



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'intolérance systémique et de réactions cutanées

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

**Plusieurs manifestations d'intolérance systémique et de nombreuses réactions cutanées peuvent être observées lors du traitement par anti-TNF $\alpha$  (1).**

### Réactions systémiques

Ces réactions sont observées essentiellement lors du traitement par infliximab, mais sont en théorie, possibles avec les autres anti-TNF $\alpha$ . En pratique, les réactions systémiques, et notamment leurs manifestations cutanées, sont exceptionnelles sous étanercept et adalimumab.

Une prémédication systématique n'est pas recommandée en l'absence d'antécédent de réaction d'hypersensibilité.

### Réactions immédiates

#### 1. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Les réactions immédiates surviennent pendant ou au décours immédiat de la perfusion, dans les 2 heures qui suivent.

Elles sont observées chez 3 à 6% des patients traités par infliximab. Elles sont essentiellement observées au début du traitement lors des 3 à 4 premières perfusions, mais peuvent aussi survenir plus tardivement.

Leur apparition a été corrélée à la présence d'anticorps anti-infliximab.

Des symptômes de gravité variable peuvent être observés :

- fièvre, frissons, nausées, vomissements, céphalées,
- prurit, exanthème allant d'un érythème discret avec sensation de cuisson à un tableau « d'homme rouge », flushs, urticaire.
- douleur thoracique, palpitation, dyspnée, poussée tensionnelle,
- réactions graves à type d'hypotension ou d'état de choc, pouvant engager le pronostic vital.

Les réactions sévères sont rares, observées chez moins de 1% des patients.

Des stratégies d'induction de tolérance ont permis chez certains patients ayant développé une forme sévère de reprendre le traitement.

**La majorité de ces réactions correspondrait à un processus non immunologique plutôt qu'à une réelle réaction anaphylactique.**

## 2. Conduite à tenir en cas de réaction systémique immédiate

Les symptômes bénins cèdent le plus souvent au ralentissement du rythme de la perfusion ou à la suspension provisoire, de quelques minutes à 1 ou 2 heures, du traitement.

Les symptômes plus graves nécessitent l'arrêt immédiat de la perfusion.

Les mesures thérapeutiques varient selon la gravité des symptômes :

- anti-histaminiques dans les réactions bénignes ;
- corticothérapie, voire techniques de réanimation dans les formes les plus sévères.

## 3. Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

Les réactions systémiques immédiate bénignes autorisent dans la majorité des cas la poursuite du traitement. Leur récurrence n'est pas systématique.

En complément d'une réduction de la vitesse de perfusion, un traitement préventif par anti-histaminiques, corticoïdes ou paracétamol peut être utilisé lors des perfusions suivantes. Son efficacité prophylactique n'a pas cependant pas été démontrée.

Les arrêts de traitement pour ce type de réaction surviennent dans moins de 5% des cas.

Une réaction sévère (avec hypotension ou bronchospasme) contre-indique formellement la poursuite du traitement.

L'instauration ultérieure d'un autre traitement anti-TNF $\alpha$  (autre molécule) est possible, mais elle devra se faire sous surveillance médicale.

## Réactions retardées

### 1. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Elles sont rares. Quand elles apparaissent, elles se manifestent 3 à 12 jours après la perfusion (2). Différents signes cliniques apparaissant sous traitement peuvent faire évoquer le diagnostic :

- arthralgies, myalgies,
- fièvre,
- prurit,
- éruption cutanée (urticaire)
- oedème de la face ou des mains,
- céphalées,
- gêne douloureuse à la déglutition.

Elles ont été principalement rapportées lors du traitement de la maladie de Crohn par infliximab. La physiopathologie de ces réactions s'apparente à celle de la maladie sérique. Leur incidence serait comprise entre 1 et 2%. Leur apparition a été corrélée à la présence d'anticorps anti-infliximab, que l'on peut désormais doser (de même que ceux dirigés contre l'adalimumab). Ces réactions se manifestent volontiers lors de la reprise du traitement faisant suite à une période d'interruption.

## 2. Conduite à tenir en cas de réaction retardée

- Hospitaliser en urgence les formes sévères.
- Arrêter le traitement par anti-TNF $\alpha$ .
- Doser les anticorps antinucléaires, les ANCA, le complément et la cryoglobulinémie.
- Faire des explorations infectieuses selon l'orientation clinique.
- Un traitement par corticoïdes peut s'avérer nécessaire dans les formes sévères.

