

LES EFFETS CUTANÉS INDÉSIRABLES DES ANTAGONISTES DU TNF α

V. FAILLA (1), M. SABATIELLO (2), E. LEBAS (3), V. DE SCHAEZTEN (4), B. DEZFOULIAN (4), A.F. NIKKELS (5)

RESUME : Les antagonistes du TNF α , incluant l'adalimumab, l'étaNERCEPT et l'infliximab, représentent une classe de médicaments aux propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Les effets cutanés indésirables ne sont pas très fréquents mais très variés. Aucun profil des patients atteints n'est reconnu aujourd'hui. Les principaux effets aigus sont une réaction au site de l'injection et du prurit. A long terme, d'autres effets indésirables cutanés peuvent être d'ordre infectieux ou inflammatoire. Exceptionnellement, ils sont d'ordre néoplasique. L'association d'autres agents immunosuppresseurs pourrait accentuer ce risque. Certains effets indésirables cutanés, comme le lupus, imposent l'arrêt immédiat du traitement biologique, d'autres une interruption temporaire. Dans la plupart des autres effets indésirables cutanés, la poursuite du traitement par antagoniste du TNF α est autorisée.

Selon les premiers résultats des études cliniques et pré-cliniques, les nouveaux traitements ciblés, visant l'IL12/23, l'IL23 et l'IL17, aurait un profil d'effets indésirables cutanés similaire à celui des antagonistes du TNF α . Les réactions indésirables cutanées de type inflammatoire seraient moins souvent rencontrées par rapport aux antagonistes du TNF α .

MOTS-CLÉS : Antagonistes du TNF α - Lupus - Psoriasis - Effets indésirables cutanés

INTRODUCTION

Les antagonistes du TNF α ont révolutionné la prise en charge de certaines maladies inflammatoires, notamment celle du psoriasis en plaques modéré à sévère, de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn et de la rectocolite ulcéreuse. Leur profil de sécurité est très favorable avec un recul d'une dizaine d'années. Néanmoins, un large éventail de réactions indésirables cutanées est observé (1-8).

Trois antagonistes du TNF α sont actuellement disponibles en Belgique : l'étaNERCEPT (Enbrel[®], Pfizer), l'adalimumab (Humira[®], Abbott) et l'infliximab (Remicade[®], Schering).

EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS

Les réactions cutanées aiguës apparaissent essentiellement au niveau du site d'injection, et celles plus rarement sont des réactions d'hypersensibilité cutanée et des réactions urticariennes (3) (Tableau I). Les réactions cutanées tardives

TITRE

SUMMARY : The TNF α antagonists, including adalimumab, etanercept and infliximab, represent a class of anti-inflammatory and immunosuppressive drugs. Although cutaneous adverse effects are uncommon, they are varied. There is no particular risk profile to develop cutaneous adverse effects. The principal acute side effects are injection site reactions and pruritus. The major long term cutaneous side effects are infectious and inflammatory conditions. Neoplastic skin diseases are exceptional. The association with other immunosuppressive agents can increase the risk of developing cutaneous adverse effects. Some adverse effects, such as lupus erythematosus, require immediate withdrawal of the biological treatment, while in other cases temporary withdrawal is sufficient. The majority of the other cutaneous adverse effects can be dealt without interrupting biologic treatment. Preclinical and clinical investigations revealed that the new biologics, aiming IL12/23, IL23 and IL17, present a similar profile of cutaneous adverse effects, although inflammatory skin reactions may be less often encountered compared to TNF α antagonists.

KEYWORDS : TNF α antagonists - Lupus - Psoriasis - Cutaneous adverse effects

sont plutôt d'origine inflammatoire et sont majoritairement représentées par différentes formes de psoriasis, d'eczéma ou de dermatite atopique (Tableau I).

