



HAL
open science

Étude transversale observationnelle des manifestations cutanées survenues sous biothérapies dans une cohorte de 102 patients suivis en hôpital de jour de Rhumatologie au CHU de Grenoble

Alexandrine Cozzi

► **To cite this version:**

Alexandrine Cozzi. Étude transversale observationnelle des manifestations cutanées survenues sous biothérapies dans une cohorte de 102 patients suivis en hôpital de jour de Rhumatologie au CHU de Grenoble. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00687986

HAL Id: dumas-00687986

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00687986>

Submitted on 16 Apr 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2012

N°

**ETUDE TRANSVERSALE OBSERVATIONNELLE DES MANIFESTATIONS
CUTANÉES SURVENUES SOUS BIOTHERAPIES DANS UNE COHORTE DE 102
PATIENTS SUIVIS EN HOPITAL DE JOUR DE RHUMATOLOGIE AU CHU DE
GRENOBLE**

THESE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

par

Alexandrine COZZI

Née le 15 juillet 1982 à Saint-Martin-d'Hères (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le : 10 avril 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur J.C. Béani

Membres :

Madame le Professeur M.T. Leccia

Monsieur le Professeur P. Gaudin

Madame le Docteur J. Charles (Directeur de thèse)

Monsieur le Docteur L. Grange

La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Remerciements

A monsieur le Professeur Jean-Claude Béani, merci d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. L'immense qualité et la rigueur de votre enseignement en dermatologie, votre savoir et votre compétence sont pour moi source de respect et d'admiration. Travailler à vos côtés m'a permis d'apprendre énormément sur la dermatologie clinique. Je vous remercie pour votre très grande disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

A madame le Professeur Marie-Thérèse LECCIA, merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Travailler avec vous a été une expérience unique, tant par vos qualités médicales et humaines que par la qualité de votre investissement, notamment dans la prise en charge des patients atteints de mélanome. Merci de m'avoir fait partager vos connaissances tout au long de mon internat et pour votre dynamisme au sein du service de dermatologie.

A madame le Docteur Julie Charles, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je te remercie de m'avoir accompagné tout au long de son élaboration, et de m'avoir ainsi permis de cultiver mon intérêt pour l'immunologie cutanée. Je te remercie de ta patience et de ta disponibilité. Merci d'avoir trouvé du temps pour moi dans tes journées très chargées. Merci également de m'avoir enseigné la rigueur et le raisonnement scientifique. Enfin merci de tes encouragements et de ton soutien constant.

A monsieur le Professeur Philippe Gaudin, merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Votre connaissance sur les rhumatismes inflammatoires et votre expertise sur les biothérapies sont un apport précieux.

A monsieur le Docteur Laurent Grange, merci d'être présent dans ce jury et de m'avoir accueillie si chaleureusement lors de mes venues hebdomadaires en rhumatologie ; je vous suis reconnaissante d'avoir facilité mon recueil de données, le tout dans la bonne humeur qui règne dans votre service.

A monsieur le Professeur Patrick Carpentier et à toute l'équipe de médecine vasculaire, merci de m'avoir fait découvrir la médecine vasculaire et de m'avoir si bien accueillie dans vos services.

A monsieur le Professeur Patrice François, pour ses conseils statistiques.

A toute l'équipe soignante et de secrétariat de l'hôpital de jour de rhumatologie sans lesquelles ce travail n'aurait pas été possible. Merci de votre aide, de votre compréhension et de ne pas m'avoir tenue rigueur d'avoir parfois bousculé votre planning.

A toute l'équipe paramédicale du service de dermatologie pour sa gentillesse, en particulier merci à Marie-Paule et à Françoise.

A mes co-internes de dermatologie, en particulier Perrine et Laure, pour toutes ces longues journées passées à l'hôpital, merci de votre solidarité et de votre amitié.

A Laure, François et Aurélien, ne partez pas trop loin.

A Perrine, merci de m'avoir montré que la dermatologie pouvait être pratiquée dans la bonne humeur...avec tout autant d'efficacité.

A Isabelle, merci de ta patience, de ta disponibilité et de ta volonté de toujours vouloir placer l'intérêt du patient au centre de tes décisions.

A Antoine, malheureusement nous n'avons pas longtemps pu travailler ensemble. Tes connaissances théoriques, cliniques et pratiques sont toujours pour moi source d'étonnement et d'admiration.

A mes co-internes d'anapath, Léna, Christelle, Olivier et Sytan pour leur écoute (quotidienne !) et leur soutien dans cette dernière ligne droite. Merci de m'avoir laissé du temps pour finir l'écriture de cette thèse, merci de votre compréhension.

A Véronique et Anne-Lise, mes sous-colleuses et amies fidèles sans lesquelles je n'aurais pas pu préparer l'internat. Merci pour les sous-colles gastronomiques dans la bonne humeur et merci d'avoir toujours été là pour moi.

A Cathy, Caro, Béné et Marion et à tous mes autres amis, merci pour tous les bons moments passés ensemble.

A ma grande sœur, plus petite que moi, Ingrid, merci de tes encouragements et de ton affection. Merci également à Fred, notamment pour le soutien informatique (en mémoire du fichier *article* « *version définitive* », écrasé par le fichier *article* « *1^{ère} version* », que nous n'avons malheureusement jamais pu récupérer). Merci aussi à Léo, Nathan et le petit dernier Timéo.

A mes parents pour leur amour, leur confiance et leur soutien de chaque jour. Merci de m'avoir supporté tout au long de ces longues études, surtout jusqu'à la fin de la 6^{ème} année ! Sans vous je n'en serais pas arrivée là. Je vous exprime toute ma reconnaissance et mon amour.

A ma fille Iris, mon rayon de soleil depuis maintenant 8 mois.

A Guillaume, pour ton amour sans faille. J'ai découvert que tu étais aussi un père formidable. Merci de ta patience et de ton aide au quotidien. Merci aussi pour ta tendresse, ton écoute, ton soutien et tout le reste. Merci d'être toi, merci d'être là.

INTRODUCTION	14
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	16
I. PEAU ET SYSTEME IMMUNITAIRE	16
<i>I.1 Introduction</i>	16
I.1.1 Anatomie cutanée et effecteurs cellulaires de l'épiderme et du derme	16
I.1.2 Les différentes phases de la réponse immune	17
<i>I.1.2.1 La détection des signaux de danger et l'immunité innée</i>	<i>18</i>
<i>I.1.2.2 La réponse immunitaire adaptative</i>	<i>22</i>
<i>I.1.2.3 L'immunité anti-tumorale et concept d'immunoediting.....</i>	<i>23</i>
<i>I.2 Les effecteurs cellulaires cutanés</i>	26
I.2.1 Les cellules dendritiques cutanées : cellules clés de l'immunité	26
<i>I.2.1.1 Les sous populations.....</i>	<i>26</i>
<i>I.2.1.2 Origine et physiologie des cellules dendritiques cutanées.....</i>	<i>28</i>
<i>I.2.1.3 Fonctions</i>	<i>29</i>
I.2.2 Les kératinocytes : sentinelles du système immunitaire	34
<i>I.2.2.1 Les protéines NLR.....</i>	<i>34</i>
<i>I.2.2.2 Producteurs de peptides antimicrobiens, cytokines et chimiokines.....</i>	<i>35</i>
<i>I.2.2.3 Rôle accessoire de CPA</i>	<i>36</i>
I.2.3 Les lymphocytes.....	37
I.2.4 Les macrophages cutanés	42
I.2.5 Les mastocytes.....	42
I.2.6 En résumé	43
<i>I.3 Les facteurs modulant le système immunitaire cutané.....</i>	44
I.3.1 Les UV et le rôle de la photoimmunosuppression	44
I.3.2 Les virus	46

I.3.3 Le vieillissement et l'immunosénescence.....	47
I.3.4 Les traitements locaux et l'immunothérapie.....	49
I.4 Le rôle du TNFα	51
I.4.1 Dans la physiologie de la peau.....	51
I.4.2 Rôle controversé du TNF α dans la carcinogénèse	53
II. LES MOLECULES ETUDIEES.....	56
II.1 Physiopathologie des anti-TNFα et autres biothérapies	56
II.1.1 Les anti-TNF α	56
II.1.1.1 Rôle du TNF α dans les rhumatismes inflammatoires et le psoriasis.....	56
II.1.1.2 L'Etanercept.....	58
II.1.1.3 L'Infliximab	59
II.1.1.4 L'Adalimumab.....	60
II.1.1.5 Autres anti-TNF α	60
II.1.1.6 Modes d'action et effets thérapeutiques des anti-TNF α	60
II.1.2 Les autres biothérapies.....	62
II.1.2.1 Anti-CD20.....	62
II.1.2.2 Anti-IL-6	63
II.1.2.3 Agoniste-CTLA4.....	65
II.2 Indications	66
II.2.1 Polyarthrite rhumatoïde	66
II.2.2 Spondylarthrite ankylosante.....	67
II.2.3 Rhumatisme psoriasique.....	67
II.2.4 Psoriasis	68
II.2.5 Autres.....	68
II.3 Traitements immunomodulateurs associés ou antérieurs	70
III. EFFETS SECONDAIRES CUTANES DES BIOTHERAPIES.....	72

III.1 Les anti-TNFα	72
III.1.1 Cancers cutanés	72
III.1.1.1 Risque carcinologique et rhumatisme inflammatoire	72
III.1.1.2 Risque carcinologique et psoriasis	73
III.1.1.3 Anti-TNF α et risque de cancer cutané	74
III.1.2 Infections cutanées sous anti-TNF α	78
III.1.2.1 Risque infectieux et rhumatisme inflammatoire	78
III.1.2.2 Risque infectieux cutané et anti-TNF α	78
III.1.2.3 Nature des infections cutanées et délai de survenue	80
III.1.2.4 Nature, durée et dose de biothérapie	81
III.1.3 Effets paradoxaux cutanés des anti-TNF α	83
III.1.3.1 Psoriasis et éruptions psoriasiformes	83
III.1.3.2 Dermatoses granulomateuses	84
III.1.3.3 Nodules rhumatoïdes.....	84
III.1.4 Dermatoses auto-immunes	85
III.1.4.1 Lupus cutané et syndrome pseudo-lupique	85
III.1.4.2 Vascularites	85
III.1.5 Autres manifestations cutanées	86
III.1.5.1 Réactions aux sites d'injection et réactions aux perfusions.....	86
III.1.5.2 Eczémas et dermatoses eczématiformes.....	87
III.1.5.3 Toxidermies	87
III.1.5.4 Autres	88
III.2 Les autres biothérapies	88
III.2.1 Infections cutanées	88
III.2.1.1 Rôle du LB dans les défenses anti-infectieuses	88
III.2.1.2 Rôle de la voie de costimulation B7-CD28 dans l'immunité anti-infectieuse.....	88
III.2.1.3 Rôle de l'IL-6 dans les défenses anti-infectieuses	89
III.2.1.4 Les données de la littérature	89

III.2.2 Réactions aux perfusions	91
III.2.3 Cancers cutanés	92
<i>III.2.3.1 Rôle des LB dans la cancérogenèse</i>	92
<i>III.2.3.2 Rôle de l'IL-6 dans la cancérogenèse</i>	92
<i>III.2.3.3 Les données de la littérature</i>	92
III.2.4 Maladies auto-immunes	94
III.2.5 Autres manifestations cutanées	94
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE	95
ARTICLE SOUMIS AUX ANNALES DE DERMATOLOGIE ET DE VENEREOLOGIE	95
CONCLUSION.....	116
ANNEXES.....	118
BIBLIOGRAPHIE	123

Index des figures

Figure 1 : Anatomie cutanée et ses effecteurs cellulaires.....	16
Figure 2 : TLRs: structure, fonction, ligands.....	20
Figure 3 : Voie de signalisation déclenchée lors de l'engagement des TLRs.....	21
Figure 4 : Lien entre TLRs et immunité adaptative.....	21
Figure 5 : Les 3 phases de l'immunoediting.....	25
Figure 6 : Homéostasie des cellules dendritiques.....	29
Figure 7 : Fonctions des cellules dendritiques.....	30
Figure 8 : Les récepteurs et signaux impliqués dans le lien entre immunité innée et adaptative.....	33
Figure 9 : Le kératinocyte: cellule sentinelle dans la détection du danger.....	35
Figure 10 : Organisation de la barrière chimique cutanée.....	36
Figure 11 : Différentiation des LT naïfs en T_H1 , T_H2 , T_{reg} et T_H17 selon l'environnement cytokinique.....	38
Figure 12 : Rôle des LT NK et $LT\gamma\delta$ dans la peau.....	41
Figure 13 : Système utilisé par les cellules NK pour reconnaître les cellules normales des cellules déficitaires en CMH I.....	41
Figure 14 : Les cellules immunitaires sentinelles résidentes dans la peau.....	43
Figure 15 : Densité et morphologie des cellules de Langerhans.....	45
Figure 16 : Mécanismes d'action de l'Imiquimod.....	50
Figure 17 : Voies de signalisation induites par la liaison du $TNF\alpha$ sur ses récepteurs.....	52
Figure 18 : Rôle du $TNF\alpha$ dans les rhumatismes inflammatoires.....	57
Figure 19 : Rôle central du $TNF\alpha$ dans le développement des plaques de psoriasis.....	58
Figure 20 : Action du $TNF\alpha$ et cibles communes et spécifiques des anti- $TNF\alpha$ dans la PR.....	61
Figure 21 : Cascade de signaux intracellulaires induits par la fixation d'Ac anti- $TNF\alpha$ au $TNF\alpha$ transmembranaire.....	62
Figure 22 : Effets de l'IL-6 sur les acteurs de la PR.....	64
Figure 23 : Mode d'action de l'Abatacept.....	66

Index des tableaux

Tableau 1 : Risque de néoplasie sous anticorps anti-TNF α chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, stratifié par groupe de dose	78
---	----

LISTE DES ABREVIATIONS

ACAN : Anticorps antinucléaires	HAS : Haute Autorité de Santé
ACR : American College of Rheumatology	HSC : Hemato stem cells
AJI : Arthrite juvénile idiopathique	HR : Hazard Ratio
AMM : Autorisation de mise sur le marché	IDEC : Inflammatory Dendritic Epidermal Cells
Anti-CCP : Antipeptides citrullinés	IFN : Interféron
ASAS : Assessment of spondylarthritis international society	IL : Interleukine
CASPAR : Classification criteria for psoriatic arthritis	IRR : Incidence rate ratio
CBC : Carcinome basocellulaire	KGF : Keratinocyte Growth Factor
CD : Cellule dendritique	LB : Lymphocyte B
CE : Carcinome épidermoïde	LED : Lupus érythémateux disséminé
CL: Cellule de Langerhans	LT : Lymphocyte T
CLA : Cutaneous lymphocyte antigène	LT _H : Lymphocyte T Helper
CPA : Cellule présentatrice d'antigène	LT _{reg} : LT régulateurs
CRI : Club des Rhumatismes Inflammatoires	MCSF : Macro Colony Stimulating Factor
CTLA4 : Cytotoxic T lymphocyte antigen 4	MMP : Métalloprotéinases matricielles
CTGF : Connective Tissue Growth Factor	NDB : National Data Bank for Rheumatic Diseases
DAMPs : Damage associated molecular pattern molecules	NFκB : nuclear factor kappa B
Fc-R : Fc Recepteur	NLR : NOD Like Receptor
FGF : Fibroblaste Growth Factor	OLS : Organes lymphoïdes secondaires
FR : Facteur rhumatoïde	PAMPs : Pattern Recognition Receptors
GB : Granule de Birbeck	pDC : cellules dendritiques plasmacytoïdes
GMCSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating factor	PR : Polyarthrite rhumatoïde
	PRR : Pattern-Recognition Receptor

RANK-L :Receptor activator for nuclear factor

κ B Ligand

Rb : Rétinoblastome

RI : Rhumatisme inflammatoire

RP : Rhumatisme psoriasique

RR : Risque relatif

SFR : Société Française de Rhumatologie

SI : Système immunitaire

SIC : Système immunitaire cutané

SIR : Standardized incidence ratio

SPA : Spondylarthrite ankylosante

TCR : T Cell Receptor

TGF β 1 : Transforming growth factor β 1

TLR : Toll Like Receptor

TNFR : Tumor Necrosis Factor Receptor

INTRODUCTION

La prise en charge thérapeutique des rhumatismes inflammatoires chroniques et particulièrement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a été bouleversée par l'arrivée des biothérapies, principalement des inhibiteurs du TNF α . Les anti-TNF α (Etanercept-Enbrel®, Infliximab-Rémicade®, Adalimumab-Humira®) agissent sur les symptômes inflammatoires, avec une bonne efficacité, notamment lorsqu'ils sont associés au méthotrexate, mais également en bloquant ou prevenant la destruction articulaire de la PR.

