Revues générales

Effets secondaires cutanés des biothérapies utilisées dans les pathologies inflammatoires et auto-immunes

RÉSUMÉ : Les biothérapies ont profondément modifié la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques comme le psoriasis, les rhumatismes inflammatoires ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
De façon générale, ces traitements sont bien tolérés avec désormais un recul de plus de 15 ans. Cependant, leur utilisation de plus en plus fréquente dans les différentes spécialités s'est associée à l'émergence d'effets secondaires, notamment cutanés. Ces derniers peuvent être classés en trois catégories : les réactions cutanées infectieuses, tumorales et inflammatoires.
Cette revue rapporte les réactions les plus fréquemment décrites avec l'utilisation des biothérapies prescrites principalement en dermatologie. Les anti-TNFα, pour lesquels le recul est le plus important, représentent la classe médicamenteuse dont les effets secondaires cutanés sont les plus décrits.

A.-S. DARRIGADE, J. SENESCHAL
Service de Dermatologie adulte et pédiatrique, Centre de référence pour les maladies rares de la peau, Hôpital Saint-André, CHU de BORDEAUX.

L'utilisation des biothérapies, au premier rang desquelles les anti-TNFα, a profondément modifié la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques. De nombreuses classes médicamenteuses arrivent désormais sur le marché élargissant l'arsenal thérapeutique. De façon générale, la tolérance de ces traitements est bonne. Cependant, des effets secondaires cutanés sont rapportés parfois spécifiquement à une classe thérapeutique.

Dans cette revue, nous avons choisi de nous concentrer sur les biothérapies utilisées principalement en dermatologie, même si certaines ont des indications plus larges : anti-TNFα, anti-IL12/23 (ustékinumab), anti-IL17 (sécukinumab et ixékizumab), anti-IgE (omalizumab).

Les anti-TNFα

Les anti-TNFα ont été les premières biothérapies disponibles. Cette famille comprend 5 molécules, des anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) et un récepteur soluble (étanercept) dirigé contre le TNFα, une cytokine pro-inflammatoire. Leur utilisation de plus en plus fréquente dans les différentes spécialités médicales (dermatologie, rhumatologie, hépato-gastro-entérologie, médecine interne) est associée à l'émergence d'effets secondaires, notamment cutanés. Ceux-ci peuvent être classés en trois catégories : les réactions cutanées infectieuses, tumorales et inflammatoires. Environ 13 à 20 % des patients traités par anti-TNFα développent un effet secondaire cutané [1]. Ces réactions cutanées ne sont

pas liées à une molécule en particulier mais plutôt à un effet classe.

1. Les réactions cutanées infectieuses sous anti-TNFα

L'affection la plus fréquemment retrouvée dans la littérature des patients suivis en rhumatologie et traités par anti-TNFα est d'origine fongique, comme le pityriasis versicolore ou les dermatophyties [2]. On retrouve fréquemment des cas de réactivation virale avec surtout des récurrences herpétiques, ou plus rarement des cas d'infections à HPV (*Human Papilloma Virus*) ou des *Molluscum contagiosum*.

Les infections bactériennes, surtout staphylococciques, prédominent au site d'injection, à type de cellulite, d'érysipèle, de folliculite. Des infections sévères à type de fasciite nécrosante ont également été décrites de façon plus rare [3]. Elles sont à différencier des réactions inflammatoires immédiates qui apparaissent sur le site d'injection au cours de l'injection ou dans les 2 heures suivantes, souvent à type de réactions urticariennes.

