

Lésions cutanées induites par les anti-TNF

• • • • • • • • • •
Marie-Pierre Pingannaud
Patrick Faure

L'utilisation de plus en plus fréquente des anti-TNF a révélé l'existence d'effets secondaires cutanés initialement méconnus dont certains sont qualifiés « d'effets paradoxaux ». L'effet secondaire « paradoxal » induit par ces traitements est défini par l'apparition d'une pathologie, elle-même habituellement traitée par l'anti-TNF comme le psoriasis.

➔ 1) Psoriasis et lésions psoriasiformes

- De plus en plus souvent rapportés, jusqu'à 10 % des patients traités par anti-TNF
- Effet dépendant plus d'une classe médicamenteuse que d'une molécule donnée
- Prépondérante chez la femme (70 %), tabagique avec un passé de psoriasis (23 %) ou d'atopie (13 %) ou des antécédents familiaux de psoriasis (17 %)
- Présentation clinique variable, toutes les formes cliniques de psoriasis ont été décrites. La particularité clinique des psoriasis induits par les anti-TNF est la proportion importante :
 - de psoriasis pustuleux palmo-plantaires
 - de psoriasis vulgaire avec atteinte de zone inhabituelle comme le périnée et les plis inguinaux
 - la localisation la plus répandue est le cuir chevelu (64 %) et les plis de flexion (43 %) devant l'atteinte palmo-plantaire (35 %)
 - la maladie digestive est le plus souvent quiescente
 - les lésions apparaissent généralement de façon précoce les trois premiers mois mais peuvent survenir jusqu'à 48 mois après le début du traitement

En fonction de l'intensité des lésions, on utilisera soit des traitements locaux (dermo-corticoïdes, émollients...), soit un traitement par photothérapie, soit un traitement transitoire par méthotrexate ou ciclosporine. L'arrêt de l'anti-TNF (40 % des patients) est proposé si les lésions sont trop sévères et ne répondent pas aux traitements initiaux. Le remplacement d'un anti-TNF vers un second ne semble pas apporter de bénéfice sur le plan cutané.

➔ 2) Réactions eczématiformes

- Fréquentes sous anti-TNF, surtout chez la femme et les patients fumeurs avec une médiane d'apparition après l'initiation du traitement de 6 mois (adalimumab) à 11 mois (infiximab)
- Terrain atopique ou antécédent d'atopie chez plus de 44 % des patients
- Localisations variables et indépendantes du type de MICI, de l'activité de cette maladie, ou du traitement anti-TNF utilisé
- Un foyer staphylococcique peut être recherché au niveau nasal, périnéal ou du cuir chevelu lors de réactivation d'eczémas. Dans cette situation, un traitement antibiotique spécifique peut permettre d'améliorer les lésions
- Dans 70 % des cas, les corticoïdes locaux et un émollient permettent une amélioration des lésions. Il est souvent nécessaire d'arrêter ou de changer d'anti-TNF chez les non-répondeurs aux traitements locaux

➔ 3) Lupus induits et lupus like syndrome : TAILS (TNF alpha antagonist induced lupus like syndrome)

L'apparition d'Ac anti-nucléaires et d'Ac anti-DNA natifs est un phénomène fréquent lors d'un traitement par anti-TNF. La prévalence des anticorps est plus élevée avec l'infliximab qu'avec l'adalimumab.

La survenue d'un lupus induit est, en revanche, rare moins de 1 % des patients.

Il peut s'agir de lupus cutané chronique, de lupus subaigu, de lupus érythémateux aigu disséminé.

Les anti-TNF les plus souvent impliqués sont l'infliximab et l'etanercept.

Les symptômes peuvent apparaître de 1 à 48 mois après le début du traitement.

Les manifestations cutanées sont classiquement une urticaire, un érythème facial « en aile de papillon », un rash maculopapulaire, une photosensibilité, une alopécie.

L'atteinte viscérale grave, neurologique et rénale est extrêmement rare.

Les Ac anti-nucléaires et anti-DNA sont fréquemment positifs ; à l'inverse du lupus induit classique, les anti-histones sont souvent absents.

Une atteinte rénale devra être recherchée systématiquement (créatinémie, protéinurie, culot urinaire...).

Dans la plupart des cas, l'arrêt de l'anti-TNF est recommandé.

Si la présentation clinique du lupus induit (atteinte cutanée isolée) est minime et bien tolérée, le traitement par anti-TNF peut être poursuivi sous stricte surveillance.