Ces thérapeutiques améliorent aussi les capacités fonctionnelles, la qualité de vie et permettent une épargne cortisonique. Elles ont montré leur capacité à diminuer la morbidité cardio-vasculaire et probablement la mortalité de la maladie.

Cependant, elles présentent des effets indésirables, sur le plan infectieux par exemple, mais aussi sur le plan dermatologique avec une augmentation modérée de la survenue de cancers cutanés non mélaniques (les carcinomes), rapportée dans la littérature depuis quelques années. Ces molécules sont maintenant utilisées depuis plus de 10 ans, et le suivi des patients traités au long cours a permis de mettre en évidence ce type d'effet indésirable. Il existe un bilan pré-thérapeutique établi avant l'instauration d'une biothérapie, comportant un examen clinique devant rechercher des signes de néoplasie active, notamment cutanée. Nous savons que ce type de lésion est parfois difficile à diagnostiquer sans une expérience dermatologique minimale ; or ce bilan pré-thérapeutique ne comprend pas d'examen clinique systématique par un dermatologue.

Par ailleurs, ces traitements présentent certaines limites puisque la rémission clinique n'est pas toujours totale et il existe des malades non répondeurs et des échappements thérapeutiques.

De nouvelles thérapeutiques biologiques se sont donc développées dans la PR, grâce à une meilleure connaissance de sa physiopathologie. Leurs cibles restent les cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 6 (Tocilizumab-Roactemra®), mais aussi des cellules telles que les lymphocytes B (Rituximab-Mabthera®) et les lymphocytes T (Abatacept-Orencia®).

Peu d'études existent sur les effets secondaires cutanés, notamment carcinologiques de ces nouvelles biothérapies.

Dans ce contexte, il nous semblait important de réaliser un état des lieux sur la prévalence des effets secondaires cutanés surtout carcinologiques de ces biothérapies et les éventuels facteurs de risque associés chez des patients suivis et traités au CHU de Grenoble. Nous avons aussi souhaité, par cette étude transversale, évaluer le suivi dermatologique de ces patients et pouvoir établir un dépistage initial puis un suivi dermatologique adapté. Nous avons par ailleurs voulu sensibiliser les rhumatologues aux éventuelles manifestations cutanées de ces biothérapies et établir une fiche d'information destinée au patient sur les conseils de photoprotection à appliquer sous ces traitements.

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

I. PEAU ET SYSTEME IMMUNITAIRE

I.1 Introduction

Initialement perçue comme une simple barrière, la peau, interface directe entre le corps et l'environnement, est une première ligne de défense contre les agents microbiens mais aussi contre les agressions physiques et chimiques. L'immunosurveillance d'un tel organe est un véritable challenge pour les cellules sentinelles et effectrices du système immunitaire cutané (SIC) (1,2). En effet, la peau est en contact permanent avec de nombreux facteurs de l'environnement et des réponses immunes innées et adaptatives s'y développent, permettant ainsi de se défendre contre des agents pathogènes, mais aussi d'éliminer les cellules en transformation maligne (2). Le SIC peut être modulé par différents facteurs (3).

I.1.1 Anatomie cutanée et effecteurs cellulaires de l'épiderme et du derme

La peau possède deux principaux compartiments : l'épiderme et le derme comprenant chacun ses propres effecteurs cellulaires du SIC (Figure 1) (1) :

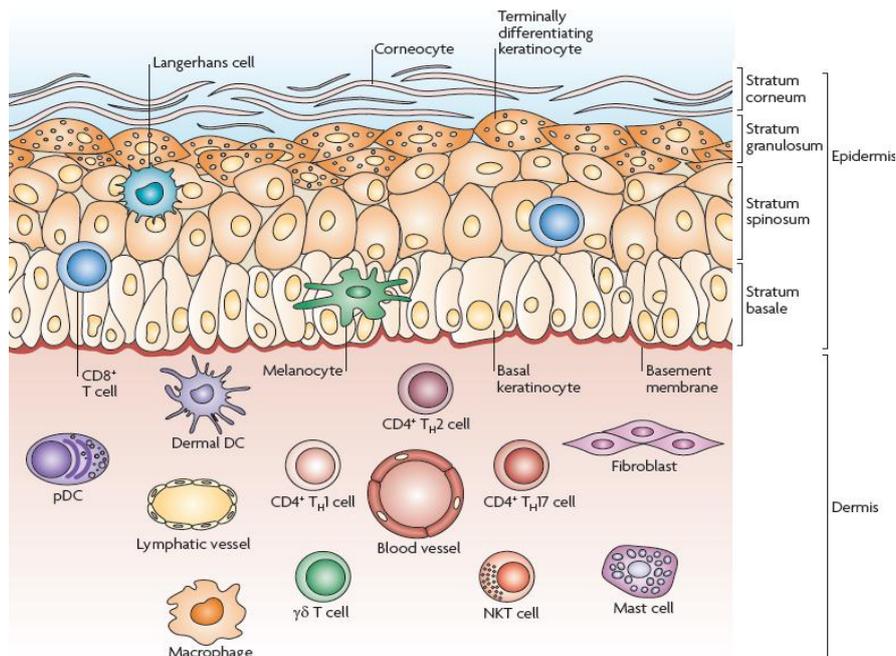


Figure 1 : Anatomie cutanée et ses effecteurs cellulaires (1)

La structure de la peau reflète son rôle actif dans le système immunitaire (SI). L'épiderme est composé principalement de kératinocytes (plus de 90% des cellules épidermiques), mais également de cellules spécialisées dont les mélanocytes et les cellules de Langerhans (CL). De rares lymphocytes T (LT), principalement des LT CD8+ cytotoxiques peuvent être présents au niveau des couches basales. Le derme est composé de tissus collagènes et de fibres élastiques. Il contient de nombreuses cellules immunitaires spécialisées, telles que les cellules dendritiques (CD), mais aussi des populations de LT. Des macrophages, mastocytes et fibroblastes sont également présents ainsi qu'un riche lit de vaisseaux et lymphatiques dermiques. Toutes ces cellules immunitaires vont constituer le SIC jouant un rôle clé dans l'homéostasie et la pathologie cutanée.

La régulation de ce SIC est primordiale puisque d'une part, une réponse immunitaire insuffisante peut favoriser l'apparition d'infections ou de tumeurs, mais d'autre part, une réponse excessive peut engendrer le développement d'une inflammation chronique et des phénomènes d'auto-immunité. Le contrôle de la réponse immunitaire est donc un défi majeur pour le maintien de l'intégrité de la peau. Par conséquent, des mécanismes de défense active et des voies tolérogènes sont utilisés par l'hôte pour permettre de maintenir un équilibre immunitaire (1).

I.1.2 Les différentes phases de la réponse immune

La réponse immunitaire innée, prédominante au niveau de la peau en particulier dans la défense anti-infectieuse (4), se met en place très rapidement, suite à la détection d'un pathogène. Elle suffit parfois à éliminer ce pathogène, mais le plus souvent, elle permet de limiter sa dissémination et joue un rôle dans le développement de la réponse immunitaire adaptative. La réponse innée est rapide car elle ne nécessite pas d'expansion clonale, contrairement à la réponse adaptative qui demande un temps de latence indispensable à la prolifération des clones lymphocytaires et à leur différenciation en effecteurs capables d'éliminer spécifiquement le pathogène (5). La réponse immunitaire adaptative induit par ailleurs la mise en place d'une mémoire immunologique, qui lui permettra d'être plus rapide et plus efficace lors d'une deuxième rencontre avec ce même pathogène (2). Ces deux modes de réponse sont étroitement liés et complémentaires (6).

I.1.2.1 La détection des signaux de danger et l'immunité innée

-L'immunité innée

Elle agit par des voies rapides mais non spécifiques (5). Il s'agit d'un système de défense composé de barrières physiologiques, mécaniques comme la peau et les épithéliums pulmonaires ou digestifs, chimiques comme le lysozyme et microbiologiques comme la flore commensale cutanée. A ces barrières s'ajoute un réseau d'effecteurs cellulaires et des composants essentiels de cette réponse innée: CD, neutrophiles, macrophages, éosinophiles, cellules NK, mastocytes, cytokines, complément et peptides antimicrobiens. Cette réponse est rapide mais moins contrôlée que la réponse adaptative (7,8).

-La notion de signal de danger

La mise en place de la réponse immunitaire innée implique que les cellules du SIC soient capables de détecter l'intrusion de pathogènes et plus généralement la présence de signaux de danger dans la peau.

La détection de ces signaux va se faire grâce au groupe des « Pattern Recognition Receptors (PRRs) », capables de reconnaître un petit nombre de structures moléculaires présentes uniquement chez les pathogènes regroupés sous le terme de PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns). Il existe plusieurs famille de PRRs : (1) les PRRs sécrétés activant la voie du complément, (2) les PRRs transmembranaires incluant les Toll-like récepteurs (TLRs) et les lectines de type C, (3) les PRRs cytosoliques comprenant les RLRs (Retinoic acid-inducible gene I-Like Receptors) reconnaissant les pathogènes viraux et les NLRs (Nucleotide-binding domain and Leucine-rich repeat-containing Receptors) pouvant détecter les pathogènes et différents signaux de stress infectieux ou non (6).

-Les PAMPs

La nature biochimique des PAMPs est extrêmement variée. Ils peuvent être formés de combinaisons d'oligosaccharides, d'acides gras, d'acides nucléiques ou de peptides modifiés. Ces composants moléculaires microbiens comportent des lipopolysaccharides (LPS des bactéries Gram -), des peptidoglycanes, des flagellines et des acides nucléiques (1,5). On peut également citer les

mannanes que l'on retrouve à la surface de divers microorganismes mais aussi l'ARN double brin (signature de la présence de virus) et l'ADN bactérien (9,10).

Les PAMPS vont interagir avec les TLRs présents sur la membrane des effecteurs du SIC. Ces cellules activées vont alors entrer en action : phagocytose des bactéries par les CD, les macrophages et libération de médiateurs vasodilatateurs permettant l'exsudation plasmatique et mais aussi de cytokines inflammatoires (IL-1, **IL-6**, **TNF α**) engendrant une réaction inflammatoire précoce permettant de limiter l'infection et de favoriser le recrutement des phagocytes sanguins vers les tissus.

-Les Toll-like récepteurs et la détection du danger

Il s'agit de récepteurs capables de reconnaître des signaux de danger exogènes portés par les agents pathogènes et des signaux de danger endogènes, produits par l'organisme lui-même. Ces signaux sont, soit portés par les cellules infectées ou tumorales, soit libérés dans le milieu extracellulaire lors de la rupture de la membrane des cellules nécrotiques (5,9,10).

Dix types de TLRs sont à ce jour connus chez l'homme. Chaque TLR va reconnaître un PAMP distinct (figure 2).

Ces TLRs sont portés par de nombreuses cellules du SIC, telles que les kératinocytes et CL dans l'épiderme, monocytes, macrophages, CD, LT, lymphocytes B (LB) et mastocytes dans le derme, mais aussi les cellules endothéliales des structures vasculaires dermiques et les cellules stromales telles que les fibroblastes et les adipocytes.

Les TLRs-1, -2, -4, -5 et -6 sont exprimés à la surface de la cellule et semblent plutôt spécialisés dans la reconnaissance de ligands spécifiques des bactéries, alors que les TLR-7, -8 et -9 sont localisés dans des compartiments intracellulaires et spécialisés dans la détection d'acides nucléiques viraux ou bactériens (6,9-12).

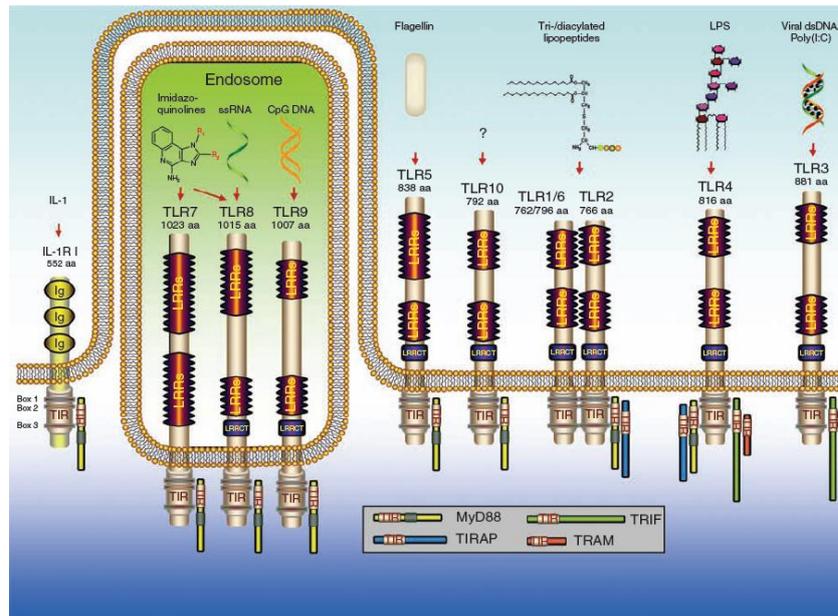


Figure 2 : TLRs : structure, fonction, ligands (11)

Le PAMP reconnu par le TLR10 n'est pas connu.