2. Cancers cutanés et anti-TNFα

Les données concernant l'apparition de cancers cutanés sous anti-TNFα varient en fonction de la population traitée, de la pathologie sous-jacente et du type d'étude : essais randomisés contrôlés ou étude de cohorte. Cependant, avec un recul de plus d'une quinzaine d'années, les données paraissent rassurantes. Il semble pourtant y avoir une augmentation du risque de cancers cutanés non mélaniques (basocellulaires et épidermoïdes) [4, 5]. Les facteurs de risque semblent être dus à un antécédent de photothérapie, notamment chez les patients suivis pour un psoriasis, ou à la prise d'azathioprine chez les patients suivis en gastroentérologie. Concernant le mélanome, les données restent contradictoires mais il semble que le risque soit faible. Ainsi, ces résultats montrent la nécessité de suivre sur le plan cutané ces patients traités par anti-TNFα afin de dépister de façon précoce l'émergence de ces tumeurs cutanées.

3. Les réactions cutanées inflammatoires sous anti-TNFα

Les effets secondaires cutanés les plus souvent rapportés sous anti-TNFα sont à ce jour des réactions inflammatoires. Parmi celles-ci, les réactions psoriasiformes sous anti-TNFα, parfois nommées "psoriasis induit" ou alors "réactions paradoxales", sont au premier plan. En effet, il s'agit d'une atteinte cutanée cliniquement évocatrice d'un psoriasis, bien que le psoriasis soit une pathologie efficacement traitée par les anti-TNFα. Les premières cohortes de patients présentant cet effet secondaire étaient traitées pour des rhumatismes inflammatoires, mais il a été décrit avec toutes les pathologies traitées par des anti-TNFα, sa prévalence étant estimée entre 0,6 à 5,3 %. Il a également été décrit avec les 5 molécules d'anti-TNFα. La plupart des patients n'ont pas d'antécédent personnel ou familial de psoriasis.

Dans les formes cliniques décrites dans la littérature, on retrouve le psoriasis en plaques (***fig. 1A***) qui est la forme prédominante. Par ailleurs, de façon intéressante, il est à noter qu'un patient connu pour un psoriasis cutané n'aura pas les mêmes localisations des plaques lors d'une réaction psoriasiforme induite par l'anti-TNFα. Dans les autres formes cliniques décrites, on retrouve :
– l'atteinte palmoplantaire à type de pustulose (***fig. 1B***) ou de kératodermie (***fig. 1C***) ;
– l'atteinte du cuir chevelu (***fig. 1D***), plus sévère que dans le psoriasis, avec une évolution parfois alopéciante dans les formes très graves ;

Fig. 1 : Présentations cliniques des réactions psoriasiformes sous anti-TNFα. **A :** réaction en plaques ; **B :** pustulose palmoplantaire ; **C :** kératodermie palmoplantaire ; **D :** atteinte alopéciante du cuir chevelu ; **E :** atteinte inversée.

Revues générales

– l'atteinte psoriasiforme inversée (***fig. 1E***) ;
– la pustulose généralisée.

D'après les dernières cohortes décrites, notamment en gastroentérologie, il semble que les facteurs de risque sont le tabagisme actif/sevré ou le sexe féminin. Dans une étude récente [6], nous avons montré que les femmes atteintes traitées par anti-TNFα pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin semblent présenter une forme plus sévère avec des localisations au niveau du cuir chevelu et des plis. Sur le plan histologique, les réactions psoriasiformes présentent, certes, un patron psoriasiforme avec cependant la présence d'un infiltrat lichénoïde et/ou la présence d'éosinophiles, ce qui les distingue d'un véritable "psoriasis induit" [7, 8].

Sur le pan thérapeutique, la ***figure 2*** présente un organigramme décisionnel adapté de l'article de Collamer *et al.* [9]. Les études rétrospectives montrent que la majorité des patients (environ 80 %) améliorent leurs lésions cutanées sous traitement local et/ou systémique alors que le traitement par anti-TNFα est maintenu. L'arrêt de la biothérapie permet, certes, d'améliorer la situation cutanée, cependant une fraction de ces patients voient leur atteinte cutanée s'autonomiser et persévérer malgré l'arrêt de la biothérapie. En cas d'indication de reprise d'un traitement par biothérapie, le relais par une molécule d'une autre classe est à privilégier.