PSORIASIS

Les anti-TNF α peuvent conduire à une aggravation d'un psoriasis préexistant, à l'apparition d'un psoriasis de novo (Fig. 1), d'un psoriasis (pustuleux) palmo-plantaire (Fig. 2) ou d'une toxi-dermie psoriasiforme (6, 8, 9). Leur fréquence est estimée à 1,5 à 5 % des traitements anti-TNF α (8). L'exacerbation survient généralement au cours des premiers mois de traitement (8). L'arrêt de la thérapie aboutit habituellement à une guérison totale, ou à une amélioration partielle dans 50% des cas. Par contre, le psoriasis pustuleux palmoplantaire induit par les anti-TNF α est notoirement difficile à traiter, en particulier chez les patients qui n'ont jamais présenté un psoriasis auparavant.

Un traitement topique est indiqué lorsque moins de 5% de la surface corporelle est atteinte (dermo-corticoïdes puissants, avec ou sans analogue de la vitamine D, kératolytiques). Si la réponse thérapeutique n'est pas satisfaisante, la photothérapie (PUVA, UVB), ou le méthotrexate, la ciclosporine ou l'acitrétine, peuvent être utiles. Si la pathologie

(1) Assistante, (2) Consultante, (3) Chef de clinique adjoint, (4) Chef de clinique, (5) Chargé de cours, Chef de Service, Service de Dermatologie, CHU de Liège.

TABLEAU I. PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS DES ANTI-TNF α

Réactions immédiates	Fréquence	Attitude thérapeutique
Prurit	fréquent	A
Réactions sur le site d'injection	fréquent	A
Réactions urticariennes	rare	B
Réactions anaphylactiques	rare	C
Réactions tardives	Fréquence	Attitude thérapeutique
- Inflammatoires		
Aggravation du psoriasis	1,5-5%	B
Induction d'un psoriasis	1,5-5%	B
Vasculites	rare	C
Purpura Henoch Schoenlein	exceptionnel	C
Dermatose granulomateuse interstitielle	exceptionnel	B
Lupus like syndrome	rare	B - C
Dermatite atopique	exceptionnel	A
Rash lichénoïde	exceptionnel	A
Dermatite herpétoïde	exceptionnel	A
Alopécie	exceptionnel	A
Granulome annulaire	exceptionnel	A
- Infections cutanées		
Mycotiques cryptococcus eterma cryptococcus dermatophytoses	exceptionnel	B
Bactériennes, folliculites	rare	B
Herpès, Zona, Varicelle, Poxvirus	rare	B
- Hyperprolifératives		
Mélanome	exceptionnel	C
Carcinome spinocellulaire	rare	A
Carcinome basocellulaire	rare	A
Lymphome T cutané	exceptionnel	C

A : La poursuite du traitement par anti-TNF α est autorisée.
 B : La poursuite du traitement par anti-TNF α est soumise à un avis médical, arrêt temporaire à considérer.
 C : L'interruption du traitement par anti-TNF α est fortement recommandée.

cutanée est récalcitrante, il convient de modifier l'anti-TNF α . Le changement vers un autre traitement biologique ou l'arrêt du traitement ne garantissent pas toujours la guérison.

ECZÉMA

Les patients traités par les anti-TNF α peuvent présenter un eczéma dyshydrosique, dermatite nummulaire, dermatite atopique, dermatite immunologique de contact ou non spécifique. Le traitement est basé sur les corticoïdes topiques puissants avec éventuellement des antihistaminiques. L'arrêt du traitement biologique n'est habituellement pas requis.

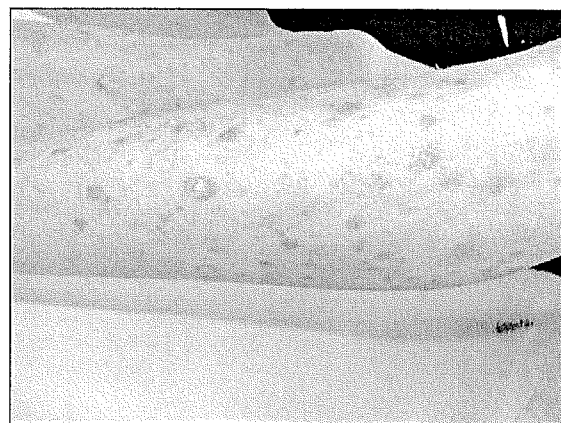


Figure 1. Psoriasis en plaques induit chez un patient traité par anti-TNF α pour une maladie de Crohn.