En cas d'atteinte systémique sévère, le traitement doit être interrompu. La disparition des manifestations cliniques du lupus est habituelle à l'arrêt de l'anti-TNF. Dans les atteintes sévères, il peut être nécessaire de recourir à une corticothérapie +/- au cyclophosphamide.

La survenue d'anticorps anti-nucléaire chez un patient asymptomatique n'est pas une raison d'arrêt du traitement anti-TNF.

➔ 4) Carcinomes cutanés et lymphomes cutanés

L'utilisation au long cours d'un anti-TNF semble légèrement augmenter le risque d'apparition de certains cancers et lymphomes cutanés ; néanmoins, la quantification du risque de NMSC (carcinome baso et spino-cellulaire) associé à l'utilisation des anti-TNF reste difficile. En effet, l'incidence des NMSC sous traitement par anti-TNF est parfois influencée par l'historique médicamenteux du patient, éventuellement traité antérieurement par un immunosuppresseur ou une puvathérapie (facteur de risque pour la survenue de NMSC).

Il est donc important **de prévenir ce risque de cancer** :

- par des mesures préventives de photoprotection en informant le patient sur la nécessité de se protéger des UV (crème solaire, casquette...)
- en réalisant une surveillance dermatologique initiale et annuelle des patients traités par immunosuppresseurs
- en proposant l'exérèse systématique de kératose précancéreuse avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur

La survenue d'un épisode carcinologique fera, bien sûr, évaluer l'intérêt de la poursuite du traitement par anti-TNF après l'exérèse large chirurgicale de la lésion, mais son arrêt n'est pas systématique.

Quelques observations ont été rapportées dans la littérature d'association de lymphome T cutanés dans les suites d'un traitement par anti-TNF alpha. Dans certains cas, une régression du lymphome a été observée quelques semaines après l'arrêt du traitement.

➔ 5) Les manifestations allergiques d'hypersensibilités

5.1 Les réactions inflammatoires aux points d'injection

- Généralement 1 à 2 jours après l'injection, et régressent en 3 à 5 jours
- Les phénomènes de « recall » correspondent à une réactivation inflammatoire sur d'anciens sites d'injection à distance des sites d'injection les plus récents. L'intensité des réactions cutanées est souvent modérée. Un traitement local par corticoïdes, application de glace et rotation des sites d'injection permet généralement de résoudre le problème

5.2 Les réactions anaphylactoïdes

- Lors des perfusions d'infliximab (réaction d'hypersensibilité aiguë) ou 1 à 14 jours après la perfusion (réaction d'hypersensibilité retardée), elles peuvent être associées à des manifestations urticariennes, rash, œdème de la face
- En l'absence de choc anaphylactique, il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par anti-TNF alpha. La réalisation de perfusion à intervalle régulier avec un débit de perfusion ralenti, l'utilisation concomitante d'immunosuppresseur et d'un traitement préventif par antihistaminique peuvent permettre de réduire l'incidence et la sévérité des réactions anaphylactoïdes



Herpès sous rémicide



Lésions eczématiformes sous humira



Psoriasis induit humira



Psoriasis induit



Herpès sous rémicide

➔ 6) Infections opportunistes à expression cutanée à rechercher

- staphylocoque, streptocoque, tuberculose cutanée, mycobactérie, nocardiose
- mucormycose, trichophytie
- infections virales à herpes virus ou papillomavirus

➔ 7) Conduite à tenir en cas d'apparition de lésions cutanées sous anti-TNF

- Préciser les antécédents dermatologiques
- Rechercher des signes associés : fièvre, arthralgies, prurit
- Rechercher une prise médicamenteuse intercurrente
- Chronologie des signes cutanés
- Avis dermatologique pour :
 - évaluer la sévérité de l'atteinte cutanée
 - réaliser une biopsie cutanée (+/- étude en immunofluorescence)
 - traiter l'affection
- Disposer de tests immunologiques selon les lésions : ANCA, anti DNA, FAN...
- Rechercher un syndrome inflammatoire, une hyperéosinophilie
- L'étendue et la sévérité des lésions nécessitent parfois l'arrêt du traitement anti-TNF ou le changement de la molécule
- La reprise de l'anti-TNF selon les lésions observées est souvent possible, elle se discutera en fonction du diagnostic retenu et du rapport bénéfice/risque mais la récurrence est possible

➔ Références utiles

1. Rahier JF, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:1048-55.
2. Kerbleski JF, et al. Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments. Gut 2009;58:1033-39.