D'autres atteintes inflammatoires lichénoïdes cutanées ont également été décrites, comme le lichen plan ou, plus récemment, des dermatoses lichénoïdes pigmentées, notamment au niveau des zones photoexposées [10]. L'utilisation des anti-TNFα s'est aussi associée au déclenchement de maladies inflammatoires chroniques comme des formes de lupus cutané ou systémique [11]. Néanmoins, il est important de distinguer la positivité des anticorps anti-noyaux (AAN) *versus* les symptômes de lupus induit par les anti-TNFα. En effet, le traitement par anti-TNFα entraîne une positivité des AAN, estimée jusqu'à 53 % après traitement [12]. De même, 4 à 20 % des patients développent des anticorps anti-ADN double brin lors du traitement par anti-TNFα. Cette positivité des auto-anticorps ne s'associe pas forcément à la présence de symptômes et ne nécessite pas de modification thérapeutique.

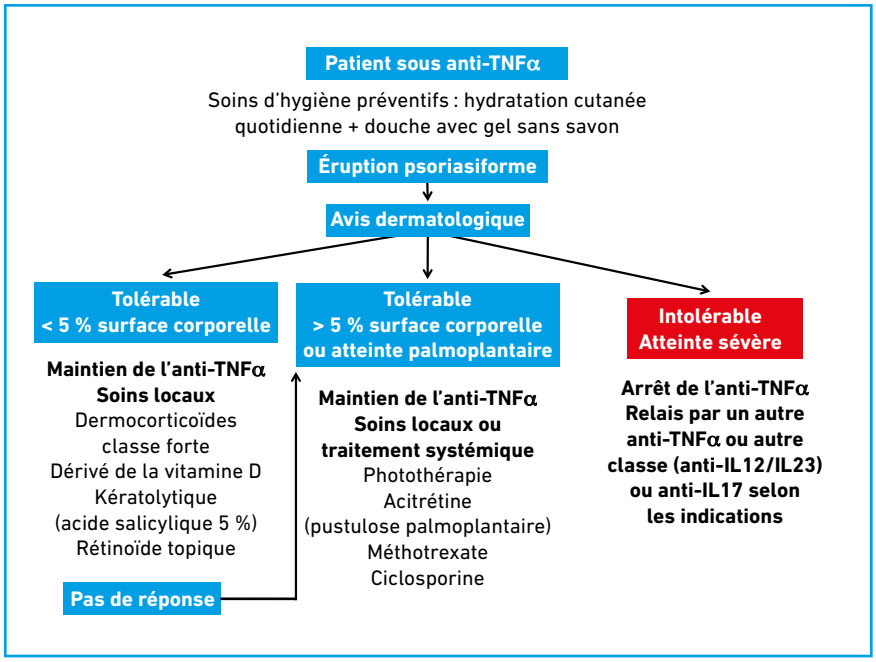

Fig. 2 : Organigramme décisionnel devant une éruption psoriasiforme sous anti-TNFα.

Concernant les formes de lupus induit, le symptôme clinique prédominant est l'éruption malaire chez environ 1/3 des sujets. Cependant, tous les signes cutanéomuqueux lupiques (photosensibilité, lupus discoïde, ulcération orale) ont été rapportés. Un syndrome de Raynaud et/ou des lésions à type de lupus-engelure peuvent s'y associer (***fig. 3A***). Contrairement aux autres lupus induits médicamenteux, les anticorps anti-histones sont moins fréquemment positifs. L'arrêt de l'anti-TNFα ou l'association d'un immunosuppresseur permet une amélioration des symptômes. Par ailleurs, des cas de dermatomyosite induite sous anti-TNFα ont également été rapportés. Des vascularites sous anti-TNFα sont décrites avec une prédominance des vascularites leucocytoclasiques (***fig. 3B***).

Fig. 3 : Lupus engelure (**A**) et vascularite (**B**) sous anti-TNFα.