TIR : domaine "Toll-IL-1 receptor" ; LRR : domaine "leucin-rich repeat" ; poly (I:C) : ARN double brin synthétique ; LPS : lipopolysaccharide des bactéries Gram-

L'activation des TLRs par leurs ligands va conduire à l'activation de la voie de signalisation intracellulaire pro-inflammatoire NF- κ B. NF- κ B (Nuclear Factor- κ B) est un hétérodimère constitué de deux sous-unités p50 et p65 complexées avec son inhibiteur I κ B. I κ B et NF- κ B sont localisés au niveau du cytoplasme. Suite à une activation en cascade et à la dégradation de I κ B, NF- κ B est transloqué au niveau du noyau, où il joue sa fonction de facteur de transcription en modulant la transcription de gènes cibles impliqués dans la réponse immune codant pour des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-12), des chimiokines, des molécules de costimulation (CD40, CD80, CD86), et d'adhésion permettant un recrutement local de diverses cellules du SI telles que polynucléaires et macrophages (5,9,10,12) (figure 3).

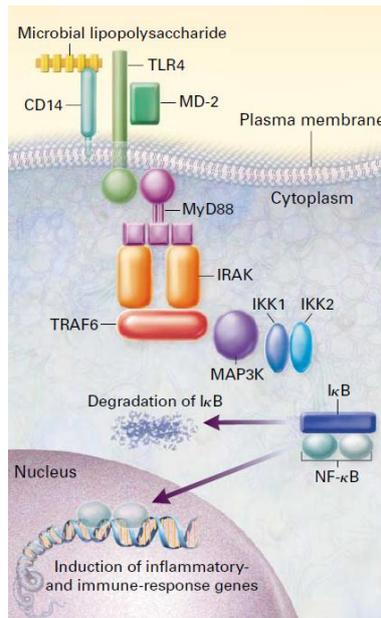


Figure 3 : Voie de signalisation déclenchée lors de l'engagement des TLRs (5)

Cette activation des TLRs va permettre la libération de molécules antimicrobiennes naturelles (les défenses) et l'augmentation des capacités de phagocytose et bactéricide des cellules qui les portent.

Une autre fonction essentielle de cette activation va être la production de cytokines agissant sur la différenciation en LT Helper (LT_H) 1 ou 2 et donc l'orientation de la réponse immunitaire spécifique (figure 4). Elle conduit aussi à l'apoptose de la cellule infectée qui porte le récepteur afin d'éliminer la bactérie intracellulaire ou le virus contaminant.

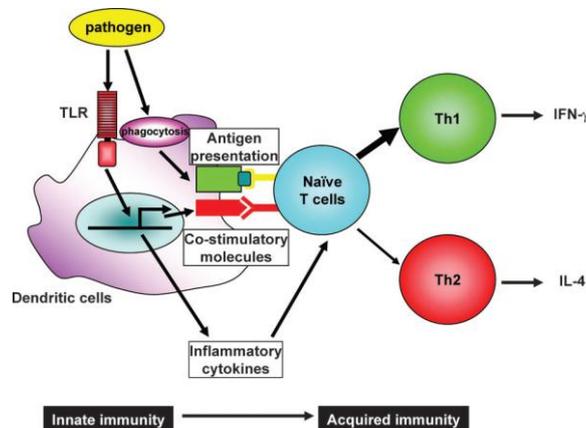


Figure 4 : Lien entre TLRs et immunité adaptative (10)

I.1.2.2 La réponse immunitaire adaptative

Sous l'effet de la sécrétion des molécules solubles de l'immunité innée, l'endothélium des vaisseaux exprime des molécules d'adhésion qui vont permettre le recrutement et la migration des cellules sanguines vers le derme. Le type de cellule recruté est dépendant des cytokines secrétées, elles-mêmes dépendantes de l'agent infectieux en cause. Ce recrutement suffit parfois à arrêter l'infection sans avoir recours à l'immunité spécifique ou adaptative.

Cependant, lorsque la réponse innée s'avère insuffisante, l'immunité adaptative va se mettre en place en tant que deuxième ligne de défense. Elle implique la prolifération de LB et LT spécifiques pour un antigène donné (5). Elle est caractérisée par cette spécificité et par le développement d'une réponse mémoire (7,13). Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et les LT sont les composants cruciaux de cette réponse (2).

Les CPA cutanées, notamment les CL, vont être activées en captant des antigènes, avec apparition à leur surface de molécules de costimulation, d'adhésion et expression accrue de cytokines activatrices des LT. Ces modifications vont leur permettre de migrer à travers l'épiderme puis le derme vers les ganglions de drainage pour présenter ces antigènes cutanés aux lymphocytes, permettant la sélection de LT spécifiques qui vont, après activation, migrer dans la peau et initier ainsi la réponse immune.

-Les LT ne vont pas être capables de reconnaître, *via* leur TCR, des antigènes entiers mais des peptides antigéniques endogènes ou exogènes présentés au niveau des molécules du CMH des CPA. Alors que les LTCD4⁺ reconnaissent des antigènes associés au CMH-II, les LTCD8⁺ reconnaissent ceux présentés sur les molécules du CMH-I (2,7). Les peptides antigéniques produits de façon endogènes (virus ou protéines tumorales) vont être présentés au niveau du CMH-I alors que les exogènes le seront au niveau du CMH-II. Le contact entre le complexe CMH-peptide-TCR, associé à des signaux de costimulation va permettre l'activation des LT effecteurs qui vont quitter les organes lymphoïdes secondaires (OLS) et migrer, en fonction de différents signaux et récepteurs, au niveau du site où a été repérée l'agression.

-Les LB ont pour fonction de sécréter des immunoglobulines (Ig) de cinq classes différentes : IgA, IgD, IgE, IgG et IgM. Les LB spécifiques d'un antigène donné vont proliférer de manière clonale dans les OLS lors de la rencontre avec cet antigène : c'est la sélection clonale. Ils se multiplient et se différencient en plasmocytes. Par ailleurs, le drainage lymphatique des liquides cutanés infectés va apporter au ganglion des débris microbiens activant les LB porteurs d'IgM de membrane, engendrant aussi leur différenciation en plasmocytes producteurs d'anticorps spécifiques (8).

Cette immunité spécifique, cellulaire et humorale, permettra lors d'un prochain contact identique une réponse ciblée plus rapide et plus efficace en raison de la génération de LT mémoires. Grâce à l'expression de la molécule de surface CLA (cutaneous lymphocyte antigen), 10 à 20% de toutes les cellules T mémoires migrent au niveau cutané ; le prochain contact avec l'antigène ne nécessitera pas obligatoirement sa présentation par les CL ou les CD car il pourra être présenté à ces LT mémoires par d'autres cellules comme les macrophages, les mastocytes ou les kératinocytes (2).

I.1.2.3 L'immunité anti-tumorale et concept d'immunoediting (14–16)

Le SIC peut identifier et détruire des cellules tumorales naissantes grâce à un processus d'immunosurveillance anticancéreuse dont la fonction va être primordiale dans la défense anti-tumorale.

Les cellules disposent de plusieurs mécanismes intrinsèques suppresseurs de tumeurs qui vont leur permettre de prévenir la transformation tumorale d'une cellule par la réparation d'une mutation génétique ou l'induction d'une sénescence ou apoptose cellulaire en cas d'impossibilité de réparation. Ces mécanismes vont faire intervenir le gène suppresseur de tumeur P53 dans le déclenchement de la sénescence et l'apoptose cellulaire mais aussi des effecteurs proapoptotiques en réponse à ces signaux de stress cellulaires qui vont conduire à l'apoptose de la cellule médiée par les caspases. Des récepteurs membranaires de mort cellulaire comme le TNFR vont conduire par la même voie à l'apoptose cellulaire. Il existe également des mécanismes extrinsèques de suppression tumorale faisant intervenir l'élimination des cellules tumorales par les cellules leucocytaires effectrices et le microenvironnement tumoral.

Les études réalisées chez l'homme et l'animal soutiennent l'hypothèse d'une immunosurveillance anti-tumorale active puisque le SI ne protège pas seulement contre la formation de tumeurs mais édit une immunogénicité tumorale. Le concept d'immunosurveillance anticancéreuse a donc évolué vers celui d'« immunoediting » qui repose sur une réponse immune anti-tumorale développée en trois phases distinctes appelées les « 3 E » de l'immunoediting : Elimination, Equilibre, Echappement (14–16) (figure 5).

-L'élimination : la phase initiale est la phase d'élimination qui peut permettre l'éradication des cellules malignes. Elle correspond à l'immunosurveillance antitumorale. Les molécules et les cellules de l'immunité innée et adaptative travaillent ensemble afin de détecter la présence de cellules tumorales en cours de développement et de les détruire avant leur progression pour revenir à l'état physiologique tissulaire (15,16).

-L'équilibre : en cas d'élimination incomplète, la deuxième phase d'équilibre va correspondre à un contrôle de la croissance tumorale par le SI : une relation dynamique s'instaure entre les reliquats de cellules tumorales et le SI empêchant la croissance tumorale. Pendant cette phase, les cellules tumorales peuvent devenir fonctionnellement dormantes et inapparentes et la pression immunitaire va favoriser la sélection d'un petit nombre de cellules malignes très instables génétiquement. Cette phase peut durer plusieurs années (16).

-L'échappement : cette phase va correspondre à la progression tumorale par rupture de l'état d'équilibre soit lié à la tumeur elle-même par échappement des variants tumoraux les plus résistants, soit lié à une baisse de l'immunité due une immunosuppression ou une sénescence du SI, aboutissant à la maladie cancéreuse cliniquement détectable (16).

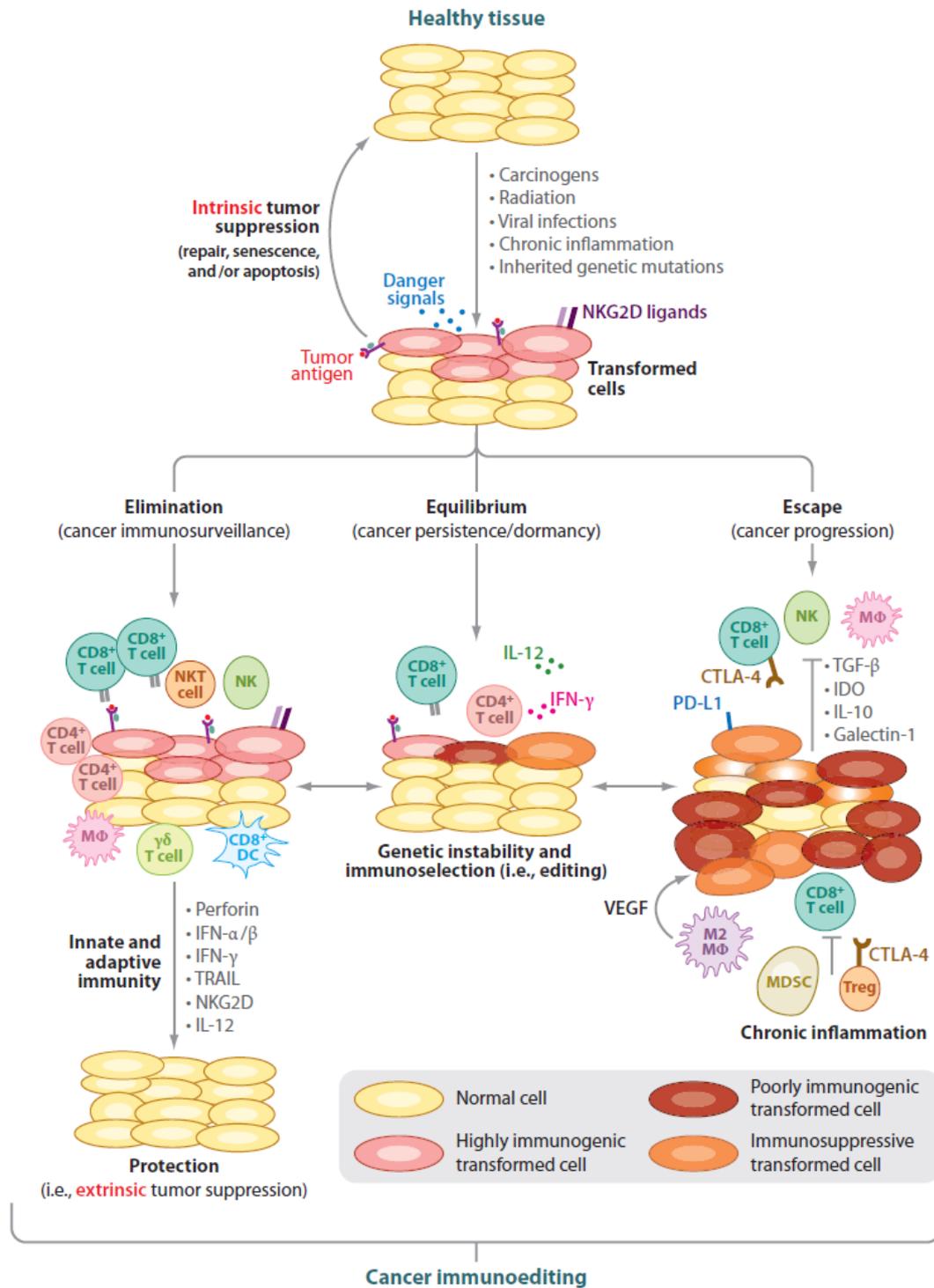


Figure 5 : Les 3 phases de l'immunoediting (16)

Ce concept d'immunoediting rend compte de la capacité du SI à exercer un rôle ambivalent en protégeant l'hôte du cancer par l'élimination des cellules tumorales intrinsèquement très immunogènes d'une part, mais en sélectionnant également les cellules tumorales moins immunogènes conduisant à l'échappement tumoral.

I.2 Les effecteurs cellulaires cutanés (figure 1)

I.2.1 Les cellules dendritiques cutanées : cellules clés de l'immunité

Le SIC est constitué entre autres par des CPA qui sont les CL dans l'épiderme et les CD du derme (17–19). Les CD ont une place charnière entre les réponses immunitaires innées et adaptatives. Elles sont caractérisées morphologiquement par la présence de très nombreuses dendrites, auxquelles elles doivent leur nom. Sur le plan phénotypique, les CD ont en commun une forte expression de surface des molécules du CMH-II et des molécules co-stimulatrices des LT CD80/CD86. La caractéristique commune de ces cellules va être leur remarquable capacité à présenter des antigènes aux LT naïfs. Du fait de leur position stratégique, à l'interface entre l'organisme et l'environnement, elles agissent comme de véritables sentinelles du SIC (1,19).

