

Le paradoxe de l'œuf et la poule

Médicaments biologiques déclencheurs d'une sarcoïdose secondaire?

Inga Organ, Jürgen Dame

Cabinet de médecine de famille Jürgen Dame, Kaltbrunn

Anamnèse et diagnostic

Une patiente âgée de 53 ans, infirmière de profession, s'est présentée au cabinet de médecine de famille en raison de durcissements sous-cutanés persistants depuis environ un mois au niveau de la jambe inférieure gauche. La patiente n'a déclaré aucun traumatisme précédent. Les durcissements ne présentaient initialement ni rougeur, ni œdème, mais une légère douleur à la pression cliniquement non significative. En outre, la patiente a rapporté une tendance généralement accrue à développer des œdèmes dans les extrémités inférieures, dont elle souffrait habituellement durant les mois d'été. Depuis 7 ans, une spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew) diagnostiquée en 2011 (c.-à-d. il y a 11 ans) faisait l'objet d'un traitement de base par un médicament biologique de type inhibiteur du TNF-alpha (golimumab) sans complication apparente. Le diagnostic primaire suspecté laissait d'abord envisager une insuffisance veineuse ou une throm-



Figure 1: Des modifications cutanées dures étaient palpables sur la face dorsale du mollet droit de la patiente.

bose veineuse profonde. L'anamnèse familiale et personnelle était toutefois négative en termes d'événements thromboemboliques.

L'examen clinique a révélé des extrémités inférieures symétriquement chaudes, sans signe cutané d'une insuffisance veineuse chronique dans le bas des jambes (latéralement, des deux côtés). La palpation a permis de détecter nettement un œdème ferme et délimité dans la partie antérieure du bas de la jambe gauche. Quelques modifications cutanées dures à la palpation (fig. 1) ont été constatées sur la face dorsale du mollet droit. Le test de compression veineuse était normal. Les analyses biochimiques n'ont indiqué aucun paramètre d'inflammation accru. Une thrombose a été exclue au vu des valeurs normales de D-dimères. La suite du diagnostic au moyen de l'échographie Doppler des vaisseaux n'a montré aucun corrélât vasculaire avec la symptomatique décrite. Par ailleurs, des papules érythémateuses indurées et infiltrées ont été détectées au niveau des deux genoux ainsi que du cou, en l'absence d'atteinte épidermique (fig. 2 et 3). Les pathologies répertoriées dans le tableau 1 ont été envisagées comme diagnostics différentiels.

L'examen dermatologique réalisé au moyen d'une biopsie à l'aiguille fine a révélé une réaction granulomateuse, compatible avec une sarcoïdose. Des analyses sanguines complémentaires ont initialement montré une valeur d'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) légèrement accrue avec une tendance à la hausse. L'ECA est excrétée par les cellules épithélioïdes et est accrue dans 50–75% des cas de sarcoïdose [1]. Le taux de calcium se trouvait toutefois dans la plage de valeurs normales. En considérant à la fois les résultats histologiques et le tableau clinique, le diagnostic suspecté d'une sarcoïdose a pu être établi.

Commentaire

Etant donné que le diagnostic primaire d'une insuffisance veineuse ne s'est pas confirmé, une biopsie à l'aiguille fine était nécessaire pour le diagnostic différentiel de l'inflammation granulomateuse. Compte tenu du traitement de la spon-

dylarthrite ankylosante par un inhibiteur du TNF-alpha, d'éventuels effets indésirables médicamenteux auraient dû être envisagés. La suspicion d'une sarcoïdose comme effet indésirable d'un traitement par inhibiteurs du TNF-alpha n'a pas été considérée lors du diagnostic primaire bien que l'information destinée aux professionnels sur le golimumab répertorie la «sarcoïdose/réaction sarcoïdosique» dans la rubrique «effets indésirables». De même, la sarcoïdose est citée en tant que maladie du système immunitaire rarement observée dans le tableau dressant la liste des effets indésirables médicamenteux après autorisation. La patiente avait elle-même mentionné cette possibilité. Des inflammations granulomateuses sous inhibiteurs du TNF-alpha ont déjà été décrites dans la littérature [1].