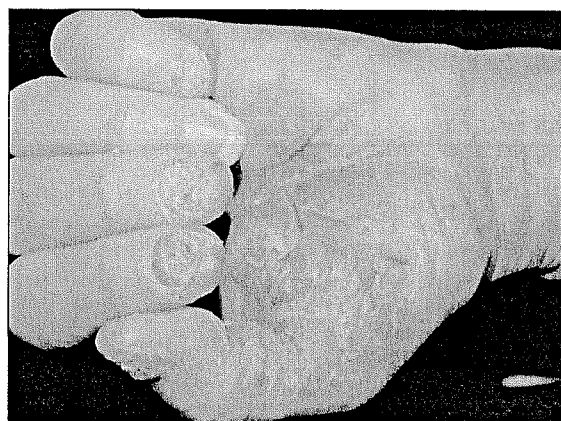


Figure 2. Psoriasis palmaire apparu de novo au cours d'un traitement par antagoniste TNF α chez une patiente atteinte d'une maladie de Crohn.

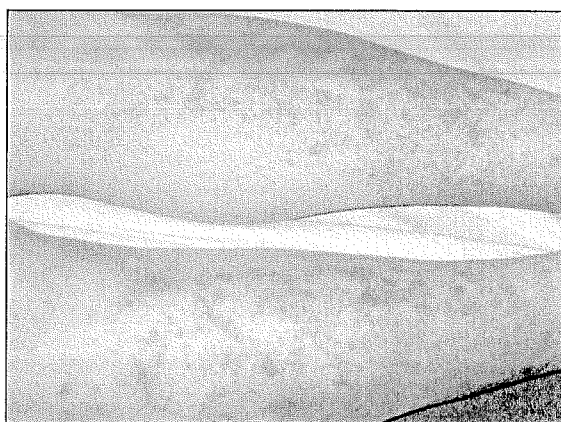


Figure 3. Vasculite observée au cours d'un traitement par anti-TNF α .



Figure 4. Lupus érythémateux cutané induit par antagoniste du TNF α .

INFECTIONS

Les complications infectieuses des antagonistes du TNF α sont surtout d'ordre granulomateuse, de type mycobactérienne ou fongique, comme le *Cryptococcus albicans*, ou le *Cryptococcus neoformans* (6). Elles peuvent être bactériennes (folliculite, érysipèle, cellulite, furoncle) (2). Le déroulement est souvent plus violent et l'épisode infectieux dure en général plus longtemps. On observe également des complications virales (zona, varicelle extensive, herpès orolabial, herpès génital, verrues virales, condylomata, molluscum contagiosum) (6, 10, 11). Les études montrent que l'incidence du zona n'augmenterait pas alors que la durée et la sévérité de la maladie sont plus marquées. Une étude portant sur des patients du CHU de Liège sous biothérapies pour des affections dermatologiques, rhumatologiques et gastro-entérologiques montre que l'incidence du zona semble augmenter chez les patients au delà de 60 ans sans toutefois s'avérer statistiquement significatif. Le décours du zona était par contre souvent plus sévère et plus étendu. Les données restent encore contradictoires concernant les douleurs post-zostériennes, mais notre étude montre plutôt une augmentation de l'incidence des douleurs post-zostériennes.

Les complications fongiques sont très variées, telles que le pityriasis versicolor (*Malassezia* sp), le tinea corporis à dermatophytes, l'intertrigo plantaire à dermatophytes, l'onychomycose à *Trichophyton rubrum* et les candidoses. En règle générale, l'interruption du traitement n'est pas requise pour une prise en charge efficace.

LUPUS INDUIT PAR LES ANTI-TNF α

Les lupus induits ont été décrits avec les 3 antagonistes (12). Les présentations cliniques peuvent être cutanées et/ou systémiques. On peut observer la présence d'auto-anticorps (anticorps anti-nucléaires (AAN), anticorps anti-DNA) chez ces patients. La présence d'auto-anticorps chez les patients traités par anti-TNF α ne prédit pas l'évolution vers un lupus systémique. Il existe des formes incomplètes de lupus, appelée «lupus-like syndrome». Si un lupus se déclare lors de la thérapie par anti-TNF α , il est conseillé d'interrompre le traitement et de débuter une corticothérapie systémique, voire un traitement immunosuppresseur (méthotrexate, cyclophosphamide, azathioprine).