## 3. Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

Ces réactions allergiques retardées contre-indiquent dans la majorité des cas la poursuite du traitement par anti-TNF $\alpha$  en raison de leur gravité potentielle.

L'utilisation ultérieure d'un autre anti-TNF $\alpha$  est possible, mais il doit être introduit avec prudence sous surveillance médicale (éventuellement hospitalisation).

### Réactions cutanées au point d'injection

Elles sont observées avec les traitements administrés par voie sous-cutanée (étanercept, adalimumab, certolizumab pegol et golimumab). Elles surviennent chez moins de 10 à 20% des patients.

#### 1. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Il s'agit d'un érythème, parfois accompagné de douleurs, d'un prurit et d'une réaction inflammatoire locale. Ces réactions surviennent essentiellement en début de traitement, au cours des premières semaines et s'épuisent après quelques injections. Elles ont une durée médiane de quelques jours. Chez un petit nombre de patients des réactions se développent aux précédents sites d'injections à l'occasion des nouvelles injections.

#### 2. Conduite à tenir en cas de découverte de réactions cutanées au point d'injection

- Aucun examen complémentaire n'est utile.
- Un traitement anti-histaminique ou une corticothérapie locale sont parfois utilisés.
- Avant les injections suivantes, laisser le produit revenir à température ambiante 1 heure avant l'injection et l'injecter lentement (en 1 minute) sont des mesures qui peuvent permettre de limiter les réactions cutanées locales.
- Ces réactions ne nécessitent pas habituellement l'arrêt du traitement par anti-TNF $\alpha$ .
- Leur survenue sauf exception ne contre-indique pas la poursuite du traitement par anti-TNF $\alpha$ .

### Autres réactions cutanées au cours du traitement par anti-TNF $\alpha$

De nombreuses manifestations cutanées ont été rapportées sous anti-TNF $\alpha$  (1, 3). On distingue arbitrairement les manifestations paradoxales qui correspondent à des dermatoses habituellement traitées ou améliorées par les anti-TNF $\alpha$ , des autres pathologies cutanées.

#### **Psoriasis et éruptions psoriasiformes**

Les principales manifestations paradoxales sont les éruptions psoriasiformes. Celles-ci sont abordées dans la fiche spécifiquement dédiée à ce type de réactions.

### **Eczémas**

Dans deux études prospectives totalisant 424 patients relevant un anti-TNF $\alpha$  pour une PR, 27 cas de dermatose eczématiforme ont été observés (4, 5). Les aspects cliniques sont variables : dyshidrose, eczéma nummulaire, lésions papuleuses, et prennent parfois un aspect non spécifique. Chez certains patients, la distribution des lésions est du type de celles observées dans la dermatite atopique. Le plus souvent ces réactions sont modérées, et peuvent être contrôlées par les dermocorticoïdes sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement.

### **Réactions lichénoïdes**

Elles ont été décrites avec les trois premiers anti-TNF $\alpha$  et sont histologiquement caractérisées par un aspect de dermatite d'interface associant un infiltrat diffus du derme superficiel, une vacuolisation de la basale et des foyers de nécrose kératinocytaire. Cliniquement, elles peuvent prendre l'aspect d'exanthèmes papuleux et érythémateux, mais aussi psoriasique (voir fiche « Réactions paradoxales »).

### **Sarcoïdose**

L'efficacité des anti-TNF $\alpha$  dans la sarcoïdose est incertaine (6). Plusieurs cas de sarcoïdose survenant chez des patients atteints de PR ou de SA traités essentiellement par étanercept mais aussi par infliximab ou adalimumab ont été rapportés (7). Chez ces patients, l'atteinte était essentiellement pulmonaire, mais parfois aussi cutanée ou parotidienne. La sarcoïdose survenait entre 2 et 60 mois après le début du traitement par anti-TNF $\alpha$ . 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.

### **Granulome annulaire**

Le granulome annulaire (GA) est caractérisé histologiquement par un centre nécrobiotique entouré d'un infiltrat cellulaire. Plusieurs cas de GA apparus sous anti-TNF $\alpha$  ont été rapportés, dont une série de neuf patients (8). 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 4 à 14 mois et se présentait, le plus souvent, sous une forme généralisée touchant les membres supérieurs. Sur les 9 cas, l'adalimumab était impliqué six fois, l'infliximab deux fois et l'étanercept une fois. 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 (8).

