ciblées, les effets biologiques induits sont multiples et souvent encore mal compris, comme l'illustre la description de ces effets paradoxaux. Leur caractérisation et leur compréhension est indispensable afin de ne pas pénaliser leur utilisation et de permettre leur prise en charge optimale. Cela souligne aussi l'importance de leur déclaration à la pharmacovigilance et d'un suivi prolongé des patients traités par des équipes multidisciplinaires impliquant des pharmacologues, des épidémiologistes et des cliniciens. Le développement de la pharmacogénomique [69] et une meilleure connaissance physiopathogénique du psoriasis devraient permettre l'identification de facteurs génétiques prédisposant non seulement à leur efficacité mais aussi à leurs effets paradoxaux. Enfin, les aspects paradoxaux des manifestations cliniques actuellement décrites sont basés sur l'efficacité présumés des anti-TNF dans le lupus, les vascularites et la sarcoïdose, ce qui n'est pas encore démontré de façon définitive. En l'absence de cette démonstration, on peut supposer que ces manifestations ne seront alors plus considérées comme paradoxales [70] mais comme des effets indésirables des anti-TNF (Fig. 1–3).


Références

- [1] Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as a monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014–22.
- [2] Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534–42.
- [3] Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209–15.
- [4] Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat* 2009;20:100–8.
- [5] Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996–1001.
- [6] Sari I, Akar S, Birlık M, Sis B, Onen F, Akkoc N. Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *J Rheumatol* 2006;33:1411–4.
- [7] Wendling D, Balblanc JC, Briançon D, Brousse A, Lohse A, Deprez P, et al. Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNF-alpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine* 2008;75:315–8.
- [8] Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum* 2005;52:2513–8.
- [9] Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot M, et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol* 2007;34:380–5.
- [10] Ritchlin C, Tausk F. A medical conundrum: onset of psoriasis in patients receiving anti-tumour necrosis factor agents. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1541–4.
- [11] de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007;143:223–31.
- [12] Richette P, Viguier M, Bachelez H, Bardin T. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a class effect? *J Rheumatol* 2007;34:438–9.
- [13] Seneschal J, Lepreux S, Bouyssou-Gauthier ML, Héliot-Hosten I, Economu A, Dehais J, et al. Psoriasiform drug eruptions under anti-TNF treatment of arthritis are not true psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:77–80.
- [14] Kary S, Worm M, Audring H, Huscher D, Renelt M, Sörensen H, et al. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor alpha antagonists. *Ann Rheum Dis* 2006;65:405–7.
- [15] Dutz JP. Tumor necrosis factor alpha inhibition and palmoplantar pustulosis: Janus-faced therapy? *J Rheumatol* 2007;34:247–9.
- [16] Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1126–32.
- [17] Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL, et al. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1303–7.
- [18] Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss-syndrome with TNF-alpha blockade. *Immunobiology* 2002;206:496–501.
- [19] Hoffman G, Merkel P, Brasington R, Lenschow D, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296–304.
- [20] Weiss J, Eberhard B, Chowdhury D, Gottlieb B. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004;31:808–10.
- [21] Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004;31:1362–8.
- [22] Poulalhon N, Begon E, Lebbé C, Lioté F, Lahfa M, Bengoufa D, et al. A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol* 2007;156:329–36.
- [23] Berthelot JM, Glemarec J, Maugars Y, Prost A. Lethal medium-vessel panarteritis mimicking deep sepsis following etanercept and minocycline therapy in a patient with severe rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:703–5.
- [24] Livermore PA, Murray KJ. Anti-tumour necrosis factor therapy associated with cutaneous vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1450–2.
- [25] Jarrett SJ, Cunnane G, Conaghan PG, Bingham SJ, Buch MH, Quinn MA, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha

- therapy-induced vasculitis: case series. *J Rheumatol* 2003;30:2287–91.
- [26] Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Slifman N, Lee JH, Siegel JN, et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. *J Rheumatol* 2004;31:1955–8.
- [27] Guillevin L, Mouthon L. Tumor necrosis factor-alpha blockade and the risk of vasculitis. *J Rheumatol* 2004;31:1885–7.
- [28] Richette P, Dieude P, Damiano J, Liote F, Orcel P, Bardin T. Sensory neuropathy revealing necrotizing vasculitis during infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2079–81.
- [29] Roux CH, Brocq O, Albert C, Breuil V, Euller-Ziegler L. Cutaneous vasculitis and glomerulonephritis in a patient taking the anti-TNF-alpha agent etanercept for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2004;71:444–5.
- [30] Srivastava MD, Alexander F, Tuthill RJ. Immunology of cutaneous vasculitis associated with both etanercept and infliximab. *Scand J Immunol* 2005;61:329–36.
- [31] Mor A, Bingham 3rd C, Barisoni L, Lydon E, Belmont HM. Proliferative lupus nephritis and leukocytoclastic vasculitis during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2005;32:740–3.
- [32] Wendling D, Streit G, Lehuédé G, Toussiot E, Aubin A, Petitjean A. Cutaneous lymphocytic vasculitis during TNF-alpha antagonist therapy for polyarthritis. *Joint Bone Spine* 2006;73:215–6.
- [33] Saint Marcoux B, De Bandt M. Vasculitides induced by TNF-alpha antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006;73:710–3.
- [34] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Vasculitis induced by tumor necrosis factor-targeted therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:442–8.
- [35] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:242–51.
- [36] De Miguel S, Jover J, Vadillo C, Judez E, Loza E, Fernandez-Gutierrez B. B cell activation in rheumatoid arthritis patients under infliximab treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:726–32.
- [37] Louis M, Rauch J, Armstrong M, Fitzcharles MA. Induction of autoantibodies during prolonged treatment with infliximab. *J Rheumatol* 2003;30:2557–62.
- [38] Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003;361:1111–8.
- [39] Khanna D, Liebling MR, Louie JS. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol* 2003;30:1864–7.
- [40] Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005;127:1064–71.
- [41] Sweiss NJ, Welsch MJ, Curran JJ, Ellman MH. Tumor necrosis factor inhibition as a novel treatment for refractory sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2005;53:788–91.
- [42] Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005;128:1062–7.
- [43] Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:795–802.
- [44] O'Shea FD, Marras TK, Inman RD. Pulmonary sarcoidosis developing during infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2006;55:978–81.
- [45] Almodovar R, Izquierdo M, Zarco P, Javier Quiros F, Mazzucchelli R, Steen B. Pulmonary sarcoidosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:99–101.
- [46] Toussiot E, Pertuiset E, Kantelip B, Wendling D. Sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment for inflammatory rheumatic diseases: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:471–5.
- [47] Gonzalez-Lopez MA, Blanco R, Gonzalez-Vela MC, Fernandez-Llaca H, Rodriguez-Valverde V. Development of sarcoidosis during etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2006;55:817–20.
- [48] Phillips K, Weinblatt M. Granulomatous lung disease occurring during etanercept treatment. *Arthritis Rheum* 2005;53:618–20.
- [49] Verschuere K, Van Essche E, Verschuere P, Taelman V, Westhovens R. Development of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2007;26:1969–71.
- [50] Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: A New "Class Effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2009 Jan 14 [epub ahead of print].
- [51] Ishiguro T, Takayanagi N, Kurashima K, Matsushita A, Harasawa K, Yoneda K, et al. Development of sarcoidosis during etanercept therapy. *Intern Med* 2008;47:1021–5.
- [52] Farah RE, Shay MD. Pulmonary sarcoidosis associated with etanercept therapy. *Pharmacotherapy* 2007;27:1446–8.
- [53] Kudrin A, Chilvers ER, Ginawi A, Hazleman BL, Griffiths MH, Thiru S, et al. Sarcoid-like granulomatous disease following etanercept treatment for RA. *J Rheumatol* 2007;34:648–9.
- [54] Vavricka SR, Wettstein T, Speich R, Gaspert A, Bachli EB. Pulmonary granulomas after tumour necrosis factor alpha antagonist therapy. *Thorax* 2003;58:278–9.
- [55] Sturfelt G, Christensson B, Bynke G, Saxne T. Neurosarcoidosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with infliximab. *J Rheumatol* 2007;34:2313–4.
- [56] Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takemura T, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002;40:198–204.
- [57] Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:159–67.
- [58] Barna BP, Culver DA, Abraham S, Malur A, Bonfield TL, John N, et al. Depressed peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma) is indicative of severe pulmonary sarcoidosis: possible involvement of interferon gamma (IFN-gamma). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23:93–100.
- [59] Fayyazi A, Schweyer S, Eichmeyer B, Herms J, Hemmerlein B, Radzun HJ, et al. Expression of IFN-gamma, coexpression of TNF-alpha and matrix metalloproteinases and apoptosis of T lymphocytes and macrophages in granuloma annulare. *Arch Dermatol Res* 2000;292:384–90.
- [60] Hertl MS, Haendle I, Schuler G, Hertl M. Rapid improvement of recalcitrant disseminated granuloma annulare upon treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor, infliximab. *Br J Dermatol* 2005;152:552–5.
- [61] Shupack J, Siu K. Resolving granuloma annulare with etanercept. *Arch Dermatol* 2006;142:394–5.
- [62] Devos SA, Van Den Bossche N, De Vos M, Naeyaert JM. Adverse skin reactions to anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. *Dermatology* 2003;206:388–90.
- [63] Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, Zioga A, Drosos AA. Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:567–70.
- [64] Kreuter A, Gambichler T, Altmeyer P. Infliximab therapy for interstitial dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:251–2.