I.2.1.1 Les sous populations

-Les cellules de Langerhans

Découvertes en 1868 par Paul Langerhans, les CL sont des cellules dendritiques immatures comportant une forte activité phagocytaire (17–19). Elles représentent environ 2 à 4 % des cellules épidermiques, leur densité variant de 200 à 1000/cm² selon la localisation anatomique. Elles résident principalement au niveau des couches suprabasales de l'épiderme et sont disposées de façon régulière entre les kératinocytes (1). Elles se caractérisent par la présence d'organites intracytoplasmiques « en raquettes », les granules de Birbeck, qui leur sont spécifiques (3,18) mais également par l'expression des marqueurs de surface CD1a (intervenant dans la présentation d'antigènes lipidiques microbiens aux LT) et surtout la langerine (CD207) qui est un récepteur et marqueur de la lignée des CL, permettant la formation des granules de Birbeck et la fixation de microorganismes (17,19). Elles possèdent de nombreux autres marqueurs de membrane tels que CD45, CD33, CD13, molécules d'adhésion (β 1 et α _E intégrines, CD 50, CD54, CD58, CLA, E-cadherine), molécules du CMH-II, protéine S100, mais aussi des récepteurs de chimiokines et cytokines (2,19). Elles expriment également des récepteurs pour le fragment Fc des Ig, IgE en particulier, impliqués dans les mécanismes allergiques (17), et pour certains facteurs du complément (3).

D'autres cellules dendritiques, différentes des CL, sont également présentes au niveau de l'épiderme (1,19), notamment 1) les CD langerine+/CD103+, probablement d'origine dermique, qui vont intervenir dans la réponse antivirale en cas de virus cytolytique tels que les herpès virus et 2) les CD épidermiques inflammatoires (IDEC (Inflammatoire Dendritic Epithelial Cells)) que l'on retrouve dans l'épiderme de patients porteurs de dermatoses inflammatoires chroniques.

-Les dendritiques dermiques

Ces CPA dermiques se caractérisent par l'expression du marqueur DC-SIGN/CD208 et expriment des molécules du CMH-II (17), des marqueurs monocytaires et macrophagiques. Elles ne possèdent pas de granules de Birbeck mais peuvent pour certaines sous populations posséder la langerine/CD 207 (19). Elles vont être capable comme les CL d'alerter le SI en cas de perception de signaux de danger (17).

En plus des précurseurs de CL en transit entre la circulation sanguine et l'épiderme, et des CL localisées à proximité des canaux lymphatiques dermiques, le derme humain contient 3 sous-populations de CD exprimant toutes les molécules co-stimulatrices CD40, CD80 et CD86 (17).

-Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) (20)

Elles présentent très peu de dendrites comparativement aux CD. Les pDC doivent leur nom à leur morphologie plasmacytoïde. Lorsqu'elles détectent un pathogène, elles se différencient en CD matures capables d'activer les LT. Les pDC sont connues pour être des cellules productrices d'IFN α et β en réponse à une infection virale ou bactérienne. En plus de leur fonction de CPA, cette capacité de sécrétion d'IFN rapide et massive est une propriété clé de ces cellules qui leur permet d'intervenir dans l'immunité innée et adaptative (20). Ce sous type de CD cutanées est rarement retrouvé dans la peau de sujets sains mais est présent dans la peau de sujets atteints de dermatoses telles que dermatite atopique, dermatite de contact et ont été impliquées dans la pathogénèse du psoriasis et des lésions cutanées de lupus érythémateux systémique (1,17).

I.2.1.2 Origine et physiologie des cellules dendritiques cutanées

-Les précurseurs : monocytes en conditions physiologiques normales et inflammatoires

Les CL ont la capacité, à l'état basal, de se renouveler de façon indépendante, sans nécessité de précurseurs cellulaires circulants d'origine sanguine ou médullaire ; cependant, lors de phénomènes inflammatoires, ce sont les monocytes circulants qui vont venir « réapprovisionner » la population de CL (19).

-En conditions physiologiques normales (figure 6a) : les CL sont des cellules dérivées de précurseurs hématopoïétiques résidant au niveau cutané depuis le développement embryonnaire. Le développement des CL va dépendre d'une stimulation autocrine par le TGF β 1 et par les ligands du récepteur M-CSF (M-CSFR). Après une agression cutanée affectant l'épiderme mais pas le derme, les bulbes des follicules pileux présents au niveau du derme, contenant des précurseurs des CL, vont pouvoir « repeupler » l'épiderme. Les CD dermiques se différencient à partir de précurseurs circulants, dont la nature exacte est encore inconnue, indépendamment du TGF β 1 et des ligands M-CSFR. Le recrutement de ces précurseurs sanguins dans le derme va dépendre de plusieurs molécules dont la E-selectine et P-selectine et de l'expression de CCR2 (19).

-En conditions inflammatoires (figure 6b) : en cas d'inflammation cutanée conduisant à une déplétion en CL et à l'élimination des précurseurs de l'épiderme, la restauration de la population est médiée par les monocytes circulants permettant de reconstituer le pool de CL en 10 à 15 jours. Cette repopulation en CL va être sous la dépendance des signaux du M-CSFR mais nécessite également l'expression de CCR2 et CCR6 exprimés par les cellules circulantes. Le pool de cellules dendritiques dermiques va également être reconstitué à partir de cellules souches hématopoïétiques du derme ou circulantes ou de précurseurs circulants (19).

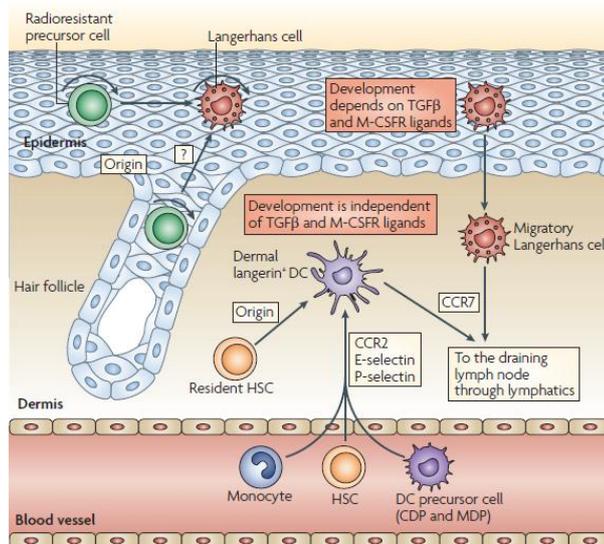


Figure 6a

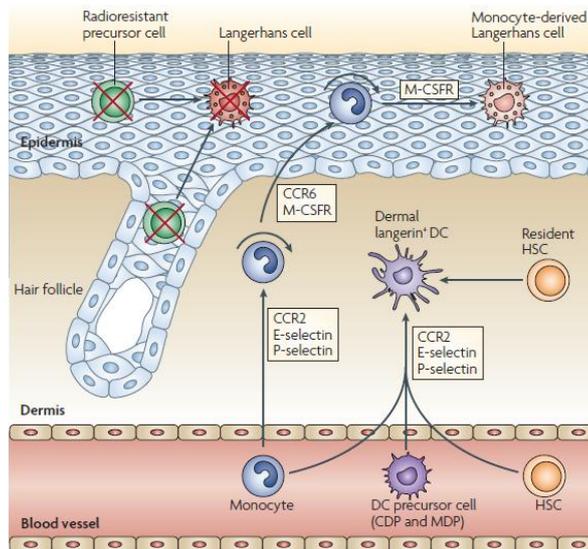


Figure 6b

Figure 6 : Homéostasie des cellules dendritiques (19) : a) à l'état physiologique b) en cas d'inflammation cutanée

CCR2 : CC-chemokine receptor 2, CDP : Common DC precursor, MDP : macrophage DC precursor; HSC : hematopoietic stem cells

I.2.1.3 Fonctions

-Sentinelles du système immunitaire

Du fait de leur position stratégique, les CL vont être parmi les premières cellules dendritiques à venir en contact avec les antigènes microbiens (1).

-Rôle charnière entre la réponse innée et la réponse adaptative

Deux propriétés importantes des CD nous font comprendre leur rôle de cellules charnières à l'interface entre les réponses immunitaires innée et adaptative : leur capacité à migrer d'un tissu à l'autre et leur capacité à activer des cellules T naïves. En effet, les LT et LB naïfs n'ont pas accès aux tissus périphériques et leur activation a lieu dans les OLS. Ce sont donc les CD qui font le lien entre la détection du danger *via* leurs PRRs dans la peau et les acteurs lymphocytaires T et B dans les ganglions satellites. Elles sont en effet capables de prendre en charge les antigènes en périphérie de l'organisme, et de migrer par les vaisseaux lymphatiques, jusqu'aux OLS, afin de les présenter aux lymphocytes pour activer la réponse immunitaire adaptative (2,7). Consécutivement à leur activation dans les OLS, les LT migrent, *via* la lymphe et la circulation sanguine, jusqu'aux tissus cutanés et jouent leur rôle d'effecteurs de la réponse adaptative tandis que les cellules B différenciées en plasmocytes restent dans les OLS ou migrent dans les muqueuses et la moelle osseuse où elles produisent des anticorps spécifiques qui sont sécrétés dans le sang (1,17,19).

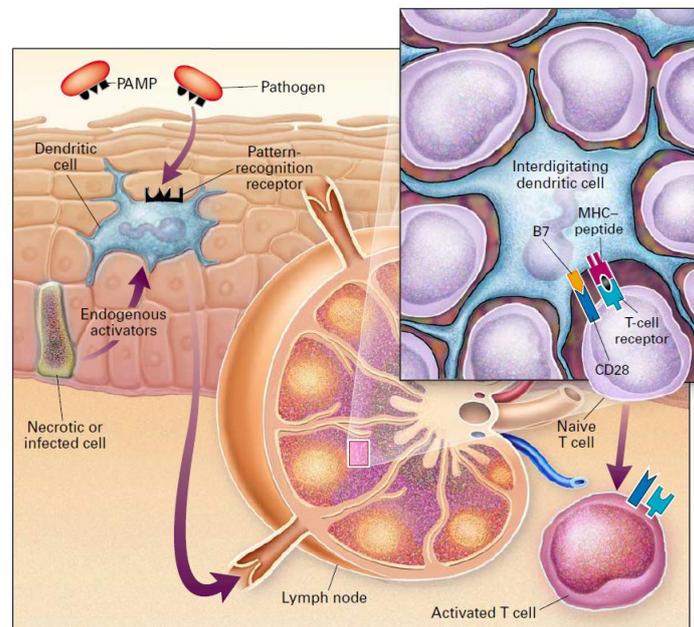


Figure 7 : Fonctions des cellules dendritiques (7)

1: Reconnaissance de PAMPs par les PRR des CD ; 2: Migration vers les OLS ; 3: Présentation par les CPA activées d'un complexe antigène/CMH aux LT naïfs *via* leur TCR et augmentation de l'expression par la CD de la molécule costimulatrice B7.

-Rôle de CPA : capture de l'antigène et migration (21)

Capture de l'antigène : Les CD immatures capturent et internalisent des antigènes solubles ou particuliers de toute taille (virus, bactéries, corps apoptotiques ou nécrotiques, parasites), grâce à des mécanismes non spécifiques tels que la macropinocytose ou la micropinocytose, mais aussi par des mécanismes d'endocytose et de phagocytose médiés par des récepteurs spécifiques (17,19). Les récepteurs des parties constantes des IgG (Fc γ RI et Fc γ RII) leur permettent également d'internaliser des complexes immuns antigène-anticorps. Elles possèdent également des récepteurs au complément et des glycoprotéines de surface capables de lier des lipoprotéines, intervenant dans l'internalisation des bactéries (17).

Migration des cellules dendritiques cutanées (19) : Grâce aux récepteurs de chimiokines permettant leur migration, les CL vont pouvoir transporter les antigènes de l'épiderme dans les ganglions lymphatiques régionaux afin d'initier une réponse immune. Le **TNF α** et l'IL-1 β sont deux médiateurs clés de la signalisation entre les CL et les kératinocytes, responsables de l'initiation et de la régulation de la migration des CD vers les ganglions lymphatiques (17,21). Les récepteurs de chimiokine CCR6 et CCR7 vont contrôler la migration des CD du sang/derme à l'épiderme et de là aux ganglions lymphatiques régionaux (19). Cette migration est aussi contrôlée par la sous-expression de molécules d'adhésion et la surexpression de molécules de migration afin de sortir de l'épiderme pour rejoindre les OLS (17,19).

-L'activation des CD : maturation et différenciation, lien entre la perception du « danger » et l'initiation de la réponse immune adaptative

Les sentinelles des tissus sont généralement considérées comme immatures : elles présentent une forte capacité à internaliser les antigènes mais une médiocre activité lympho-stimulatrice. Suite à la détection de signaux de dangers, elles entrent dans un processus de maturation tout en migrant en direction des OLS. Elles perdent leur capacité à internaliser les antigènes mais dégradent et apprêtent en revanche très efficacement les antigènes qu'elles ont préalablement internalisés lorsqu'elles étaient immatures ce qui permet une redistribution optimale des complexes CMH/peptide à leur surface. Une fois dans les aires T des OLS, les CD sont matures. Elles expriment l'ensemble des signaux

nécessaires à l'activation des LT naïfs et donc à l'induction d'une réponse immunitaire adaptative spécifique du pathogène qu'elles ont détecté (2).

-La plasticité fonctionnelle des CD

La présentation croisée

Les CD vont présenter des antigènes d'origine extracellulaire ou membranaire (bactéries extracellulaires internalisées ou intracellulaires) sur des molécules du CMH-II aux LT CD4+, et des antigènes d'origine cytotogique (virus) en association avec des molécules du CMH-I aux LT CD8+. La présentation croisée est un mécanisme spécifique des CD, qui leur permet de présenter des antigènes d'origine extracellulaire aux LT CD8+. En effet, suite à la phagocytose de cellules apoptotiques infectées par un virus ou de cellules apoptotiques tumorales, certains des antigènes peuvent être présentés par les molécules du CMH-I. Ce mécanisme de présentation croisée permet notamment aux CD d'avoir accès à une source antigénique (virale, tumorale), sans être elles-mêmes infectées ou tumorales, et d'initier une réponse immunitaire T CD8 cytotoxique, spécifique de ces antigènes. Grâce à ce mécanisme, une même CD peut activer des LT CD4+ et des LT CD8+ spécifiques d'un même antigène viral ou tumoral, permettant ainsi la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative efficace et protectrice à long terme. Seules les CD semblent capables de présentation croisée.

La polarisation T_H1/T_H2

Cette polarisation T_H1 / T_H2 par les CD est déterminée par les signaux environnementaux qu'elles reçoivent. La nature des cytokines produites par les CD activées varie en fonction des PRRs qui ont été engagés à leur surface. Ce sont ces cytokines qui permettent aux CD de polariser la différenciation des cellules T CD4+ auxiliaires vers des cellules de type T_H1 , T_H2 mais aussi T_H17 . Les cellules T_H orientent à leur tour la réponse immunitaire adaptative, afin qu'elle soit adaptée au danger détecté. Par ailleurs, notons que les cytokines produites localement par les cellules de l'immunité innée et par les CD elles-mêmes, $TNF\alpha$, l'IL-1 β , IFN α/β , IL-10, contribuent également à moduler l'activation des CD et à polariser la réponse immunitaire (1).

