



Que faire en cas d'apparition de réactions paradoxales ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Une réaction paradoxale est définie comme étant l'apparition sous anti-TNF α d'une pathologie normalement traitée ou améliorée par les anti-TNF α .

Les anti-TNF α ont l'Autorisation de Mise sur le Marché pour le traitement des pathologies suivantes : PR, SA, psoriasis en plaques de l'enfant (pour l'éta nercept) et de l'adulte, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin de l'enfant et de l'adulte (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique.

Manifestations cutanées

L'incidence de l'apparition de psoriasis ou d'éruptions psoriasiformes chez les patients porteurs d'une PR traités par anti-TNF α a été évaluée dans deux registres :

- Le registre britannique BSRBR l'évalue à 1,04 [IC95% 0,67-1,54] pour 1000 patients-année traités. L'incidence est plus élevée sous adalimumab par rapport à l'éta nercept (IRR 4,6 [IC95% 1,7-12,1]) et par rapport à l'infliximab (IRR 3,5 [IC95% 1,3-9,3]) (1).
- Le registre espagnol BIOBADASER retrouve une incidence un peu plus élevée de l'ordre de 3,0 pour 1000 patients-année traités (2).

Les lésions apparaissent le plus souvent au cours du premier trimestre après initiation du traitement.

Les lésions apparaissent quelques jours à 48 mois après l'introduction de la molécule, mais le plus souvent au premier trimestre après l'initiation du traitement. Des cas ont été rapportés après l'arrêt de l'anti-TNF α . Il s'agit le plus souvent de femmes (70%) atteintes de PR dans 50% des cas, spondylarthropathies dans 22% ou de maladies inflammatoires chroniques du tube digestif (16% des cas) (3).

1. Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de psoriasis ?

Trois anti-TNF α (adalimumab, infliximab et éta nercept) ont l'AMM dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère.

Aucune étude ne compare l'efficacité et la tolérance de ces trois traitements dans le psoriasis.

Chez un patient porteur de psoriasis, ces trois anti-TNF α peuvent donc être utilisés sans qu'il n'y ait d'argument scientifique pour préférer l'un d'entre eux.

2. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Les éruptions psoriasiformes induites par les anti-TNF α reproduisent les différentes formes cliniques de psoriasis avec en particulier :

- une prédominance des atteintes pustuleuses palmo-plantaires (\geq 50% des cas)
- psoriasis en plaques (environ 50%) avec parfois localisations atypiques (périnée, plis inguinaux)
- psoriasis en gouttes (environ 10%)
- lésions multiples coexistant chez un même patient (15%)
- une rareté des atteintes unguéales.

Les patients ayant des antécédents de psoriasis développent souvent un psoriasis de morphologie et de localisation différente de celui de leur pathologie habituelle.

3. Conduite à tenir en cas d'apparition de lésions cutanées

Identification du type de lésions

- Préciser les antécédents dermatologiques du patient
- Préciser la chronologie d'installation des lésions par rapport à l'instauration du traitement par anti-TNF α et des autres prises médicamenteuses
- Décrire le type de lésions, leur localisation, leur aspect
- Décrire les signes associés : prurit, fièvre, arthralgie
- Rechercher un contage infectieux éventuel
- En cas de lésions cutanées atypiques : avis dermatologique +/- biopsie
- Selon l'aspect des lésions, dosage des ANCA, recherche d'un syndrome inflammatoire, d'une hyperéosinophilie.

Si confirmation d'éruption psoriasiforme

- Evaluation de la sévérité de l'atteinte cutanée (étendue des lésions, impact sur la qualité de vie).
- Evaluation de la sévérité de la pathologie initialement traitée par anti-TNF α .

Prise en charge thérapeutique

La grande majorité des patients développant ce type de dermatose peut poursuivre un traitement par anti-TNF α , soit avec la molécule initialement prescrite soit avec une autre.

- En cas d'atteinte légère à modérée : traitement local (émollients, dermocorticoïdes, dérivés de la vitamine D) ou général (photothérapie, acitrétine, méthotrexate)
- En cas d'atteinte sévère :
 - En cas d'alternative aux anti-TNF α , changement d'immunosuppresseur
 - En cas d'absence d'alternative aux anti-TNF α : remplacement d'un anticorps monoclonal par un récepteur soluble en première intention, par un autre anticorps monoclonal en seconde intention, ou adjonction d'un traitement par voie générale (photothérapie, méthotrexate).

4. État des connaissances concernant le risque d'apparition de psoriasis sous traitement anti-TNF α

Une revue de la littérature récente reprend l'ensemble des données de la littérature concernant les réactions paradoxales cutanées sous anti-TNF α (4).