### **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. Cinq cas de DIG apparus sous anti-TNF $\alpha$  ont été rapportés, chez des patients ayant une PR ou un

### **rhumatisme psoriasique (9, 10).**

Bien que la DIG soit un phénomène réactionnel qui peut s'observer dans la PR, l'apparition rapide des lésions après l'introduction du traitement était en faveur de son rôle inducteur. Les lésions étaient des macules annulaires asymptomatiques, des papules ou des plaques indurées, certaines avec un centre clair et une bordure discrètement surélevée, prédominant sur le tronc les épaules et les membres supérieurs. **Chez trois patients traités par infliximab ou adalimumab, le traitement a été arrêté et les lésions cutanées ont guéri (9). 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 (9, 10).**

### **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 (11), sous infliximab (12) et sous adalimumab. De plus, l'apparition de ces nodules cutanés est parfois associée à l'apparition de nodules pulmonaires (11).** 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.

### **Vascularites cutanées**

(voir fiche « Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition... d'intolérance systémique et de réactions cutanées ? »)

### **Autres dermatoses**

De nombreuses autres affections de la peau et des phanères ont été rapportées chez des patients recevant des anti-TNF $\alpha$ , dont des cas de dermatoses bulleuses auto-immunes et des cas d'alopécies, voire de pelade. Ces situations restent rares.

## **Quelle conduite à tenir en cas d'apparition de lésions cutanées sous anti-TNF $\alpha$ ?**

- Préciser les antécédents dermatologiques du patient.
- Rechercher des signes associés : fièvre, arthralgies, prurit.
- Rechercher une prise médicamenteuse intercurrente.
- Préciser la chronologie d'apparition des signes cutanés par rapport aux prises médicamenteuses, ou par rapport à des événements infectieux intercurrents éventuels.
- Identification du type de lésions et confirmation du diagnostic par un dermatologue, avec la réalisation si nécessaire d'une biopsie cutanée avec étude en immunofluorescence.
- Selon l'aspect des lésions : dosage des anticorps anti-nucléaires, des ANCA,

recherche d'un syndrome inflammatoire, d'une hyperéosinophilie.

- Traitement de l'affection cutanée. Dans le cas du psoriasis, traitement le plus souvent par des topiques locaux.
- L'étendue et la sévérité des lésions cutanées nécessitent dans certains cas l'arrêt du traitement anti-TNF $\alpha$ .
- Dans le cas du psoriasis, l'arrêt du traitement anti-TNF $\alpha$  ou le changement de molécule n'a pas toujours un effet sur les lésions (voir fiche « Réactions Paradoxaes »).

#### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

La reprise du traitement anti-TNF $\alpha$  est possible dans la majorité des cas. Elle se discutera en fonction du diagnostic retenu et du rapport bénéfice-risque du traitement.

Des cas de récurrence du psoriasis après la reprise du même anti-TNF $\alpha$  ont été rapportés. La décision de reprise du même anti-TNF $\alpha$  doit être discutée au cas par cas en fonction de la sévérité des lésions cutanées.

#### Références

1. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, et al. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:486-504.
2. Riegert-Johnson DL, Godfrey JA, Myers JL, et al. Delayed hypersensitivity reaction and acute respiratory distress syndrome following infliximab infusion. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:186-91.
3. Viguier M, Richette P, Bachelez H, et al. Manifestations cutanées paradoxales des anti-TNF-alpha. Paradoxical cutaneous manifestations during anti-TNF-alpha therapy. *M. Ann Dermatol Vénérolog* 2010;137:64-71.
4. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, et al. Dermatological conditions during TNF alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R666-76.
5. Lee HH, Song IH, Friedrich M, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007;156:486-91.
6. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, et al. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis : results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005;128:1062-7.
7. Massara A, Cavazzini L, La Corte R, et al. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: A New "Class Effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:313-9.
8. Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, et al. Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:567-70.
9. Deng A, Harvey V, Sina B, et al. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Arch Dermatol* 2006;142:198-202.
10. Hu S, Cohen D, Murphy G, et al. Interstitial granulomatous dermatitis in a patient with rheumatoid arthritis on etanercept. *Cutis* 2008;81:336-8.
11. Cunnane G, Warnock M, Fye KH, et al. Accelerated nodulosis and vasculitis following etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:445-9.
12. 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.