L'implication dans la tolérance

Ces cellules ont aussi un rôle fondamental dans la tolérance immunitaire avec la distinction entre le « soi » et le « non-soi ». En effet, les CD expriment des molécules de co-stimulation comme CD80 et CD86 (aussi appelées B7) après avoir été activées par leurs récepteurs de l'immunité innée. Ces molécules de co-stimulation vont permettre l'activation des LT puisque la seule reconnaissance d'un complexe CMH-peptide antigénique par le TCR des LT ne suffit pas à leur activation. Ces molécules de co-stimulation interagissent avec la molécule CD28 exprimée à la surface des LT (figure 8). Les antigènes du soi n'étant pas reconnus par les récepteurs de l'immunité innée, l'expression de CD80 et CD86 n'est pas induite permettant la tolérance vis-à-vis de ces antigènes. La nécessité de ce signal de costimulation permet de développer une réponse immunitaire adaptative ciblée envers les pathogènes uniquement et de prémunir l'organisme contre des réactions d'auto-immunité (2,5).

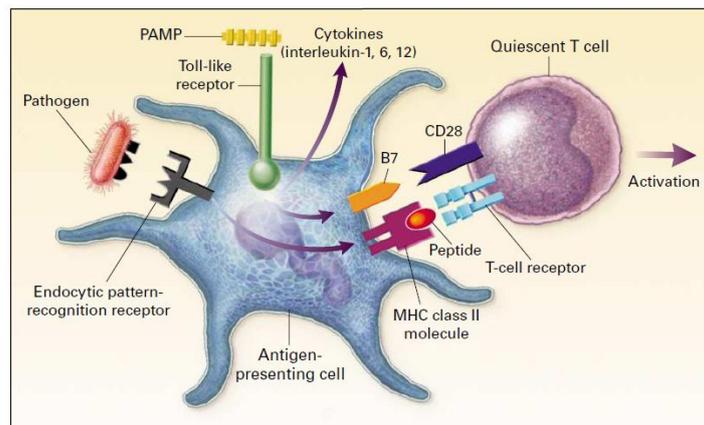


Figure 8 : Les récepteurs et signaux impliqués dans le lien entre immunité innée et adaptative (5)

Devant le rôle majeur des CL en temps que sentinelles du SIC, les immunodermatologues ont longtemps pensé à un potentiel rôle de ces cellules dans l'induction des réactions d'hypersensibilité de contact (19). Cependant, des études *in vitro* consistant à inhiber les CL par application de dermocorticoïdes ont montré une aggravation plus qu'une amélioration de l'hypersensibilité de contact conduisant à la possibilité que les CL agissent potentiellement comme des inhibiteurs de cette hypersensibilité. Des études plus récentes, sur des modèles murin dépourvus de CL, ont montré que ces cellules étaient indispensables pour l'induction de certains type de réponse immunitaire à

médiation cellulaire et pourraient effectivement atténuer l'inflammation cutanée et générer des réponses tolérogènes (1,19,22,23).

I.2.2 Les kératinocytes : sentinelles du système immunitaire

Principale population cellulaire de l'épiderme, les kératinocytes vont créer une barrière physique mais également une barrière chimique. Ils sont capables de percevoir les pathogènes (PAMPs) et les agents dangereux (DAMPs (damage-associated molecular pattern) tels que les irritants ou les toxiques) grâce à leurs TLRs. L'expression des TLRs par les kératinocytes est cruciale pour engendrer une réponse immune cutanée avec production de peptides antimicrobiens, cytokines et chimiokines (figure 9). L'activation de ces récepteurs va également conduire à une réponse immune prédominante de type T_H1 et à la production d'IFN de type I (1).

I.2.2.1 Les protéines NLR (24)

Les kératinocytes expriment aussi une classe de protéines de découvertes récentes, les nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing (NLR) protéines, appartenant au groupe des PRRs. Elles sont localisées au niveau cytoplasmique et vont être capables de reconnaître les PAMPs intracytoplasmiques, DAMPs et les UV. L'activation de ces récepteurs va aboutir à l'activation d'une voie de signalisation par l'intermédiaire d'une structure nommée le complexe inflammasome qui permet de cliver les pro-IL-1 β et pro-IL-18 en cytokines inflammatoires actives IL-1 β et IL-18 (1,24) (figure 9). Ces cytokines vont aussi intervenir dans le développement de la réponse immunitaire adaptative (en agissant sur les T_H17 , $T\gamma\delta$, voie NF- κ B) mais peuvent aussi avoir un rôle dans la tumorigénèse liée à l'inflammation chronique, le développement de maladies auto-immunes ou de l'hypersensibilité de contact par perpétuation de la cascade inflammatoire (24).

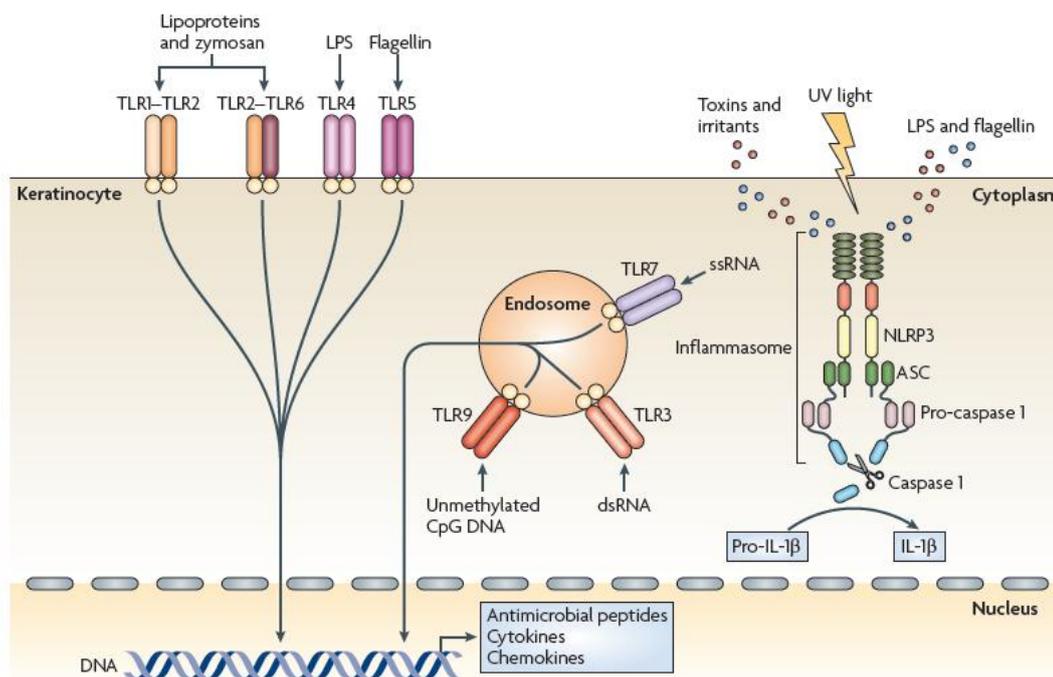


Figure 9 : Le kératinocyte : cellule sentinelle dans la détection du danger

I.2.2.2 Producteurs de peptides antimicrobiens, cytokines et chimiokines

Les kératinocytes vont également produire les protéines du complément intervenant dans la réponse immune cutanée (3) mais aussi des protéines et peptides antimicrobiens : β -défensines et cathelicidines, capables de contrôler la croissance bactérienne et éventuellement de lutter contre les infections (1,25) ; ceux des couches les plus superficielles sont exprimés de manière constitutive (RNase 7, psoriasine) alors que ceux des couches plus profondes sont inductibles en cas d'infection ou d'inflammation (β -défensines, LL-37). Lors d'infections cutanées, la production locale de protéines et peptides antimicrobiens par les kératinocytes peut être augmentée par certaines cytokines produites par les LT, en particulier l'IL-17 et l'IL-22, produites par les LT_{H17} , et intervenant donc comme d'importants régulateurs de l'immunité cutanée. Certaines protéines et peptides antimicrobiens ont également une activité antivirale, antifongique mais aussi immunomodulatrice (25) (figure 10).

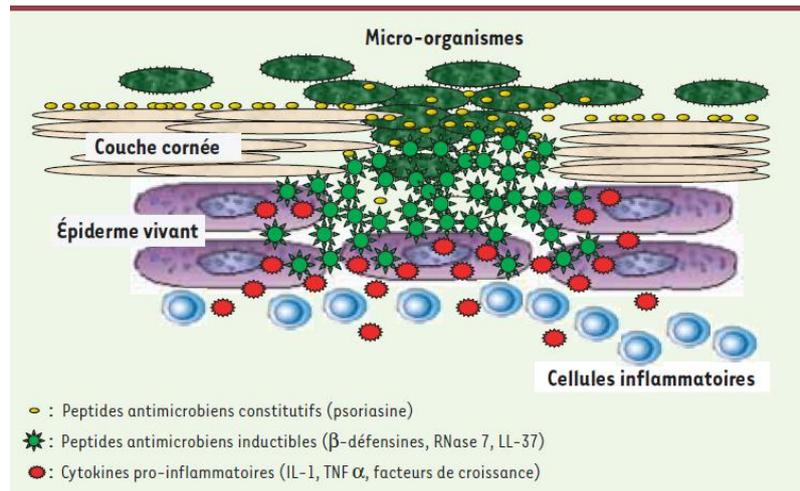


Figure 10 : Organisation de la barrière chimique cutanée (26)

Les kératinocytes ont un rôle important dans le SIC car ils sont capables de synthétiser diverses cytokines, comme l'IL-1 à l'état basal ou l'IL-2, IL-3, **IL-6**, IL-10 et le **TNF α** lorsqu'ils sont activés, permettant entre autre d'agir dans la migration des CL. Le **TNF α** et l'IL-1 β sont deux médiateurs clés de la signalisation entre les CL et les kératinocytes, responsables de l'initiation et de la régulation de la migration des cellules dendritiques vers les ganglions lymphatiques (21,26).

Ils expriment aussi des molécules d'adhésion et des chimiokines qui jouent un rôle prépondérant dans le trafic lymphocytaire cutané (1,3).

Les kératinocytes sont donc des cellules effectrices proinflammatoires qui sont positionnées stratégiquement au niveau de l'enveloppe externe de l'organisme afin de réagir rapidement au danger par la sécrétion de protéines et peptides antimicrobiens, cytokines proinflammatoires et chimiokines.

I.2.2.3 Rôle accessoire de CPA

Plusieurs études ont montré que les kératinocytes expriment des molécules du CMH-II dans plusieurs dermatoses caractérisées par un infiltrat significatif de LT, suggérant qu'ils pourraient agir comme des CPA accessoires (1). Dans certaines circonstances, les kératinocytes peuvent phagocyter les antigènes et les présenter aux LT (3). Ces cellules induisent généralement une anergie ou une tolérance plutôt qu'une activation des LT dans certains modèles *in vitro* et *in vivo*. Cependant

plusieurs éléments indiquent qu'ils peuvent fournir des signaux nécessaires à la prolifération des LT et une étude récente a montré qu'ils pouvaient induire des réponses fonctionnelles de la part des LT mémoires (27). Il semblerait, bien que les kératinocytes ne puissent pas stimuler des LT naïfs, qu'ils puissent potentiellement induire une réponse de la part des LT ayant déjà eu un contact avec l'antigène cible. Ces cellules présentent donc des caractéristiques de CPA agissant dans la tolérance et l'activation antigène-spécifique.

I.2.3 Les lymphocytes

La peau à l'état basal contient plus de 2×10^{10} cellules T résidentes (1), ce qui est plus du double du nombre total de cellules T dans le sang. Dans l'épiderme normal, la plupart des cellules T sont des LT mémoires $CD8+\alpha\beta$, principalement localisés dans les couches basales et suprabasales, à proximité des CL. Dans le derme, les cellules T positionnées stratégiquement autour des capillaires, sont de type LT $CD4+$ et $CD8+$, présentes en nombre égal et dont la majorité sont des cellules mémoires spécifiques, exprimant le marqueur CLA; 98% des lymphocytes de l'organisme exprimant ce marqueur résident à l'état physiologique dans la peau, leur conférant un véritable rôle de sentinelles du SIC.

-LT $CD4+$ T_H1 , T_H2 , T_H17

Il existe 3 types principaux de $LT_{TH} CD4+$, qui sont les T_H1 , T_H2 et T_H17 . Les LT_{TH1} seraient plutôt associés aux pathologies auto-immunes et aux réponses inflammatoires contre les pathogènes intracellulaires et les tumeurs. Ils produisent principalement de l' $INF\gamma$ et de l' $IL-2$. Les réponses T_H2 (production d' $IL-4$ et -5) contribueraient à la défense immunitaire contre les agents extracellulaires et seraient en lien avec des réponses allergiques comme la dermatite atopique. Plus récemment il a été mis en évidence que le sous type T_H17 serait essentiel pour la première ligne de défense contre des infections fongiques et bactériennes. Un des mécanismes de défense cutanée contre les microorganismes serait la sécrétion de deux cytokines par les LT_{TH17} , l' $IL-17$ et 22 qui augmenteraient la production de protéines et peptides antimicrobiens par les kératinocytes ; ces cytokines font le lien entre les cellules immunitaires et des cellules épithéliales (1,28).

Ces T_H17 , qui doivent leur nom à leur sécrétion d'IL-17, jouent aussi un rôle majeur dans les maladies inflammatoires et auto-immunes. Ils vont se différencier à partir de LT naïfs sous l'influence du TGF β 1 (produit par les LT activés), de l'IL-6 (macrophages) et de l'IL-15 (macrophages, monocytes, CD, LT) et vont devenir matures grâce à l'action de l'IL-23 (produite par les CPA et dont la sécrétion est majorée par le TNF α) (28,29) (figure 11).

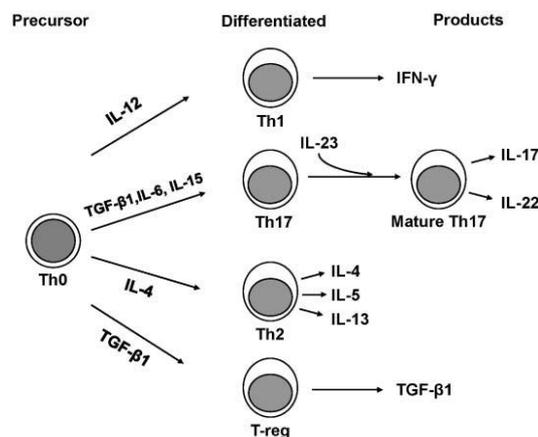


Figure 11 : Différenciation des LT naïfs en T_H1 , T_H2 , T_{reg} , et T_H17 selon l'environnement cytokinique (29).