POINTS **FORTS**

- Les réactions cutanées infectieuses sous biothérapies sont principalement des infections fongiques ou des réactivations virales. Des candidoses sont notamment rapportées avec l'utilisation des anti-IL17.
- Une surveillance régulière des patients sous biothérapies concernant le développement de carcinomes cutanés non mélaniques (basocellulaires et épidermoïdes) est à proposer.
- Les réactions psoriasiformes sous anti-TNFα représentent l'atteinte inflammatoire cutanée la plus fréquente. Des atteintes sévères comme une réaction alopéciante ou des plis doivent être reconnues afin d'adapter rapidement la prise en charge thérapeutique.

Il est difficile de savoir si la vascularite est secondaire à l'administration d'anti-TNFα ou à l'évolution de la pathologie sous-jacente. L'atteinte cutanée à type de purpura vasculaire prédomine largement. Les atteintes rénales sont rares mais à rechercher cependant. L'arrêt de l'anti-TNFα est préconisé en plus du traitement spécifique de la vascularite [11, 13].

Fig. 4 : Pelade induite sous anti-TNFα.

Parmi les autres effets secondaires cutanés, une récente étude multicentrique française a rapporté 29 cas de pelade chez des patients traités par anti-TNFα [14]. Une prédominance de sujets masculins était observée avec un âge moyen de 39,1 ans. Le délai était très variable entre le début du traitement et l'apparition de la pelade. De façon intéressante, le traitement par anti-TNFα a été arrêté chez 48 % des patients ; 76 % des patients ont présenté une évolution favorable partielle ou complète sans aucune différence entre les patients ayant arrêté ou poursuivi le traitement. L'imputabilité de l'anti-TNFα dans l'apparition de ces atteintes cutanées reste encore à préciser sur des séries plus importantes (***fig. 4***).

Par ailleurs, des réactions eczématiformes sous anti-TNFα ont été décrites. Il semble qu'un antécédent personnel et/ou familial d'atopie soit retrouvé associé à ces manifestations cutanées. Dans la majorité des cas, ces réactions sont contrôlées par un traitement local adapté sans nécessairement arrêter l'anti-TNFα.

Enfin, de façon plus rare, des réactions granulomateuses ont été rapportées. Il s'agit, dans la plupart des cas, de petites séries ou de cas cliniques rapportant des dermites granulomateuses interstitielles ou des granulomes annulaires. Dans la majorité des cas, l'arrêt de l'anti-TNFα permettait une rémission complète des lésions. Il est à noter que d'authentiques sarcoïdoses ont été décrites sous anti-TNFα.

Au final, de manière sporadique, des cas de toxidermies graves à type de syndrome de Stevens-Johnson ou érythème polymorphe mais aussi nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés dans la littérature avec une imputabilité forte pour les anti-TNFα.

Ustékinumab

L'ustékinumab ayant l'autorisation en France depuis 2009 a désormais l'indication dans le psoriasis modéré à sévère à partir de 12 ans, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn. L'ustékinumab ciblant la sous-unité p40 commune à l'IL12 et à l'IL23 est associé de façon rare à des réactions inflammatoires.

Les données de tolérance concernant l'ustékinumab reposent sur des études de registre comme PSOLAR ou les données de suivi des études (suivi à 5 ans) publiées récemment [15]. Au cours des essais cliniques évaluant l'ustékinumab, aucun cas de développement de maladies auto-immunes n'a été rapporté. Par ailleurs, les registres ne semblent pas montrer l'apparition de phénomènes auto-immuns sous ustékinumab. Cependant, des données de pharmacovigilance rapportent un risque d'érythrodermie sous ustékinumab avec une fréquence rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000). Également quelques cas, notamment d'exacerbation de psoriasis sous sa forme pustuleuse, de pelade ou de maladie bulleuse auto-immune, ont été rapportés dans la littérature.