VASCULITES

Les vasculites apparaissant lors d'un traitement par anti-TNF α (13, 14) sont le plus souvent observées avec l'éta nercept, et moins fréquemment avec l'infliximab et l'adalimumab. Les lésions disparaissent après l'arrêt de l'anti-TNF α et réapparaissent en cas de réintroduction. Le délai moyen d'apparition est de 11,2 mois avec l'éta nercept, 7,6 mois avec l'infliximab et 6 mois avec l'adalimumab. La manifestation clinique la plus fréquente est un purpura palpable (Fig. 3). On peut également observer des lésions ulcérées ou nodulaires, des macules et papules, et parfois un érythème. Il est important de signaler qu'environ un quart des patients présentant une vasculite cutanée souffrent également de manifestation vasculitique internes et, notamment, une atteinte rénale. Le traitement consiste en l'arrêt de l'anti-TNF α et l'introduction d'une corticothérapie, voire d'un traitement immunosuppresseur.

AUTRES DERMATOSES

Toute une série d'autres dermatoses plus rares a été décrite, comme la dermatose interstielle granulomateuse, le lichen plan, la dermatite herpétiforme, l'érythème polymorphe, le granulome annulaire, la pustulose généralisée, des lésions bulleuses atypiques, la papulose lym-

phomatoïde-like, la dermatomyosite, l'érythème noueux, l'alopecia areata et l'alopecie androgénique (1-8, 13).

NÉOPLASIES ET LÉSIONS PRÉ-NÉOPLASIQUES

Il existe un faible risque accru de développement de kératoses actiniques, de carcinomes basocellulaires et spinocellulaires ainsi que de maladie de Bowen (1-8,13,15). Il faut bien entendu également tenir compte du rôle des autres immunosuppresseurs (prednisone, azathioprine, cyclosporine, cyclophosphamide, méthotrexate) administrés en même temps ou avant le traitement anti-TNF α ainsi que de la PUVA thérapie. La prise en charge consiste en l'exérèse chirurgicale des lésions mais ne nécessite, en général, pas l'arrêt de l'anti-TNF α . Il faut évidemment réaliser un examen cutané régulier chez ces patients à risque.

Des lymphomes primitifs cutanés ont été décrits (15, 16). Des mycosis fongoïdes et des cas de syndrome de Sézary, à progression rapide, ont également été observés. D'autres lymphomes à expression cutanée ont également été décrits : un lymphome T cutané atypique CD8+, un lymphome cutané à cellules T CD30+, et un lymphome anaplasique à cellules géantes avec atteinte cutanée. Vu la rareté de ces affections, il est très difficile de préciser si l'incidence des lymphomes cutanés augmente avec un traitement anti-TNF α . Par contre, la rapidité d'évolution pourrait être augmentée.

PERSPECTIVES

Des traitements ciblés non antagonistes du TNF α ont été développés pour le psoriasis. L'ustekinumab (Stelara®, Janssen) est un anticorps dirigé contre la sous-unité p40 des interleukines 12 et 23 et utilisé dans le psoriasis en plaque modéré à sévère. On dispose actuellement des données de sécurité d'environ 4 ans. Le profil des effets indésirables cutanés est similaire aux antagonistes du TNF α , mais les réactions de type inflammatoire seraient moins souvent rencontrées (17).

Les nouveaux traitements ciblés, visant l'IL23 (ustekinumab, briakinumab et secukinumab)(18) et l'IL17 (AIN457 Novartis, AMG827 AMGEN) (19), sont actuellement à l'étude pour le psoriasis en plaque. Il est encore trop tôt de savoir si le profil d'effets indésirables cutanés serait similaire à celui des antagonistes du TNF α ou de pouvoir attribuer un profil d'effets indésirables cutanés en fonction de la classe de traitement ciblé.