Une revue de 200 cas a été publiée par Collamer et al (5). Parmi ceux-ci, 43% des patients étaient traités pour une PR, 26% pour spondylarthrite et 20% pour une maladie de Crohn. Les trois anti-TNF α adalimumab, étanercept, infliximab sont impliqués. Le délai moyen d'apparition des lésions était de 10,5 mois (6).

Cliniquement, il s'agit d'une pustulose palmo plantaire dans 56% des cas et d'un psoriasis vulgaire dans 50% des cas. Des localisations atypiques étaient retrouvées. Les lésions disparaissaient spontanément dans 26% des cas et persistant malgré l'arrêt des traitements dans 5% des cas, 66% pouvaient poursuivre le traitement. Parmi les patients pour lesquels un changement de traitement vers un autre anti-TNF α est réalisé, 52% n'ont pas eu de récurrence des lésions (6).

L'histologie des lésions de psoriasis induites par les anti-TNF α est superposable à celle du psoriasis commun : hyperplasie kératinocytaire, parakératose, infiltrat lymphocytaire dermique, capillaires du derme dilatés, pustulose intradermique. L'aspect immuno-histochimique des lésions induites par le TNF est également similaire à celui du psoriasis commun, avec en particulier la présence de lymphocytes T CD8+ dans l'épiderme.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques coexistent sans que l'on connaisse vraiment à l'heure actuelle le mécanisme de cette réaction.

Une des hypothèses est la modification de la balance INF α /TNF α chez les patients traités par anti-TNF α . L'INF α est une cytokine produite par les cellules dendritiques plasmocytoïdes (pDC) qui vont recruter et activer par le biais de co-récepteurs (notamment CXCR3) des lymphocytes T favorisant la genèse des lésions cutanées. Le TNF α possède normalement un rôle inhibiteur sur les pDC. La levée de l'inhibition entraîne une sur activation des pDC, d'où une augmentation du taux d'INF α . Ceci ne serait valable que chez des sujets prédisposés génétiquement (7).

Manifestations digestives

L'apparition ou la récurrence d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) sous anti-TNF α a été décrite uniquement dans les spondylarthropathies et les arthrites juvéniles idiopathiques.

Celle-ci est de 0,8 nouveau cas pour 100 patients années traités dans la SA (8) et de 1,9 nouveaux cas pour 100 patients années dans les arthrites juvéniles idiopathiques (9).

Actuellement, seuls les anticorps monoclonaux sont efficaces et ont une AMM dans les MICI, l'infliximab dans la maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Ulcéro Hémorragique (RCUH), l'adalimumab dans la MC.

1. Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de MICI ?

- Chez un patient candidat aux anti-TNF α pour un rhumatisme inflammatoire, il est nécessaire de rechercher un antécédent de MICI.
- Chez un patient asymptomatique, il n'y a pas de rationnel scientifique pour réaliser une endoscopie à titre systématique.
- En cas de suspicion de maladie digestive associée, il est nécessaire de la confirmer par endoscopie et biopsie.
- En cas d'atteinte confirmée et d'indication d'un traitement par anti-TNF α , il est nécessaire de rechercher un antécédent de MICI et son activité.
- En cas de MICI active, il semble licite de préférer un anticorps monoclonal, adalimumab ou infliximab en fonction de l'indication et de l'AMM.
- En cas de MICI bien contrôlée, les trois anti-TNF α étanercept, adalimumab et infliximab peuvent être proposés, mais l'étanercept n'aura pas d'efficacité sur celle-ci.

2. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Les signes suivants doivent faire rechercher une pathologie digestive :

- Fièvre
- Douleurs abdominales
- Syndrome pseudo-occlusif
- Diarrhée glairo-sanglante
- Fistule ou abcès anal
- Ulcérations buccales.

3. Conduite à tenir en cas d'apparition de signes digestifs

Interrogatoire :

- Historique des prises médicamenteuses
- Chronologie de l'atteinte digestive
- Signes associés : fièvre, altération de l'état général, frisson.

Examen clinique

- Eliminer une autre cause de pathologie digestive
- Evaluer la gravité
- Recherche de complications.

Examens complémentaires

- Coproculture +/- sérologies si doute sur une origine infectieuse
- Avis gastro-entérologique + endoscopie + biopsie.

Prise en charge thérapeutique

- Les données de la littérature sont actuellement insuffisantes.
- Des cas d'exacerbation ou d'apparition de MICI ont été rapportés chez des patients porteurs d'une spondylarthrite ou d'une arthrite juvénile idiopathique essentiellement

sous étanercept.

- Nous pouvons proposer les mesures suivantes :

- Réévaluation de l'indication de l'étanercept, s'il s'agit du traitement en cours
- Discussion d'introduction d'un traitement de fond efficace sur les MICI (Imurel ou salazopyrine)
- Traitement médical +/- chirurgical de la poussée de MICI
- Bascule de traitement de l'étanercept vers un anticorps monoclonal.