- [65] Deng A, Harvey V, Sina B, Strobel D, Badros A, Junkins-Hopkins JM, et al. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor α inhibitors. *Arch Dermatol* 2006;142:198–202.
- [66] Hu S, Cohen D, Murphy G, Mody E, Qureshi AA. Interstitial granulomatous dermatitis in a patient with rheumatoid arthritis on etanercept. *Cutis* 2008;81:336–8.
- [67] Cunnane G, Warnock M, Fye KH, Daikh DI. Accelerated nodulosis and vasculitis following etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:445–9.
- [68] Mackley CL, Ostrov BE, Ioffreda MD. Accelerated cutaneous nodulosis during infliximab therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004;10:336–8.
- [69] Lacana E, Amur S, Mummanneni P, Zhao H, Frueh FW. The emerging role of pharmacogenomics in biologics. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:466–71.
- [70] Viguier M, Richette P, Bachelez H, Wendling D, Aubin F. Paradoxical adverse effects of anti-TNF- α treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Exp Rev Clin Immunol* 2009;5:421–431.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



RÉPONSES AU PRÉ-TEST

Manifestations cutanées paradoxales des anti-TNF-alpha

Paradoxical cutaneous manifestations during anti-TNF-alpha therapy

RÉPONSES

Viguié M, Richette P, Bachelez H, Wendling D, Aubin F. Manifestations cutanées paradoxales des anti-TNF-alpha. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* (2009), doi:10.1016/j.annder.2009.10.003.

Réponses 1 : b

Faux. La pathologie sous-jacente traitée par anti-TNF-alpha est le plus souvent cliniquement contrôlée quand les lésions cutanées apparaissent, témoignant d'un blocage effectif du TNF alpha lors de l'apparition de la dermatose et suggérant l'implication d'autres cytokines dans le développement de cette atteinte cutanée paradoxale.

Réponses 2 : b

Faux. Les éruptions psoriasiformes paradoxales ont été observées, non seulement dans les différentes pathologies traitées par anti-TNF-alpha, mais aussi avec l'ensemble des molécules bloquant le TNF-alpha, anticorps monoclonaux comme récepteur soluble. Dans une revue récente, l'infliximab était impliqué dans 53% des cas, l'éta nercept dans 29% et l'adalimumab dans 18% des cas. Cependant, suivant la pathologie traitée par anti-TNF-alpha, le risque de développer un psoriasis serait plus important avec les anticorps monoclonaux, notamment l'adalimumab, qu'avec le récepteur soluble.

Réponses 3 : a

Vrai. Une atteinte pustuleuse palmoplantaire, volontiers invalidante, a été signalée dans plus de la moitié des cas rapportés.

Réponses 4 : b

DOIs de l'article original: 10.1016/j.annder.2009.10.003, 10.1016/j.annder.2009.10.004.

Faux. La très grande majorité des patients développant ce type de dermatose peut poursuivre un traitement par anticorps anti-TNF-alpha. Une rémission complète ou partielle peut s'observer soit spontanément, soit en associant des traitements locaux (émollients, dermocorticoïdes...), une photothérapie, une majoration de la dose de méthotrexate ou un traitement transitoire par ciclosporine. L'arrêt de l'anti-TNF-alpha doit être évalué en fonction de la sévérité, du retentissement fonctionnel et sur la qualité de vie de l'éruption induite, de la sévérité de la pathologie sous-jacente traitée par anti-TNF-alpha et de l'existence ou non de traitements alternatifs pour celle-ci.

Réponses 5 : b

Faux. Les tests allergologiques sont régulièrement négatifs, ce qui va à l'encontre d'une réaction immunoallergique contre l'une de ces molécules. L'apparition de ces dermatoses psoriasiformes semble être un effet dépendant d'une classe médicamenteuse (« effet classe »), plutôt que lié à une molécule donnée, et semble secondaire à une modification de la balance cytokinique au profit de l'interféron alpha.

Réponses 6 : a

Vrai. Quand l'anti-TNF- α est arrêté, une rémission complète est obtenue dans 96% des cas.

Réponses 7 : a

Vrai. Une atteinte cutanée a été observée dans plus de 85% des cas, associée à une atteinte viscérale dans 24% des cas, le plus souvent neurologique ou rénale, témoignant de la gravité potentielle de l'induction d'une vascularite sous anti-TNF-alpha et expliquant la nécessité d'arrêter le plus souvent ces molécules lorsque cette pathologie apparaît.

Réponses 8 : a

Vrai. L'atteinte est essentiellement pulmonaire, mais parfois aussi cutanée ou parotidienne. Des atteintes neurologiques ont été également rapportées.

Le pré-test, publié dans ce numéro, est également accessible à l'adresse suivante: [doi:10.1016/j.annder.2009.10.004](https://doi.org/10.1016/j.annder.2009.10.004).

M. Viguier^{a,*}, F. Aubin^b

^a Service de dermatologie, hôpital Saint-Louis, université Paris VII, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France

^b Université de Franche-Comté et Centre Hospitalier Universitaire,

*Service de Dermatologie,
Besançon, France*

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : manuelle.viguier@sls.aphp.fr
(M. Viguier).

Disponible sur Internet le
16 décembre 2009