Le TGF β 1 permet aussi la différenciation en LT régulateurs (LT_{reg}) (figure 11) qui vont permettre de contrôler l'inflammation et prévenir l'auto-immunité en régulant les réponses immunes des cellules T_H1 , T_H2 , et T_H17 . L'IL-6 va orienter la réponse et permettre de prévenir la prolifération des LT_{reg} , même sous l'influence du TGF β 1, assurant la différenciation cellulaire vers la voie T_H17 et donc favoriser les processus d'inflammation et d'auto-immunité (figure 11) (29).

Les cytokines produites par ces cellules T_H17 ont été mises en évidence dans des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde et leur implication dans des dermatoses inflammatoires, comme le psoriasis et la dermatite atopique a récemment été montrée. De nouvelles biothérapies se sont donc développées, dans le traitement du psoriasis, ciblant ces LT_H17 comme l'Ustékinumab (Stélara®), inhibiteur IL-12/23 (29,30).

-Les LT régulateurs

Les LT_{reg} sont une sous population de LT CD4⁺, spécialisés dans l'immunosuppression et ayant la propriété d'inhiber la prolifération d'autres LT effecteurs. Ils sont nécessaires au maintien de la tolérance immunitaire et de l'homéostasie (31). Ils sont porteurs de deux marqueurs de surface : **CTLA4** et RANKL, et caractérisés par l'expression intensive d'un gène appelé FoxP3 (Forkhead box P3) qui est un facteur de transcription. Ils sont CD4⁺ CD25⁺ (32). Ces cellules sont essentielles pour le contrôle de la réponse immune. Il est bien établi que le facteur de transcription FoxP3, aussi bien que les cytokines (IL-2, IL-10, TGFβ), les marqueurs de surface caractéristiques tels que **CTLA4** (Cytotoxic T lymphocyte antigen 4) et des membres de la famille du TNF (RANKL) ont un rôle majeur dans l'activité suppressive de ces cellules (33,34).

Le dysfonctionnement de ces cellules est responsable de maladies auto-immunes, de pathologies inflammatoires et d'allergies (31). Elles peuvent supprimer l'activation, la prolifération et la fonction effectrice, comme la production de cytokines, de nombreuses cellules immunes, incluant les LTCD4⁺, CD8⁺, NK, LB et les CPA (31). L'action suppressive de ces cellules va dépendre du taux d'expression du gène FoxP3 et également de plusieurs mécanismes :

- Un mécanisme contact-dépendant, comme pour la fonction du **CTLA4** qui va moduler l'expression de CD80 et CD86 sur les CD et donc inhiber l'activation des LT effecteurs, mais aussi diminuer la fonction de costimulation des CPA, ou induire la lyse ou l'apoptose des LT (33).
- Un mécanisme dépendant des cytokines, comme pour le TGFβ qui va induire l'expression de FoxP3 par les LT conventionnels ou l'IL-10 qui va diminuer la fonction des CD et favoriser la conversion des LT conventionnels en LT_{reg}.

En contre partie, ces LT_{reg} peuvent aussi supprimer les réponses immunes anti-tumorales et favoriser la progression tumorale. Des études ont retrouvé qu'une grande proportion de LT_{reg} étaient présents dans les tumeurs et les ganglions satellites de patients atteints d'un cancer avec une diminution du ratio CD8⁺/CD4⁺_{reg} dans ces tumeurs, corrélé à un mauvais pronostic. Un anticorps

monoclonal bloquant spécifiquement le **CTLA4** (Ipilimumab®) est maintenant utilisé en clinique dans le traitement de certains cancers mais avec comme effets secondaires, la possible induction d'une auto-immunité. Une autre application clinique de ces LT_{reg} est le traitement de pathologies allergiques, auto-immunes ou inflammatoires avec des molécules mimant leur fonction, comme les agonistes **CTLA4** (Abatacept-Orencia®) mais ayant comme potentiel effet secondaire une tolérance excessive avec une suppression de la surveillance tumorale et de la réponse immune anti-tumorale.

-LTCD8+

Les LT mémoires résidants au niveau cutané vont être activés par les CD cutanées, permettant une prolifération locale de LT CD8+ mémoires spécifiques de l'antigène.

-Les LT NK, $LT\gamma\delta$ et cellules NK

-Les $LT\gamma\delta$ sont des LT dont le TCR est composé d'une chaîne γ et δ (à la différence de la majorité des LT dont le TCR est composé des chaînes α et β), et constituent une faible proportion des cellules T du derme (2-9%) et de l'épiderme (1-10%) où ils jouent un rôle clé dans la réponse immune innée. Ils vont utiliser leur TCR, composé d'une structure variable $V\gamma5V\delta1$, comme un PRR afin de détecter les signaux de danger microbiens (1,35,36). Ils possèdent également des TLRs permettant une réponse anti-infectieuse et la capacité de produire des protéines et peptides antimicrobiens. Présentes dans les tissus épithéliaux, ces cellules pourraient intervenir comme première ligne de défense contre certaines infections et tumeurs (35,36).

-Les $LT\gamma\delta$ et les LT NK sont des cellules cytolytiques sécrétant deux molécules, la granzyme B et la perforine, permettant l'apoptose des cellules infectées ou transformées. Les $LT\gamma\delta$ vont produire de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (dont **TNF** et $IFN\gamma$) et produire divers facteurs de croissance essentiels à la cicatrisation des plaies (1,35,36) (figure 12).

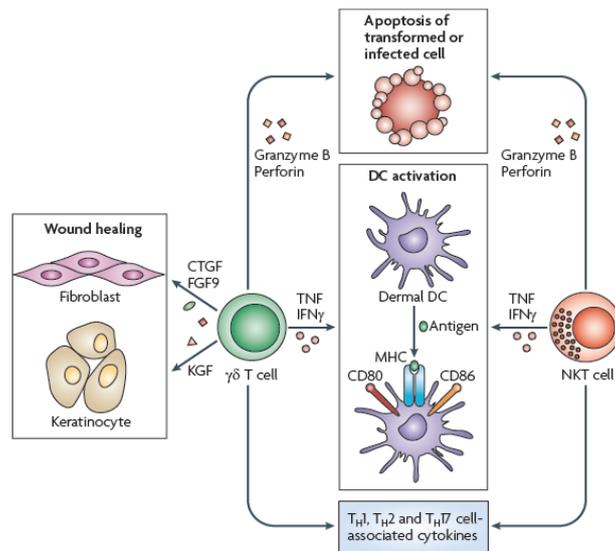


Figure 12 : rôle des LT NK et LT $\gamma\delta$ dans la peau (1)

- Les cellules Natural Killer, quant à elles, sont capables de détruire des cellules infectées ou tumorales par deux voies. Elles possèdent un récepteur pour le Fc des Ig permettant ainsi une destruction par un mécanisme de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante. Elles sont également dotées de récepteurs spécifiques appelés killer-activating receptor (reconnaissant des molécules de surface présentes de manière ubiquitaire sur les cellules nucléées) et killer-inhibitory receptor (reconnaissant les molécules du CMH-I normalement présentes sur toute cellule nucléée). Schématiquement, la reconnaissance d'une molécule CMH-I agit comme signal inhibiteur de lyse alors que la perte d'expression du CMH-I, qui peut survenir en cas d'infection virale (notamment les herpes virus) ou de transformation maligne, conduit à la lyse de la cellule par la voie perforine-granzyme (7,8) (Figure 13).

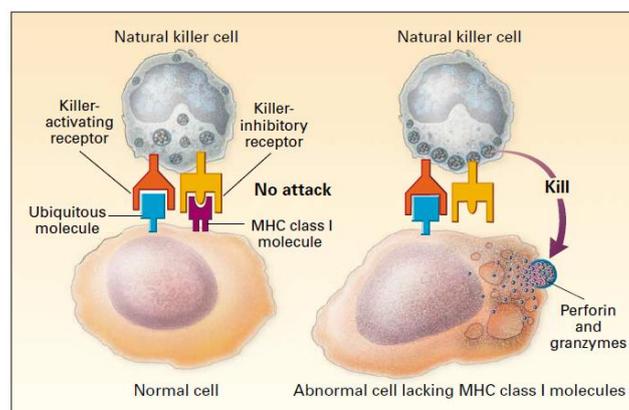


Figure 13 : Système utilisé par les cellules NK pour reconnaître les cellules normales des cellules déficitaires en CMH I (7)

I.2.4 Les macrophages cutanés

Il s'agit de cellules résidentes de la peau mais pouvant migrer au niveau des ganglions lymphatiques en conditions inflammatoires (1). Un de leur rôle principal est la sécrétion de **TNF α** suite à leur activation par leur TLRs. Le **TNF α** va permettre le recrutement de LT CD4⁺ effecteurs et mémoires au niveau du site de contact avec l'antigène par l'expression de molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium des vaisseaux dermiques (37). Cette sécrétion de **TNF α** va être inhibée par les LT_{reg} (37).

I.2.5 Les mastocytes

Les mastocytes sont des cellules résidentes, présentes dans tous les tissus et principalement au niveau des sites exposés à l'environnement comme la peau. Les mastocytes dermiques ne sont pas seulement impliqués dans l'allergie. Ils sont capables, lorsqu'ils sont activés par l'intermédiaire de leurs récepteurs de membrane, de libérer des substances vaso-actives et de synthétiser des médiateurs lipidiques mais aussi de nombreuses cytokines et chimiokines, intervenant dans les mécanismes de défense anti-infectieuse principalement vis-à-vis des bactéries et parasites. Leur distribution particulière dans le derme, en périvasculaire, leur permettant de réguler la perméabilité vasculaire et le recrutement des cellules effectrices ainsi que leur habilité à réagir aux signaux de danger, leur confère un rôle de cellules sentinelles et effectrices de l'immunité cutanée innée (38,39). Elles vont également permettre la mise en place d'une immunité acquise (39).

Les mastocytes vont intervenir dans la défense anti-bactérienne grâce à des récepteurs pour la détection des bactéries et des produits bactériens. Ils peuvent aussi être activés par des médiateurs produits ou augmentés durant les infections bactériennes comme des composants du complément ou l'endothéline-1. Cette réponse antibactérienne va être principalement liée à la sécrétion de **TNF α** mais aussi de protéines et peptides antimicrobiens. Le recrutement de polynucléaires neutrophiles et macrophages par les mastocytes cutanés va permettre l'induction et la formation de granulomes cutanés afin de contenir et d'éliminer des pathogènes intracellulaires. Ils vont également intervenir dans le recrutement des LT et CD sur le site de l'infection et orienter la réponse cytokinique vers la

voie T_H1 (38). Le rôle des mastocytes dans l'immunité innée n'est pas seulement restreint aux bactéries, puisqu'ils agissent également dans la défense antiparasitaire (réponse IgE médiée, libération de médiateurs pruritogènes), antivirale (activation du TLR-3, sécrétion de cytokines, chimiokines, et médiateurs lipidiques) et antifongique (39).

I.2.6 En résumé

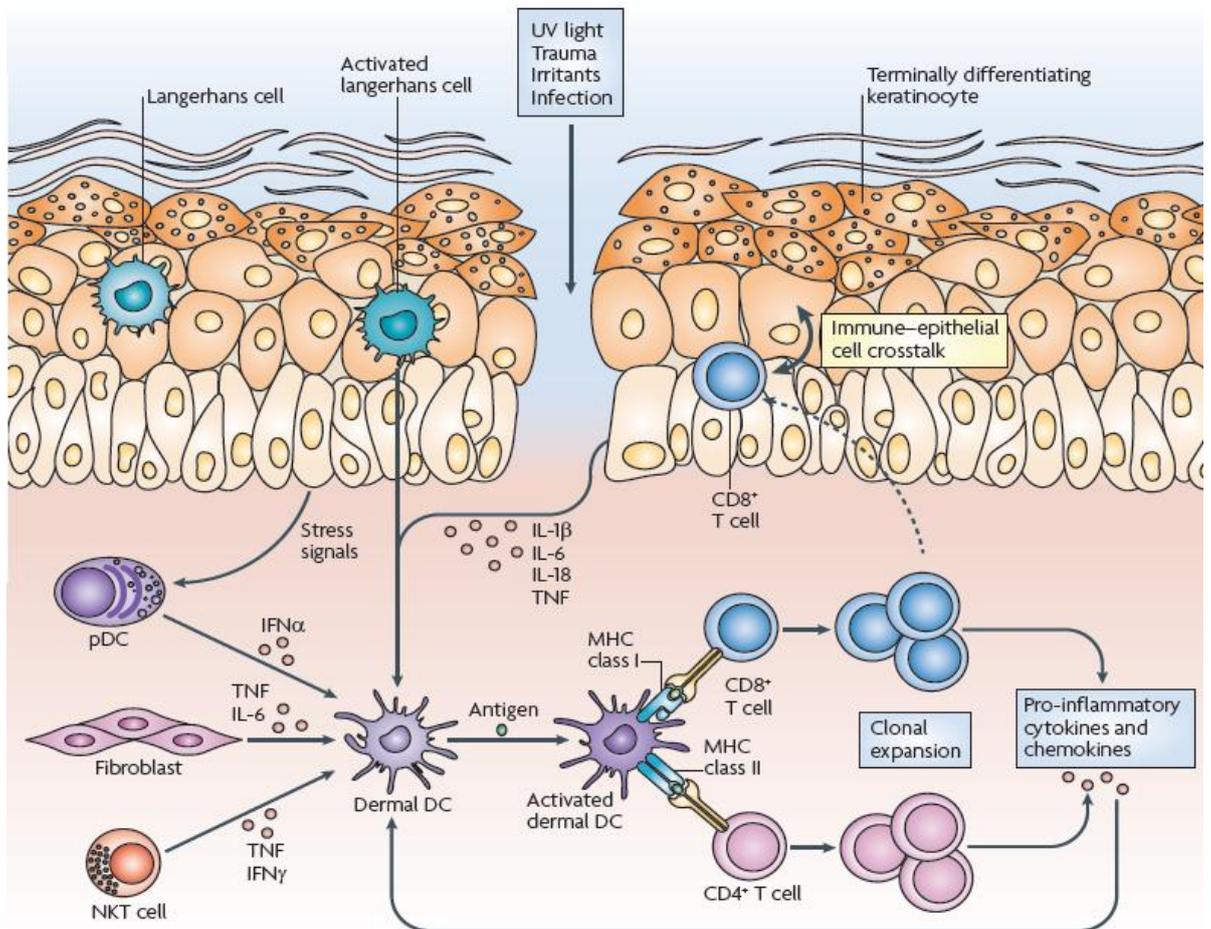


Figure 14 : Les cellules immunitaires sentinelles résidentes dans la peau (1)

Les UV, les traumatismes, les irritants ou les infections ou tout autre agent créant une rupture de la barrière cutanée vont conduire à une mise en action du SIC afin de maintenir une homéostasie cutanée. Les cellules immunitaires résidentes cutanées sont des cellules sentinelles clés pour restaurer cette homéostasie mais sont aussi des cellules effectrices en conditions pathologiques. Les CL sont des sentinelles immunologiques clés. Les kératinocytes perçoivent et réagissent au danger en produisant

des cytokines pro-inflammatoires (telles que l'IL-1 β , **IL-6**, IL-18 et le **TNF α**) qui vont activer les CD dermiques. Les cellules immunitaires innées, telles que les pDC, activées par les signaux de stress provenant des kératinocytes vont aussi contribuer à l'activation des CD dermiques en relargant de l'IFN α . Les fibroblastes peuvent produire du **TNF α** et de l'**IL-6** et les LT NK peuvent produire du **TNF α** et de l'IFN γ , et donc contribuer à la réponse inflammatoire locale. Les CD dermiques activent et engendrent l'expansion clonale des LT mémoires CD4 ou CD8+ résidant dans la peau. Les cytokines pro-inflammatoires dérivant des LT et les chimiokines à leur tour peuvent en outre stimuler les kératinocytes et fibroblastes et donc amplifier la réaction inflammatoire. De plus, les LT peuvent migrer au niveau de l'épiderme pour engager une réponse immune.

