



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de pathologie auto-immune (lupus induit, démyélinisation...) ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de signes d'auto-immunité ?

- La simple présence d'anticorps anti-nucléaires lors du bilan initial ne constitue pas une limite à l'emploi d'un anti-TNF $\alpha$  : il n'a pas été montré que les patients ayant de tels auto-anticorps répondaient moins bien aux anti-TNF $\alpha$  ou développaient plus d'effets secondaires.
- Devant des manifestations cliniques d'une pathologie auto-immune associée à la PR (syndrome de chevauchement avec un lupus, connectivite mixte...), il n'y a pas non plus de contre-indication à employer un anti-TNF $\alpha$ , mais dans l'état actuel des connaissances, il y a peu d'expérience permettant d'affirmer l'absence de risque d'exacerbation de la connectivite. De tels patients doivent faire l'objet d'une vigilance particulière.
- Il paraît légitime de rechercher la présence d'anticorps anti-nucléaires avant la mise en route du traitement par anti-TNF $\alpha$  pour avoir un titre de référence. Certains auteurs proposent une surveillance annuelle du titre de ces auto-anticorps, mais il n'y a aucun élément scientifique permettant de justifier ce contrôle systématique.

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

Sous traitement anti-TNF $\alpha$ , différents signes cliniques et biologiques peuvent faire évoquer des manifestations lupiques :

- signes généraux : asthénie, fièvre,
- érythème cutané surtout sur les zones exposées, rash malaire, éruption discoïde,
- ulcération buccale,
- engelures,
- thrombose,
- pleurésie, péricardite,
- recrudescence de manifestations lupiques pré-existantes,
- cytopénie,
- recrudescence de douleurs articulaires ou de myalgies.

Il n'y a en principe pas d'atteinte rénale au cours des lupus induits par les anti-TNF $\alpha$ .

### Conduite à tenir en cas de découverte d'une auto-immunisation sous anti-TNF $\alpha$ ?

- En l'absence de signe clinique d'appel, aucun bilan ne s'impose, compte-tenu de l'absence de conséquence pratique de l'apparition d'auto-anticorps sous traitement anti-TNF $\alpha$ .
- Le simple développement d'auto-anticorps n'impose pas l'arrêt des anti-TNF $\alpha$ , quel que soit leur taux.
- L'apparition de manifestations potentiellement lupiques (érythème en zone exposée, engelures, rash malar, éruption discoïde...) peut survenir avec un délai moyen de traitement de 16 mois (4).
  - Elle impose la réalisation d'un bilan auto-immun. Ce bilan comporte la recherche d'anticorps anti-nucléaires, et, en cas de positivité, la recherche d'anticorps anti-ADN et d'anticorps contre les antigènes nucléaires solubles. D'autres anticorps peuvent être recherchés, selon la nature des manifestations cliniques (par exemple : anticorps anti-phospholipides, anticardiolipine en cas de thrombose).
  - L'attitude quant à l'arrêt des anti-TNF $\alpha$  varie selon les auteurs, et bien entendu selon la nature des manifestations. L'apparition de simples lésions cutanées lupiques nécessite un avis spécialisé avant d'autoriser la poursuite du traitement par anti-TNF $\alpha$ .  
Les manifestations cutanées mineures, tels les lupus engelures, peuvent céder malgré la poursuite du traitement.
  - Une amélioration des manifestations cliniques est habituellement observée en moins de 3 mois après l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  (4). La grande majorité des patients traités par un autre anti-TNF $\alpha$  n'ont pas vu réapparaître de manifestations lupiques (4).
- En cas d'aggravation clinique d'un syndrome de chevauchement (PR + lupus), il est recommandé d'arrêter les anti-TNF $\alpha$ .

### État des connaissances concernant le risque de phénomènes d'auto-immunisation sous anti-TNF $\alpha$

- Des phénomènes d'auto-immunité sont fréquemment observés sous anti-TNF $\alpha$ . Ces phénomènes se limitent habituellement à l'apparition d'auto-anticorps, essentiellement des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-ADN natif, de type IgM le plus souvent (contrairement au lupus systémique où il s'agit d'anticorps de type IgG) (5, 6).
  - Les auto-anticorps induits apparaissent tôt, dès 4 à 10 semaines de traitement (6). Leur titre fluctue au cours du temps, et ils disparaissent en 3 à 6 mois à l'arrêt du traitement.