CONCLUSION

Les antagonistes du TNF α , incluant l'adalimumab, l'éta nercept et l'infliximab représentent une classe de médicaments anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Leur profil de sécurité est favorable. Les effets indésirables cutanés sont rares, mais la variété de dermatoses inflammatoires, néoplasiques et infectieuses est impressionnante. L'apparition de lésions cutanées peut être relativement rapide, dès le début du traitement. Parfois, elles peuvent également survenir après plusieurs mois. Néanmoins, il n'est pas toujours aisé de prouver l'imputabilité directe des anti-TNF α . Aucun profil particulier de risque pour les patients n'existe aujourd'hui. Une vigilance particulière lors de l'examen cutané est recommandée afin de pouvoir déceler et de traiter toute réaction cutanée indésirable.

L'interruption du traitement est obligatoire dans certains cas, comme le lupus et les vasculites cutanées et systémiques, mais dans la plupart des autres réactions indésirables cutanées, l'interruption du traitement biologique n'est pas requise.

BIBLIOGRAPHIE

1. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Réactions cutanées indésirables des traitements par anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège*, 2009, 64, 339-346.
2. Devos SA, Van Den Bossche N, De Vos M, Naeyaert JM.— Adverse skin reactions to anti-TNF α monoclonal antibody therapy. *Dermatology*, 2003, 206, 288-90.
3. Thielen AM, Kuenzli S, Saurat JH.— Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis : review of the literature. *Dermatology*, 2005, 211, 209-217.
4. Bonnet N, Guis S, Koeppel MC, et al.— Evénements cutanéomuqueux au cours des traitements par anti-TF alpha : étude observationnelle prospective de 41 cas. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2010, 137, 12-20.
5. Viguier M, Richette P, Bachelez H, et al.— Paradoxical adverse effects of anti-TNF-alpha treatment : onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol*, 2009, 5, 421-31.
6. 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.
7. Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Paquet P, et al.— Panoplies des thérapies ciblées par anticorps monoclonaux en dermatologie. Actualité et perspectives. *Rev Med Liège*, 2009, 64, 334-338.
8. Wendling D, Balblanc JC, Briançon D, et al.— Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNFalpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine*, 2008, 75, 315-318.
9. Wollina U, Hansel G, Koch A, et al.— Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol*, 2008, 9, 1-14.

10. Strangfeld A, Listing J, Rau et al.— Reactivation of herpes viruses (HHV1 et HHV3) infections is increased in RA patients treated with adalimumab or infliximab. *Ann Rheum Dis*, 2007, **66**, 118.
11. Failla V, Castronovo C, Meex C, Nikkels AF.— Protracted herpes zoster and severe postherpetic neuralgia after inadvertant infliximab administration. *Eur J Dermatol*, 2011, **21**, 782-783.
12. Williams VL, Cohen PR.— TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome : report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol*, 2011, **50**, 619-625.
13. Davaine AC, Saraux A, Prigent S, et al.— Cutaneous events during treatment of chronic inflammatory joint disorders with anti-tumour necrosis factor alpha : a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008, **22**, 1471-1477.
14. Roé E, Puig L, Corella F, García-Navarro X, Alomar A.— Cutaneous adverse effects of biological therapies for psoriasis. *Eur J Dermatol*, 2008, **18**, 693-699.
15. Sheppard J, Raza K, Buckley CD.— Skin cancer in psoriatic arthritis treated with anti-TNF therapy. *Rheumatology*, 2007, **46**, 1623-1624.
16. Quéreux G, Renaut JJ, Peuvrel L, et al.— Sudden onset of an aggressive cutaneous lymphoma in a young patient with psoriasis : role of immunosuppressants. *Acta Derm Venereol*, 2010, **90**, 616-620.
17. Zaghi D, Krueger GG, Callis Duffin K.— Ustekinumab a review in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *J Drugs Dermatol*, 2012, **11**, 160-167.
18. Kurzeja M, Rudnicka L, Olszewska M.— New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology : ustekinumab, briakinumab, and secukinumab. *Am J Clin Dermatol*, 2011, **12**, 113-125.
19. Toussirot E.— The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012, sous presse.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.F. Nikkels, Service de Dermatologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : af.nikkels@chu.ulg.ac.be