La sarcoïdose (maladie de Boeck) est une inflammation granulomateuse hétérogène multisystémique dont la prévalence en Europe se situe entre 1–64/100 000 habitants [1, 2]. La pathogenèse et l'étiologie sont encore inexplicables, tandis que divers facteurs sont susceptibles de déclencher les granulomes [1, 2, 5]. La formation de granulomes, c'est-à-dire des nodules à partir de tissus modifiés par l'inflammation, qui sont non nécrosants, non caséux et contiennent des cellules épithélioïdes [2] est typique. Le parenchyme pulmonaire ainsi que les ganglions lymphatiques du médiastin (>90%) sont les plus souvent atteints, suivis de la peau, du foie et des yeux [1, 2]. Chez près de 15%, la sarcoïdose se présente sous forme d'érythème noueux [2]. Il se développe des durcissements bombés, rougis et douloureux des tissus, principalement au niveau des cuisses et/ou du bas des jambes. L'évolution est généralement autolimitante [5] et le taux de guérison spontanée est élevé [2, 5].

Les inhibiteurs du TNF-alpha, également appelés antagonistes du TNF-alpha, sont des médicaments biologiques présentant une affinité et une sélectivité élevées pour le TNF-alpha. Ils empêchent la liaison du TNF-alpha sur les récepteurs correspondants. Le golimumab, que notre patiente a reçu

pendant 6 ans, est un anticorps monoclonal humain précisément de ce type [6]. Après un traitement primaire de stimulation, le golimumab est administré une fois par mois par voie sous-cutanée.

Tableau 1: Diagnostics différentiels des modifications cutanées.

Pathologies	Remarques
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	Maladie de Crohn et colite ulcéreuse
Modifications cutanées dans le cadre de la spondylarthrite ankylosante	Maladie sous-jacente de la patiente
Lupus pernio	Nodules cutanés chroniques brunâtres observés au niveau du visage, du cou, plus rarement des extrémités et des fesses [1, 2]
Panniculite	Inflammation du tissu sous-cutané
Infections fongiques	P. ex. <i>Candida albicans</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> [2]
Infections virales	Hépatites B et C, VIH, CMV, Epstein-Barr et autres
Maladie coeliaque	Egalement appelée syndrome de (Gee-)Herter-Heubner; Entéropathie due au gluten
Polyarthrite rhumatoïde	Maladie auto-immune
Maladie de Behçet	Vasculite auto-immune [3, 4]
Lymphome non hodgkinien	En cas de pathologies malignes, de petits granulomes clairement délimités peuvent survenir et sont qualifiés de réaction de type sarcoïde [1, 5]



Figure 2: Des papules érythémateuses indurées et infiltrées ont été détectées au niveau des deux genoux ainsi que du cou. Aucune atteinte épidermique.



Figure 3: Des papules érythémateuses indurées et infiltrées ont été détectées au niveau des deux genoux ainsi que du cou. Aucune atteinte épidermique.

Approfondissement et établissement du diagnostic

Une TDM thoracique/abdominale a été réalisée en position debout pour exclure une atteinte d'organes. La TDM du thorax a mis en évidence une lymphadénopathie médiastinale diffuse, prononcée au niveau infracarinaire (fig. 4). Les modifications pulmonaires décrites n'étaient toutefois pas typiques d'une sarcoïdose. Ont en outre été observés des modifications pleuro-pulmonaires/sous-pleurales cicatricielles prononcées au niveau apical, provenant d'une tuberculose pulmonaire passée, ainsi que des infiltrats périphériques/sous-pleuraux non spécifiques et prononcés au niveau interstitiel dans le lobe inférieur droit. Une pathologie maligne a pu être exclue en présence d'un taux normal de leucocytes à la numération différentielle et d'un résultat normal de l'électrophorèse des protéines. L'évaluation pneumologique au moyen de la bronchoscopie et de la biopsie à l'aiguille fine a établi le diagnostic d'une sarcoïdose de stade II (cf. tab. 2 pour la stadification de la sarcoïdose pulmonaire). L'électrocardiographie réalisée pour exclure une atteinte cardiaque en présence d'œdèmes de jambe survenus en cours d'évolution et d'une hausse passagère de la valeur de pro-BNP n'a révélé aucune atteinte cardiaque.