- De tels phénomènes ont été observés avec tous les anti-TNF $\alpha$ , avec une fréquence variable : de 20 à 50% des patients traités développent des anticorps anti-nucléaires, et 15 à 20% des anticorps anti-ADN (7). Le taux de ces anticorps peut être très élevé.
- Ces manifestations dysimmunitaires biologiques peuvent s'observer quelle que soit la pathologie motivant le traitement (PR, SA, maladie de Crohn, rhumatisme psoriasique, psoriasis). Elles sont plus fréquentes sous infliximab que sous étanercept, adalimumab, certolizumab pegol et golimumab (4, 7-9).
- Le plus souvent, ces phénomènes d'auto-immunité n'ont aucune traduction clinique. Cependant, de rares lupus induits ont été décrits (4, 6, 10-12). Leur incidence a été évaluée à 0,18% dans un échantillon de 11000 patients recevant de l'infliximab ou de l'étanercept pour un rhumatisme inflammatoire, sans différence entre les deux molécules (1). Dans les différentes séries publiées, moins de 50% des patients valident plus de 4 des critères de classification du lupus de l'ACR (2, 3) mais le critère 11 (présence d'anticorps antinucléaires) n'est pas applicable quand on évoque un lupus induit. Toutes les formes cliniques habituelles de la maladie sont rapportées : lupus systémique, subaigu et discoïde. Les manifestations cutanées prédominent : rash malaire, photosensibilité, urticaire, purpura, alopecie, lésions érythémato-squameuses discoïdes, Les atteintes neurologiques et rénales semblent très rares (3). La régression en quelques semaines à l'arrêt du traitement est habituelle. D'autres pathologies dysimmunitaires ont été plus rarement rapportées : pathologies démyélinisantes, neuropathies périphériques auto-immunes, vascularites, uvéites, diabète auto-immun, hépatites auto-immunes, cytopénies auto-immunes... (12-15).
- Le développement d'anticorps antinucléaires et anti-DNA-natifs sous anti-TNF $\alpha$  pourrait être associé et même prédictif d'une perte de réponse au traitement. Dans la PR, les patients qui développent des anticorps anti-nucléaires sous infliximab ont un score DAS28 plus élevé à la semaine 52 que ceux qui n'en développent pas (16). Dans le psoriasis, la proportion de patients ayant des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-DNA-natif est d'autant plus élevée qu'ils sont en échec d'un deux ou trois anti-TNF $\alpha$ . Chez ces patients, les anticorps se développent avant que le traitement soit cliniquement en échec et leur développement n'est pas lié à la durée du traitement (17).

## Démyélinisation

### Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de démyélinisation ?

L'usage des anti-TNF $\alpha$  est formellement contre-indiqué en cas de sclérose en plaques (SEP) avérée et évolutive. En cas de PR grave, s'il coexiste une SEP demeurant inactive, l'utilisation d'un anti-TNF $\alpha$  doit être discutée avec le neurologue (analyse de la balance «bénéfices-risques»).

Il est donc nécessaire de rechercher à l'interrogatoire l'existence de symptômes neurologiques (anciens ou récents) pouvant faire évoquer une sclérose en plaques (SEP) «latente» et ne pas hésiter à demander un avis auprès d'un neurologue.

En cas d'antécédent familial de sclérose en plaques, il est recommandé d'informer le patient et d'être attentif à l'apparition de signes neurologiques.

En revanche, il n'est pas recommandé de faire un IRM du système nerveux central en l'absence de signe clinique. En effet, la mise en évidence de microlésions banales de la substance blanche, d'interprétation délicate, compliquera l'interprétation et la décision thérapeutique.

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

Sous traitement anti-TNF $\alpha$ , différents symptômes neurologiques peuvent évoquer une démyélinisation :

- paresthésies,
- troubles visuels,
- troubles des fonctions supérieures, confusion,
- troubles vésico-sphinctériens,
- troubles de l'équilibre, troubles de la marche,
- apraxie,
- paralysie faciale.