Concernant le risque de cancer cutané, les données de registre ne retrouvent pas d'augmentation du risque de cancer

Revues générales

cutané non mélanique ou de mélanome entre les doses de 45 mg et 90 mg. L'incidence de ces cancers était retrouvée plus importante chez les patients ayant reçu préalablement de la photothérapie. Concernant les autres cancers (autres que cancers cutanés non mélaniques), l'incidence est comparable à celle de la population générale. Ainsi, l'ustékinumab semble une molécule bien tolérée avec de faibles risques d'effets secondaires cutanés.

Sécukinumab, ixékizumab

Les anti-IL17 correspondent à une nouvelle classe médicamenteuse mise à disposition pour le traitement du psoriasis modéré à sévère, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante (sécukinumab, ixékizumab) [16]. Les données de tolérance proviennent pour l'instant uniquement des données de suivi des études évaluant ces molécules et sur une période d'un an. Le principal effet secondaire cutané rapporté est l'apparition de cas de candidoses cutanées et muqueuses qui restent d'intensité modérée et n'imposent pas l'arrêt du traitement. Il n'y a pas eu d'événement auto-immun décrit ni d'augmentation des cas de cancers. Toutefois, les données à plus long terme sont nécessaires pour confirmer ces résultats rassurants.

Omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre les IgE. Ce traitement a l'indication dans l'asthme allergique et désormais dans l'urticaire chronique spontanée. Les réactions cutanées sont généralement modérées et sont représentées par les réactions cutanées au point d'injection (2,7 % des patients) et des réactions d'anaphylaxie rares mais qu'il est important de ne pas méconnaître.

Conclusion

Le dermatologue reste au centre des effets secondaires cutanés associés à l'utilisation des biothérapies. Une meilleure connaissance de ces effets secondaires favorise ainsi une meilleure collaboration avec les autres spécialités, notamment rhumatologique et gastroentérologique, afin de décider la meilleure prise en charge pour le patient permettant l'amélioration de l'effet secondaire cutané mais également le maintien du bon contrôle de la pathologie traitée par biothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Exarchou SA, Voulgari PV, Markatseli TE *et al.* Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Scand J Rheumatol*, 2009;38:328-331.
2. 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;156:486-491.
3. 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.
4. Long MD, Martin CF, Pipkin CA *et al.* Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2012;143:390-399.e1.
5. Van Lümig PP, Menting SP, van den Reek JM *et al.* An increased risk of non-melanoma skin cancer during TNF-inhibitor treatment in psoriasis patients compared to rheumatoid arthritis patients probably relates to disease-related factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:752-760.
6. Darrigade AS, Milpied B, Truchetet ME *et al.* Pattern and Severity of Psoriasiform Eruptions in Patients with Inflammatory Bowel Diseases, Arthritis or Skin Inflammatory Disorders Treated with TNF-alpha Inhibitors. *Acta Derm Venereol*, 2017;97:731-734.
7. Seneschal J, Lepreux S, Bouyssou-Gauthier ML *et al.* Psoriasiform drug eruptions under anti-TNF treatment of arthritis are not true psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 2007;87:77-80.
8. 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;161:1081-1088.
9. 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.
10. Darrigade AS, Goussot JF, Milpied B *et al.* Pigmented lichenoid drug eruption: a new clinical presentation of interface dermatitis induced by anti-TNF alpha drugs. *Eur J Dermatol*, 2016;26:633-634.
11. Ramos-Casals M, Roberto Perez A, Diaz-Lagares C *et al.* Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmunity Rev*, 2010;9:188-193.
12. 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;43:2383-2390.
13. Sokumbi O, Wetter DA, Makol A *et al.* Vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Mayo Clinic Proc*, 2012;87:739-745.
14. Tauber M, Buche S, Reygagne P *et al.* Alopecia areata occurring during anti-TNF therapy: a national multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:1146-1149.
15. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L *et al.* Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*, 2015;14:706-714.
16. Van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K *et al.* Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:83-98.e4.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.