Première tentative thérapeutique

Les œdèmes de jambe ont été traités avec succès, initialement par des diurétiques puis par une préparation à base de diosmine. Après consultation avec le rhumatologue traitant, le traitement par golimumab a été arrêté. Cela n'a eu aucune influence sur les modifications cutanées. En présence d'une sarcoïdose initiale de stade I, il a d'abord été renoncé à un traitement systémique à la cortisone. Après réception des résultats pneumologiques et établissement du diagnostic d'une sarcoïdose de stade II, un traitement systémique à la cortisone à raison de 0,3–0,6 mg/kg de poids corporel a été initié dans un premier temps pendant 6 semaines. Pour poursuivre le traitement de la pathologie sous-jacente (maladie de Bechterew) et assurer celui de la sarcoïdose nouvellement diagnostiquée, la patiente a été enregistrée à la consultation «sarcoïdose» de l'hôpital cantonal.

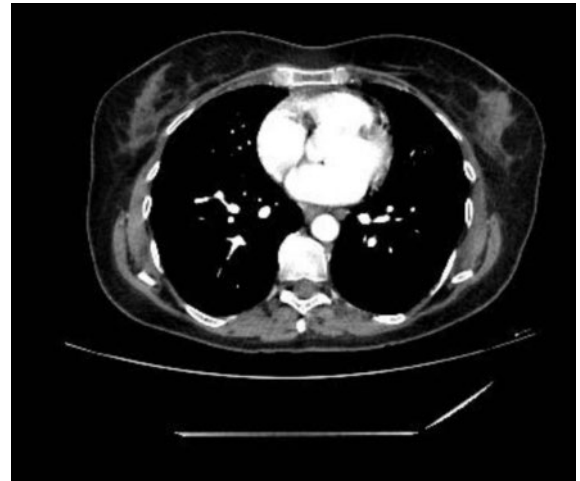


Figure 4: Le scanner thoracique a révélé une lymphadénopathie médiastinale diffuse à prédominance infracarinaire.

Commentaire

La sarcoïdose fait partie des maladies rares dont la cause est encore inconnue, mais compte parmi les plus fréquentes. Elle peut être déclenchée par de nombreux facteurs [2, 5, 7]. Pour la prise en charge de patientes et patients immunosupprimés présentant une sarcoïdose récemment diagnostiquée, il est particulièrement important de consulter des spécialistes expérimentés et de discuter d'autres étapes thérapeutiques, mais aussi diagnostiques, au sein d'une équipe interdisciplinaire. La même approche vaut pour les patientes et patients traités par des inhibiteurs de TNF-alpha.

Conclusion

Les corticostéroïdes constituent le traitement de première ligne, principalement dans le cas de la sarcoïdose pulmonaire [2, 8]. En présence d'une réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement stéroïdien, des immunosuppresseurs et antimétabolites sont utilisés en deuxième intention [2, 8, 9]. Depuis plusieurs années déjà, les inhibiteurs du TNF-alpha se sont établis en tant qu'alternative efficace évitant les stéroïdes dans l'arsenal thérapeutique des sarcoïdoses [2, 7, 9]. Selon plusieurs rapports, ces principes actifs sont toutefois, à l'encontre de leur effet thérapeutique, paradoxalement associés à la survenue et la réapparition de maladies auto-immunes, car les substances anti-TNF-alpha sont susceptibles d'aggraver les processus inflammatoires préexistants [1, 4, 10].

Les mécanismes d'apparition de maladies auto-immunes secondaires sous inhibiteurs du TNF-alpha sont certes encore inexpliqués, mais il est supposé que le blocage du TNF déclenche aussi des processus auto-immuns [3, 11]. C'est sur cela que repose également l'hypothèse d'un trouble de l'équilibre des cytokines dû à l'inhibition du TNF-alpha [4, 11].