I.3 Les facteurs modulant le système immunitaire cutané

I.3.1 Les UV et le rôle de la photoimmunosuppression (40)

Les UV, en particulier les UVB mais aussi les UVA, ont des effets biologiques sur le SIC et représentent l'un des facteurs environnementaux le plus important dans l'immunosuppression du SIC (40–42).

-Ils vont agir sur les CL, considérées comme la principale cible des UV, en modifiant leur nombre au sein de l'épiderme et leur morphologie (figure 15), en inhibant leur fonction de CPA, leur migration et leur capacité à stimuler les LT allogéniques (41–43). Il existe une réduction du nombre des CL dans la peau exposée aux UV chroniques. En effet, la densité de CL est réduite de plus de moitié dans les zones exposées par rapport aux zones de peau protégées contre les UV ; cette réduction du nombre de CL est inversement proportionnelle à la gravité de photovieillessement et s'accompagne d'une diminution relative des granules de Birbeck et d'une perte de dendrites (42,43). Ces données suggèrent que la fonction biologique des CL est réduite, due à la fois à une diminution de leur nombre et de leur fonction cellulaire. Ces modifications pourraient favoriser le développement de dermatoses actiniques, en particulier la génération de cancers de la peau (26,43) ; elles s'associent aux dommages de l'ADN provoqués par les UV sur les kératinocytes. Une autre conséquence de l'effet des UVB sur

les CL est la perte de leur capacité à stimuler de façon égale les LT_{H1} et LT_{H2} ; après irradiation, les CL vont présenter efficacement l'antigène aux LT_{H2} mais ne vont pas stimuler les LT_{H1} pouvant expliquer la baisse de l'hypersensibilité de contact photo-induite (41). Les UV vont également transformer les CD dermiques en cellules immunosuppressives et tolérogènes.

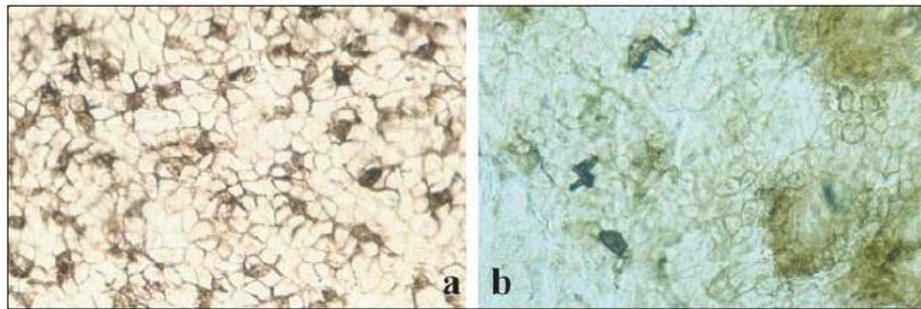


Figure 15: Densité et morphologie des cellules de Langerhans (41) : a) en peau non irradiée b) après irradiation UVB

-Les kératinocytes vont aussi être la cible des UV qui vont entraîner une baisse des molécules de co-stimulation et la production de nombreux médiateurs immunosuppresseurs par ces cellules (41,44).

Les autres modifications du SIC après irradiation sont :

-une augmentation des cytokines immunosuppressives en particulier l'IL-10 permettant l'orientation vers la voie T_{H2} (40,41,45,46).

-l'inhibition de cytokines activatrices telles que l'IL-12 (45), cytokine majeure dans l'activation de la voie T_{H1} .

-l'induction de LT régulateurs aboutissant à un état d'immunosuppression et de tolérance (41,44,45)

Toutes ces modifications vont conduire à une baisse de la réponse immune cutanée pouvant alors expliquer le développement de tumeurs cutanées, la survenue d'infections en particulier virale (notamment l'herpès solaire) et la diminution de fréquence des dermatites de contact et de l'hypersensibilité de contact retardée (40,41). Ces propriétés d'immunomodulation par les UV expliquent le principe du traitement par photothérapie de dermatoses inflammatoires multiples (47).

Si ce rôle immunosuppresseur des UV sur l'immunité adaptative est bien connu, celui sur l'immunité innée est plus controversé. Selon un article de Glaser paru en 2009, les UVB pourraient au contraire avoir un effet stimulant sur certains paramètres de cette immunité innée, comme favoriser la synthèse de protéines et peptides antimicrobiens par les kératinocytes permettant la défense antibactérienne (48). Il apparaîtrait donc plus juste de parler d'immunomodulation photoinduite que d'immunosuppression.

I.3.2 Les virus

Les CD cutanées vont avoir un rôle crucial dans l'induction des LTCD8⁺ spécifiques. Des études ont montré que des virus cytolitiques, comme HSV, peuvent entraver l'habileté des CL à initier une réponse CD8⁺. HSV peut induire l'apoptose des CD et limiter la capacité des CD infectées à stimuler les LT ; cependant, des CD résidentes, non infectées, vont pouvoir cross-présenter des antigènes de CL infectées puis apoptosées et stimuler les LT (19).

L'association entre les HPV et les cancers cutanés non mélaniques est connue, notamment chez les sujets transplantés d'organe sous immunosuppresseurs (49,50). Ces virus produisent 2 oncoprotéines virales E6 et E7 ayant un effet carcinogène en inactivant les protéines suppresseurs de tumeurs p53 et pRb (49,51) et en inhibant aussi d'autres voies apoptotiques au niveau cutané comme celle du **TNF α** (52). Elles agissent aussi sur le SIC en exerçant une activité immunosuppressive locale favorisant la persistance de l'infection par HPV et l'échappement des cellules tumorales à la surveillance immunitaire (49). En effet, ces oncoprotéines vont inhiber certains TLRs et la voie NF- κ B supprimant la réponse immunitaire innée (52). Par ailleurs, l'infection kératinocytaire par les HPV engendre une très faible expression de protéines virales et ne s'accompagne que d'une minime, voire inexistante réaction inflammatoire et lyse cellulaire viro-induite compromettant la présentation de ces protéines virales par les CL aux lymphocytes. Si une réponse immunitaire est tout de même induite par des antigènes HPV, les kératinocytes infectés semblent résistants vis-à-vis des LT cytotoxiques. De plus, l'expression des antigènes HPV par les kératinocytes peut induire une tolérance de la part des LT cytotoxiques spécifiques (53,54). Il existe donc un effet immunosuppresseur induit par les protéines

virales qui favoriseraient la persistance épidermique de l'infection virale et éventuellement des cellules tumorales. Bien que la charge virale des cellules infectées soit très faible, la persistance de protéines virales qui permettraient la survie des cellules infectées par l'intermédiaire d'une inhibition de l'apoptose ou d'une tolérance immunitaire, pourrait jouer un rôle essentiel dans la carcinogenèse cutanée liée à l'infection par HPV (49).

I.3.3 Le vieillissement et l'immunosénescence

Des modifications liées à l'âge vont se produire dans le SIC, avec un déclin progressif de sa fonction (immunosénescence), concernant les deux phases de la réponse immune (55) mais principalement la réponse adaptative (56,57).

Même s'il est difficile de différencier les anomalies du SIC liées au vieillissement de celles secondaires à d'autres facteurs tels que les UV, les différents acteurs du SIC sont concernés (3,56,57) :

-les cellules dendritiques et cellules de Langerhans : L'immunosénescence cutanée va s'accompagner d'une diminution du nombre des CL au sein de l'épiderme (26,43) ; elles présentent une morphologie atrophique avec moins de dendrites, et de granules de Birbeck (43,57). Dans une étude parue en 2002, Bhushan et al. ont montré une diminution de la migration des CL de l'épiderme vers les ganglions suite à leur stimulation par le **TNF α** produit par les kératinocytes (26). Avec le vieillissement, elles perdent également leur capacité de présentation des antigènes aux LT (43). Ces changements morphologiques, associés à la perte de fonctions de ces cellules dendritiques, peuvent contribuer à l'altération de la fonction immunitaire cutanée et permettre entre autres le développement des cancers cutanés avec l'âge (26,43,57).

-les lymphocytes : Il existe des anomalies quantitatives et fonctionnelles des LT qui vont être associées à un changement du profil des cytokines (58). Il existe une réduction du nombre de lymphocytes naïfs au profit de la production de LT mémoires. L'expansion importante de LT mémoires s'accompagne de la production de cytokines de type I (IFN γ , **TNF α**) et type II (IL-4 et IL-10), avec des médiateurs inflammatoires souvent prédominants pouvant contribuer à un état pro-

inflammatoire chez les personnes âgées. Cette immunosénescence s'accompagne également d'une diminution de leur prolifération et migration suite à leur activation, une diminution de la diversité du répertoire du TCR, et de leur activité cytolytique, réduisant leur capacité de réponse aux infections et néoplasies. Des études ont montré une inversion du ratio CD4/CD8, avec une diminution du taux de CD4 (57).

Les cellules B des personnes vieillissantes montrent une diversité limitée de leur répertoire d'anticorps en raison d'une baisse de mutations somatiques, responsable d'une diminution des réponses à certaines infections virales et vaccinations. Il existe également une diminution des cellules B circulantes mémoires (57).

Chez le sujet âgé, la proportion de LT_{reg} au niveau cutané est nettement plus importante que chez le sujet jeune (37,55).

-les kératinocytes (59) : Avec l'âge, les kératinocytes vont perdre leur capacité de prolifération et de synthèse des cytokines et autres signaux intercellulaires en réponse à divers stimuli environnementaux modifiant donc la réponse immune innée à ces signaux.

-Les macrophages (37,55) : Présents en nombre égal dans la peau du sujet jeune et âgé, la diminution de synthèse et de sécrétion du $TNF\alpha$ par les macrophages dermiques va diminuer l'immunosurveillance cutanée par les $LT\ CD4^+$ effecteurs et les $LT\ CD4^+$ mémoires au cours du vieillissement, en diminuant l'expression des molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium dermique, les empêchant donc de pénétrer au niveau cutané. Cette réponse va être, par exemple, responsable d'une baisse de l'hypersensibilité de contact de type retardée chez les sujets âgés.

La modification du microenvironnement tissulaire cytokinique par défaut de sécrétion par les macrophages peut donc conduire à un défaut de l'immunosurveillance par les cellules T mémoires et être un facteur prédisposant au développement de tumeurs et infections cutanées au cours du vieillissement (37).

Cette immunosénescence conduit à une susceptibilité accrue à certaines infections, cancers cutanés et une réponse atténuée aux vaccinations ainsi qu'une diminution des réactions d'hypersensibilité de contact. Il existe en revanche une augmentation des réponses immunes inadéquates, engendrant par exemple des maladies auto-immunes. Il s'agirait donc plutôt d'une dysrégulation du SIC que d'une véritable immunosuppression.

I.3.4 Les traitements locaux et l'immunothérapie

Différents traitements topiques agissent sur le SIC. Ces immunomodulateurs comprenant à la fois des thérapeutiques pro-inflammatoires et immunosuppressives sont utilisés pour traiter efficacement de nombreuses dermatoses. Les traitements proinflammatoires comprennent les agonistes des TLRs (comme l'Imiquimod) et l'IFN ; les immunosuppresseurs se composent des dermocorticoïdes et des corticoïdes intralésionnels mais aussi d'agents anti-CD4⁺ (inhibiteurs de la calcineurine) (60,61).

Les traitements proinflammatoires :

-L'Imiquimod (figure 16) va avoir une action tant sur l'immunité innée qu'adaptative (62,63). Il va activer plusieurs types cellulaires : kératinocytes, CD, CL, pDC, macrophages et LB en interagissant avec le TLR-7 (11,63). Son action sur le TLR-7, exprimé principalement par les cellules dendritiques plasmacytoïdes, va activer la voie NK- κ B et stimuler la sécrétion de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, principalement l'IFN α mais aussi le **TNF α** , l'**IL-1 α** , l'**IL-6**, l'**IL-12** et induire l'apoptose des cellules infectées par des virus et des cellules tumorales (9,12,61,63). Il favorise également la migration des CD vers les ganglions satellites, leur maturation et leur capacité de stimulation des LT mais active aussi la synthèse de cytokines T_H1 et diminue celle de cytokines T_H2, le tout permettant la mise en place de l'immunité adaptative (9,61). Ces différents mécanismes d'action expliquent son activité antitumorale et antivirale (11,60,61,63).

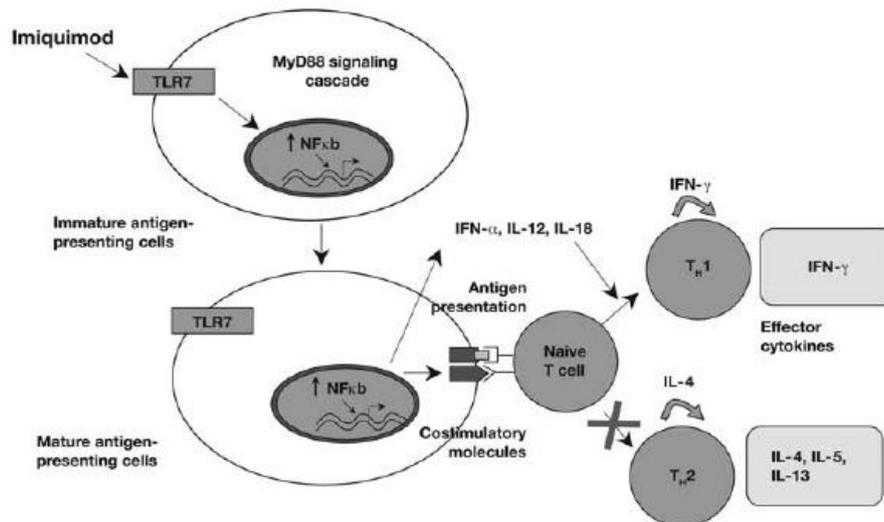


Figure 16 : Mécanismes d'action de l'Imiquimod (61)

1) Maturation des cellules présentatrices d'antigène 2) Sécrétion de cytokines pro-inflammatoires 3) Orientation et initiation d'une réponse T_H1 .