L'apparition de tels symptômes ne doit pas faire négliger les autres possibilités diagnostiques :

- polyneuropathie médicamenteuse ou polyradiculonévrite,
- vascularite rhumatoïde.

#### Conduite à tenir en cas de découverte d'une pathologie démyélinisante sous anti-TNF $\alpha$ ?

La découverte ou la suspicion d'une pathologie démyélinisante justifie de :

- réaliser des explorations complémentaires pour confirmer le diagnostic : IRM cérébrale et médullaire, ponction lombaire, potentiels évoqués moteurs, visuels et sensitifs...,
- arrêter immédiatement le traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Quelques patients traités par anti-TNF $\alpha$  pour PR ont présenté sous traitement (18-20) :

- l'exacerbation/l'aggravation d'une SEP pré-existante,
- l'apparition *de novo* d'un tableau clinique compatible avec le diagnostic de SEP,
- divers symptômes neurologiques pouvant faire évoquer un processus démyélinisant, dont une névrite optique.

Chez la majorité de ces patients, une résolution partielle ou complète des symptômes a été observée à l'arrêt du traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Quelques essais ont évalué l'infliximab et le lenercept, autre anti-TNF $\alpha$  non commercialisé, en traitement de la SEP : ces molécules se sont révélées inefficaces ou ont été à l'origine d'une aggravation de la maladie (21-23).

#### Etat des connaissances concernant le risque

En cas de SEP, la reprise d'un anti-TNF $\alpha$  est contre-indiquée. Cependant, un traitement anti-TNF $\alpha$  peut être discuté s'il est considéré comme indispensable pour le traitement d'une maladie active et sévère, à condition que la SEP soit en rémission. Dans ce cas, l'avis d'un neurologue est indispensable.

#### Références

1. De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R545-51.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(4):242-51.
3. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005;38:507-18.
4. Wetter D, Davis MD. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2009;84:979-84.
5. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43:2383-90.
6. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2003;48:1015-23.
7. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, et al. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002;359:579-80.
8. Debandt M, Vittecoq O, Descamps V, et al. Anti-TNF-alpha-induced systemic lupus syndrome. *Clin Rheumatol* 2003;22:56-61.
9. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, et al. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biological and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2192-201.
10. Carlson E, Rothfield N. Etanercept-induced lupus-like syndrome in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1165-6;author reply 1166.
11. Cairns AP, Duncan MK, Hinder AE, et al. New onset systemic lupus erythematosus in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1031-2.
12. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents : a double-edged sword ? *Autoimmun Rev* 2010;9:188-93.
13. Richez C, Dumoulin C, Schaefferbeke T. Infliximab induced chilblain lupus in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:760-1.
14. Richez C, Blanco P, Dumoulin C, et al. Lupus erythematosus manifestations exacerbated by etanercept therapy in a patient with mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:273.
15. Richez C, Blanco P, Lagueny A, et al. Neuropathy resembling CIDP in patients receiving tumor necrosis factor-blockers. *Neurology* 2005;64:1468-70.
16. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, et al. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:403-7.
17. Pink AE, Fonia A, Allen MH, et al. Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumor necrosis factor-alpha therapy in psoriasis: a retrospective, observational study. *Br J Dermatol* 2010;162:780-5.

18. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor · antagonism? *Arthritis Rheum* 2001;44:977-83.
19. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, *et al.* Demyelination occurring during Anti-Tumor Necrosis Factor · Therapy for inflammatory Arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-69.
20. FDA meeting March 2003: Update on the safety on new drugs for rheumatoid arthritis. Part II: CHF, Infection and other safety issues.
21. Wiendl H, Hohlfeld R. Therapeutic approaches in multiple sclerosis: lessons from failed and interrupted treatment trials. *BioDrugs* 2002;16:183-200.
22. van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, *et al.* Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996;47:1531-4.
23. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Tnf neutralization in MS: Results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology* 1999;53:457-65.