Tableau 2: Les stades de la sarcoïdose pulmonaire selon Scadding [1, 7].

Stade I	Gonflement symétrique des ganglions lymphatiques sans atteinte visible du tissu pulmonaire
Stade II	Gonflement bilatéral des ganglions lymphatiques avec formation diffuse de granulomes dans le tissu pulmonaire
Stade III	Atteinte pulmonaire sans gonflement des ganglions lymphatiques
Stade IV	Fibrose du tissu pulmonaire avec perte de fonction des poumons

Le premier cas de sarcoïdose décrit au Brésil en 2013 ressemble au nôtre [12]: il s'agissait d'une patiente d'environ 50 ans qui souffrait de polyarthrite rhumatoïde depuis 10 ans et était traitée par 50 mg d'éta-nercept en sous-cutané. Six mois après le début du traitement, la patiente a développé des lésions cutanées érythémateuses sur la cuisse et la fesse droites. Le diagnostic de sarcoïdose n'a été établi qu'à l'issue d'une série d'examen- s [12].

La littérature décrit des cas isolés de sarcoïdose sous l'inhibiteur du TNF-alpha adalimumab. En 2013, Bhargava *et al.* rapportent par exemple le cas, aux Etats-Unis, d'une patiente âgée de 31 ans chez laquelle le diagnostic d'une arthrite psoriasique avait été établi 18 mois auparavant [11]. Après environ 6 à 8 semaines de traitement par des inhibiteurs du TNF-alpha (in- fliximab suivi d'adalimumab), la patiente a développé une sarcoïdose. En 2008, Bhargava *et al.* avaient déjà décrit comme paradoxaux deux cas de survenue de maladies rhumatismales inflammatoires sous traite- ment anti-TNF-alpha (infiximab et éta-nercept) [10].

Depuis l'autorisation du premier inhibiteur du TNF-al- pha en 1999 pour le traitement de la forme fistulisante active sévère de la maladie de Crohn, les inhibiteurs du TNF-alpha présentent, en cas d'accompagnement adé- quat, un bon profil de sécurité pour la pratique cli- nique [2]. Ces 10 dernières années, les inhibiteurs du TNF-alpha ont en outre constitué un jalon thérapéu- tique essentiel dans le traitement d'arthropathies in- flammatoires – comme dans le cas présent de spondy- larthrite ankylosante [3, 13, 14]. Le profil bénéfice/risque des inhibiteurs du TNF-alpha est la plupart du temps considéré comme favorable [13]. En comparaison avec

les autres options thérapeutiques de première et deuxième intention, l'effet des inhibiteurs du TNF-alpha entre relativement rapidement en action et dure généralement plusieurs années en cas de traitement continu [7, 9, 13]. Il existe désormais des données de sé- curité sur plusieurs décennies concernant cette classe de médicaments [13, 14]. Leur efficacité et leur sécurité sont éprouvées pour de nombreuses maladies auto- im- munes [13].

Commentaire

Pour résumer, les rapports et analyses décrits ci-dessus sou- lèvent la question de savoir si notre patiente fait partie des rares cas paradoxaux qui développent une maladie auto- immune secondaire due au traitement par des inhibiteurs du TNF-alpha ou si la patiente était déjà atteinte d'une sarcoïdose masquée durant des années par le traitement an- ti-TNF-alpha. Ce cas isolé pourrait contribuer à élucider le pa- radoxe de l'œuf et la poule afin de déterminer, en présence de tableaux cliniques rares, le niveau de corrélation des rap- ports de cause entre l'effet d'un traitement auto-immun, une dissimulation causée par le traitement ou une maladie au- to-immune initiale. Toutefois, le traitement par des inhibi- teurs du TNF-alpha reste une avancée majeure dont bénéfi- cient de nombreux patients et patientes.