4. État des connaissances concernant le risque d'apparition de MICI sous traitement anti-TNF α

Il est décrit dans la littérature l'exacerbation ou l'apparition de MICI chez des patients traités pour une SA ou une arthrite juvénile idiopathique par étanercept.

Aucune donnée n'est disponible sur l'apparition de MICI sous anti-TNF α traités pour une PR ou un psoriasis.

Plusieurs études rapportent des cas de MICI *de novo* dans les spondylarthrites ou les arthrites juvéniles idiopathiques.

La revue de la littérature de Braun et al (8) reprend les données de 9 études, incluant 1130 patients traités par les trois anti-TNF α pour une spondylarthropathie.

Parmi ceux-ci, 6% ont un antécédent de MICI, quelque soit l'anti-TNF α évalué.

Sous étanercept, les auteurs relèvent 14 cas de MICI dont 9 récurrences (4 MC, 5 RCUH) et 5 *de novo* (4 MC, 1 RCUH). L'incidence est de 2,2 nouveaux cas pour 100 patients-année traités [IC95% 1,2-3,8].

Sous infliximab, 1 cas d'exacerbation de MC est décrit, soit une incidence de 0,2 pour 100 patients-année traités [IC95% 0-0,9].

Sous adalimumab, 4 cas sont décrits, 3 récurrences (1 MC et 2 RCUH) soit 2,3 cas pour 100 patients-année traités [IC95% 0,5-6,6].

Sous placebo sont rapportés 1 RCUH et 1 MC soit 1,3 cas pour 100 patients-année traités.

Le délai moyen d'apparition des symptômes est de 242 jours avec des extrêmes allant de 57 à 545 jours.

Le devenir des patients était précisé uniquement pour 14 patients traités par étanercept. Sur les 8 patients porteurs d'une MC, 5 sont sortis de l'étude parmi lesquels 3 ont été traités avec succès par infliximab, 1 a terminé les 12 mois de l'étude et 2 ont poursuivi l'étude après adjonction de salazopyrine.

Sur les 6 patients porteurs d'une RCUH, la moitié a poursuivi l'étude avec une adjonction d'un DMARD puis ont arrêté l'étanercept ultérieurement, l'autre moitié est sortie de l'étude et a été traitée par azathioprine et corticoïdes.

Parmi les patients aux antécédents de MICI, le risque de résurgence est supérieur sous étanercept et adalimumab par rapport à l'infliximab avec un OR respectivement de 18 [IC95% 2,1-154,4] et de 4,2 [IC95% 0,4-44,2].

Un travail de collecte rétrospective des MICI apparues sous anti-TNF α a été réalisé par le CRI en 2010 (Toussirot et al, in press).

Plusieurs hypothèses physiopathologiques coexistent sans que l'on connaisse vraiment à l'heure actuelle le mécanisme de cette réaction.

Une signature IFN a été observée au sein des lésions dans ce type de réaction (10) et une des hypothèses est la modification de la balance INF α /TNF α chez les patients traités par anti-TNF α . L'INF α est une cytokine produite par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) qui vont recruter et activer par le biais de co-récepteurs (notamment CXCR3) des lymphocytes T favorisant la genèse des lésions cutanées. Le TNF α possède normalement un rôle inhibiteur sur les pDC. La levée de l'inhibition entraîne une sur-activation des pDC, d'où une augmentation du taux d'INF α . Ceci ne serait valable que chez des sujets prédisposés génétiquement (7).

Une autre hypothèse proposée à partir d'un modèle murin fait intervenir l'exacerbation de la fonction des Lymphocytes Th17 et la réduction de l'expansion des lymphocytes Treg (11).

Références

1. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, 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.
2. Pérez-Zafrilla B, et al. Is psoriasis a complication of anti-TNF treatment? *Arthritis Rheumatism* 2008;58(Suppl):S781
3. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996-1001.
4. Viguier M, Richette P, Bachelez H, et al. Paradoxical cutaneous manifestations during anti-TNF therapy. *Joint Bone Spine* 2010;137:64-71.
5. Collamer AN, Battafarano DF, et al. 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. 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.
7. Cuchacovich R, Espinoza CG, Virk Z, et al. Biologic therapy (TNF-alpha antagonists)-induced psoriasis: a cytokine imbalance between TNF-alpha and IFN-alpha? *J Clin Rheumatol* 2008;14:353-6.
8. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007;57:639-47.
9. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1145-52.
10. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, et al. Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasiform eruptions associated with antitumour necrosis factor-alpha treatments. *Br J Dermatol* 2009;161:1081-8.
11. Ma HL, Napierata L, Stedman N, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. *Arthritis Rheum*. 2010;62:430-40.