Références

- 1 Finger R, Rodriguez R, Schönegg R, Kluckert T, Brutsche M. Sarkoidose: ein klinisch orientierter Überblick. CURRICULUM. Schweiz Med Forum. 2013;13(13-14):268.
- 2 Prasse A. The diagnosis, differential diagnosis, and treatment of sarcoidosis. Dtsch Arztebl Int 2016;113:565-74.
- 3 Wick-Urban B. TNF-alpha-Antagonisten: Immunbiologika bei Entzündungen | PZ – Pharmazeutische Zeitung. Ausgabe 27/2013
- 4 Amboss. Sarcoidosis. Verfügbar unter: <https://www.amboss.com/us/knowledge/Sarcoidosis/> [Zugriff am 22.07.2021].
- 5 Swissmedic-genehmigte Fachinformation zu Golimumab. Verfüg- bar unter: <https://www.compendium.ch/product/1164168-simpo- ni-fertigpen-inj-los-50-mg-0-5ml#MPro7450>
- 6 Seeliger B, Prasse A. Immunmodulation bei autoimmunen inter- stitiellen Lungenerkrankungen. Kompass Autoimmun 2021;3:2-9.
- 7 Graf L, Geiser T. Die Sarkoidose – Das Chamäleon unter den Systemerkrankungen. Swiss Med Forum. 2018;18(35):695-701.
- 8 Susanna FN, Pavesio C. Okuläre Nebenwirkungen von biologischen TNF-Medikamenten – eine Übersicht. Kompass Ophthalmol 2020;6:120-6.
- 9 Toussirot E, Pertuiset E, Kantelip B, Wendling D. Sarcoidosis occur- ring during anti-TNF-alpha treatment for inflammatory rheumatic diseases: report of two cases. Clin Exp Rheumatol. 2008 Mai- Jun;26(3):471-5.
- 10 Bhargava S, Perlman DM, Allen TL, Ritter JH, Bhargava M. Adalimu- mab induced pulmonary sarcoid reaction. Respir Med Case Rep. 2013;10:53-5.
- 11 Unterstell N, Bressan AL, Gripp AC. Systemic sarcoidosis induced by etanercept: first Brazilian case report. An Bras Dermatol. Nov-Dec 2013;88(6 Suppl 1):197-9.
- 12 Kiltz U, Braun J, DGRh et al. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019. Z Rheumatol 78, 3-64 (2019).
- 13 Hilezian F, Maarouf A, Boutiere C. Under the aegis of the French Multiple Sclerosis Society, et al. TNF- α inhibitors used as ste- roid-sparing maintenance monotherapy in parenchymal CNS sarcoidosis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2021;92:890-6.
- 14 Ma Z, Liu X, Xu X, Jiang J, Zhou J, Wang J, et al. Safety of tumor ne- crosis factor-alpha inhibitors for treatment of ankylosing spondy- litis: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017 Jun;96(25):e7145.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré de liens finan- ciers ou personnels en rapport avec cette contribution.

Inga Organ
General practice
Uznacherstrasse 1
CH-8722 Kaltbrunn
Inga[j]@at[hot]mail.co

Take-home messages

- La sarcoïdose (maladie de Boeck) est une inflammation granuloma- teuse hétérogène multisystémique rare dont la cause reste inconnue.
- Depuis plus d'une décennie, les inhibiteurs du TNF-alpha se sont éta- blis en tant qu'alternative efficace et évitant les stéroïdes dans l'ar- senal thérapeutique contre la sarcoïdose.
- Des descriptions de cas isolés (comme celle du présent article) laissent présumer qu'une sarcoïdose peut paradoxalement aussi survenir en tant qu'effet secondaire inflammatoire d'un traitement par des inhibi- teurs du TNF-alpha.
- C'est pourquoi il convient d'envisager également un éventuel effet in- désirable médicamenteux chez les patientes et patients développant des maladies auto-immunes rares lors d'un traitement anti-TNF-alpha de longue durée.
- Une réaction inflammatoire paradoxale avec un inhibiteur du TNF-al- pha n'exclut pas l'utilisation d'autres inhibiteurs du TNF-alpha car, en cas d'accompagnement adéquat, le profil bénéfice/risque de cette classe de substances pour la pratique clinique est généralement consi- déré comme favorable.