-Les différents IFNs (α, β, γ) administrés en injection intra-lésionnelle, peuvent être utilisés pour traiter des pathologies virales, inflammatoires et des tumeurs solides. Ils agissent en modulant la réponse immune, en inhibant la prolifération cellulaire et en induisant l'apoptose. L'IFN α , produit en réponse aux cytokines pro-inflammatoires comme le **TNF α** et l'IL-1, a un mécanisme d'action antiviral et antiprolifératif plus qu'immunomodulateur. Il est le seul à avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour des pathologies tumorales (mélanomes, lymphomes cutanés) (61).

Les traitements immunosuppresseurs :

-les dermocorticoïdes vont diminuer le nombre et les fonctions de différentes cellules immunitaires, comme les polynucléaires, CL, LT, mastocytes mais aussi avoir une fonction dépressive sur la synthèse de nombreuses cytokines et médiateurs de l'inflammation (leucotriènes et prostaglandines). Ils inhibent l'expression de molécules d'adhésion indispensables aux interactions intercellulaires et diminuent la sécrétion des protéines et peptides antimicrobiens dans la peau. Ces modifications du SIC expliquent alors l'amélioration de l'inflammation mais également la diminution des réponses immunitaires et donc la possible survenue d'infections cutanées favorisées par ces topiques.

-les inhibiteurs de la calcineurine topiques, comme le tacrolimus et le pimecrolimus sont des immunosuppresseurs lymphocytaires T. En se liant à la calcineurine, ils vont inhiber la transcription de plusieurs gènes cytokiniques dont l'IL-2, mais aussi l'IL-3, IL-4, IL-5 et IL-8, GM-CSF et **TNF α** . Ces immunosuppresseurs topiques inhibent donc la synthèse par les LT de cytokines pro-inflammatoires mais ont aussi un effet inhibiteur important sur les CD et les mastocytes (61).

I.4 Le rôle du TNF α

I.4.1 Dans la physiologie de la peau

Chez le sujet sain, l'injection intradermique de **TNF α** induit rapidement l'activation des cellules endothéliales et un infiltrat de neutrophiles et secondairement une migration des CD épidermiques dans le derme ainsi que le recrutement de LT CD4⁺ (64).

-le TNF α

Le **TNF α** ou facteur de nécrose tumorale a été isolé en 1975 par Carswell et al. et nommé ainsi pour ses propriétés anti-tumorales. C'est une glycoprotéine de 185 acides aminés dont le gène est situé sur le chromosome 6 du génome humain. Il existe sous forme sécrétée et sous forme transmembranaire. Au niveau cutané, le **TNF α** est produit par de nombreux types cellulaires, comme les kératinocytes, les lymphocytes, les fibroblastes, les monocytes et les CD, en réponse à de multiples stimuli. Peu de choses sont connues sur la fonction biologique du **TNF α** transmembranaire, mais il pourrait jouer un rôle dans des signaux inflammatoires ou cytotoxiques dépendants de contacts cellulaires (64–66) mais aussi dans la réponse immune. En effet, l'inhibition de son activité par des anticorps anti-TNF α capables de se lier au **TNF α** transmembranaire présents sur les cellules immunitaires, induit une immunosuppression liée, entre autres, à la lyse de ces cellules (67).

-Les récepteurs du TNF α

Il existe deux types de récepteurs au **TNF α** , le TNF récepteur de type I (TNFR1) et le TNF récepteur de type II (TNFR2). Au niveau cutané, le TNFR1 est exprimé au niveau des kératinocytes et

des CD des parties superficielles du derme, le TNFRII n'est pas exprimé au niveau de l'épiderme mais au niveau des CD dermiques. L'activation des TNFR aboutit à l'activation de plusieurs voies de signalisation différentes qui vont dépendre du contexte cellulaire, notamment la voie pro-inflammatoire intracellulaire NF- κ B, mais aussi une voie apoptotique et anti-apoptotique (65,66) (figure 17).

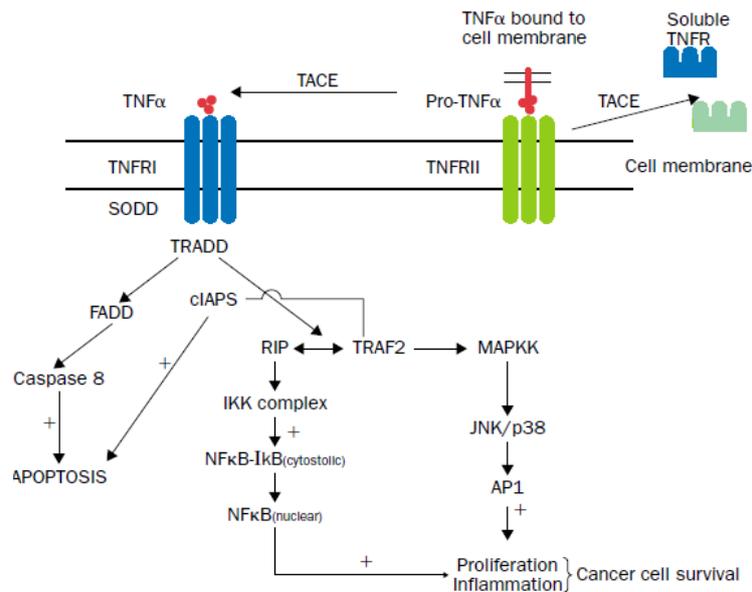


Figure 17 : Voies de signalisation induites par la liaison du TNF α sur ses récepteurs TNFRI et TNFRII (65)
 Activation de plusieurs voies de signalisation, associant l'inflammation, l'apoptose et la survie cellulaire.

TACE: TNF α -converting enzyme; SODD: silencer of death domain protein; TRADD: TNFR-associated death domain; TRAF2: TNFR-associated factor 2; RIP: receptor-interacting protein; FADD: and FAS-associated death domain; cIAP-1: cellular inhibitor of apoptosis protein 1; MAPKK: MAPK kinase.

La fonction biologique du TNFRII est moins bien connue ; il induit les mêmes voies de signalisation mais pourrait moduler les actions du TNFRI sur les cellules immunitaires et jouer un rôle dans le contrôle.

Il existe également des récepteurs solubles, ou circulants, par opposition aux récepteurs membranaires des cellules. Ils ont un rôle de leurre, fixant le TNF α et l'empêchant ainsi de stimuler les récepteurs membranaires (66).

Les effets du TNF α vont aboutir à l'amplification du phénomène inflammatoire initial pouvant parfois avoir des conséquences pathologiques comme l'induction de dermatoses inflammatoires (psoriasis) voir le développement de tumeurs (64).

-Son rôle :

Il a de multiples activités soit pro-inflammatoires soit anti-inflammatoires, et joue aussi un rôle de facteur de croissance dans la régénération physiologique. En agissant sur le TNFR1, il va réguler l'apoptose, la prolifération cellulaire, la différenciation, l'immunité et l'inflammation (65). Cette cytokine pro-inflammatoire va permettre la prolifération et la fonction de nombreuses cellules de l'immunité (macrophages, NK, LB, LT et cellules dendritiques), lui conférant un rôle majeur dans la défense anti-infectieuse et antivirale ; il participe aussi directement à la cytotoxicité anti-tumorale (66,67). Le **TNF α** est aussi important dans la migration des CL de l'épiderme vers les ganglions lymphatiques et donc dans l'initiation d'une réponse immune cutanée (26). Il va stimuler les CPA, engendrer la production de cytokines pro-inflammatoires, réguler la migration des leucocytes et stimuler l'adhésion des effecteurs cellulaires *via* l'activation des cellules endothéliales et grâce aux molécules d'adhésion induites (E-selectine, ICAM-1 et VCAM-1) permettant leur accumulation dans le derme (37,64). Une diminution de cette activation endothéliale est associée à une augmentation de la fréquence des infections cutanées et des tissus mous chez les patients sous anti-TNF α (37,68).

Il tient également une place centrale dans la réponse immune vis-à-vis des pathogènes intracellulaires, puisque le contrôle et le confinement de ces pathogènes sont dépendants du **TNF α** en stimulant la formation de granulomes (67) permettant la séquestration de ces agents pathogènes et évitant leur dissémination (69).

Ces différents rôles lui confèrent donc un effet anti-tumoral ainsi qu'une activité anti-infectieuse virale et bactérienne majeures (64) mais aussi une grande importance dans la pathogénèse d'une variété de maladies inflammatoires et auto-immunes (64,65,67).

I.4.2 Rôle controversé du TNF α dans la carcinogénèse

Le **TNF α** a initialement été identifiée sur sa capacité à induire la nécrose hémorragique rapide de tumeurs dans des conditions expérimentales par un mécanisme de thrombose vasculaire. Les données

issues de la recherche fondamentale et de la recherche clinique ont par la suite mis en évidence le rôle ambivalent du **TNF α** , exerçant un effet anti-tumoral dans certaines conditions ou pro-tumoral dans d'autres. La complexité cellulaire et moléculaire du microenvironnement tumoral rend le rôle exact du **TNF α** difficilement analysable. Même si le lien entre inflammation chronique et développement tumoral est maintenant bien connu, il n'est pas encore clairement établi si le **TNF α** est un outil ou une cible thérapeutique dans les cancers (65,66,70).

-Rôle pro-tumoral du TNF α :

Des études menées chez des souris knockout pour le **TNF α** (TNF α -/- mice) ont montré qu'elles développaient 10 fois moins de cancers cutanés que les souris normales TNF α +/+ après stimulation par des agents carcinogènes conférant un rôle de promoteur tumoral au **TNF α** , les stades de progression tumorale ultérieurs étant similaires dans les deux populations (65). Ce rôle protumorigène serait lié à sa production à « dose physiologique ». Il agit comme molécule pro-tumorale paracrine et/ou autocrine car les cellules tumorales expriment le TNFR1 et/ou TNFR2. L'effet pro-tumoral du **TNF α** s'explique par différents mécanismes (66) :

- Il engendre la synthèse de produits de l'oxydation qui vont favoriser l'apparition de lésions oxydatives de l'ADN.
- Il réduit l'apoptose des cellules tumorales et active leur prolifération en agissant sur les différentes voies de signalisation (NF- κ B, MAPK) ce qui a pour effet l'induction de protéines anti-apoptotiques (Bcl2,...) et de molécules de la prolifération comme l'EGFR.
- Il agit sur la progression tumorale en favorisant l'angiogenèse, permettant la dissémination métastatique et favorisant aussi le caractère invasif des cellules néoplasiques par l'induction en outre de protéases, d'intégrines et la diminution de molécules d'adhésion comme l'E-cadhérine.
- Il pourrait aussi induire une immunosuppression locale qui pourrait être favorisée par les cytokines et chimiokines produites en réponse à sa sécrétion.

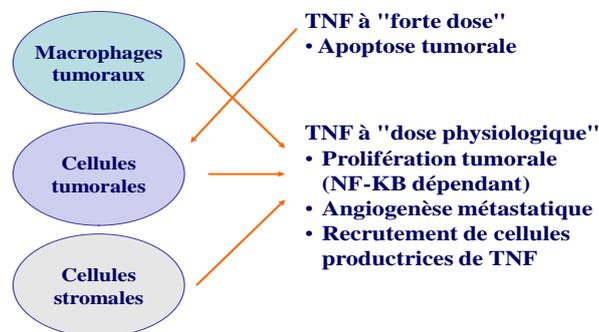
Le **TNF α** produit par la tumeur et son microenvironnement est un médiateur clé de l'inflammation chronique qui fait le lit de la cancérogenèse (66,70).

-Rôle anti-tumoral du TNF α :

D'autres études chez la souris ont montré un rôle anti-tumoral du TNF α pour les cellules T : l'effet anti-tumoral du TNF α était diminué chez les souris déficientes en cellules T. En effet, le TNF α est un effecteur majeur de l'action des LT CD8⁺ et des cellules NK permettant de détruire les cellules tumorales. Les cellules T et NK issues de souris TNF^{-/-} montraient une activité cytotoxique réduite (66). Ce rôle anti-tumoral serait lié à de fortes concentrations et son action serait liée à différents mécanismes :

- Induction de l'apoptose des cellules tumorales par sa fixation sur le TNFR
- Induction d'une cytotoxicité anti-tumorale par l'immunité cellulaire
- Blocage de l'angiogenèse et action par un mécanisme vasculaire induisant une toxicité endothéliale qui va détruire les vaisseaux néoformés mais aussi conduire à une thrombose intratumorale.

Il semblerait que la durée d'exposition au TNF α et sa concentration jouent un rôle dans ces effets paradoxaux : la synthèse chronique à faible taux favoriserait son rôle de promoteur tumoral en induisant l'inflammation chronique, l'angiogenèse, la migration et l'invasion tumorale alors que la synthèse aigue, à forte concentration favoriserait la thrombose vasculaire et la nécrose tumorale mais aussi l'immunité cellulaire et la cytotoxicité anti-tumorale (65,66).



Il existe donc une ambivalence du rôle du TNF α , avec à la fois un rôle paradoxal de promoteur de tumeur mais aussi un effet anti-tumoral, laissant présager l'impact potentiel des anti-TNF α .

II. LES MOLECULES ETUDIEES

Depuis plus de dix ans, plusieurs biothérapies ont été validées aux Etats Unis et en Europe pour le traitement des rhumatismes inflammatoires (RI). Elles modifient la réponse immunitaire en bloquant l'effet de cytokines pro-inflammatoires ou en agissant sur les différentes cellules immunitaires telles que les LB ou l'interaction entre les LT et les CPA (71).

II.1 Physiopathologie des anti-TNF α et autres biothérapies

II.1.1 Les anti-TNF α

II.1.1.1 Rôle du TNF α dans les rhumatismes inflammatoires et le psoriasis

-Dans les rhumatismes inflammatoires (figure 18) :

Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire majeure qui va jouer un rôle capital dans le processus inflammatoire et les dommages tissulaires associés aux RI. Normalement, le TNF α et les autres cytokines pro-inflammatoires sont maintenues en équilibre par des facteurs anti-inflammatoires. Cet équilibre est déplacé en faveur des cytokines pro-inflammatoires dans les RI. Le TNF α va faciliter le recrutement des cellules inflammatoires dans les articulations par sa capacité à induire l'expression de molécules d'adhésion et la production de chimiokines. Il stimule la destruction du cartilage et la résorption du tissu osseux par le relargage de métalloprotéases, de prostaglandines E2 et d'IL-6. Il favorise l'angiogenèse et la différenciation ostéoclastique ainsi que l'activité des ostéoclastes en se liant à son récepteur et joue un rôle important dans le développement des érosions osseuses. L'effet pro-inflammatoire du TNF α est à la fois direct et indirect en induisant l'expression d'IL-1, IL-6, IL-8, RANKL et de GM-CSF (72).

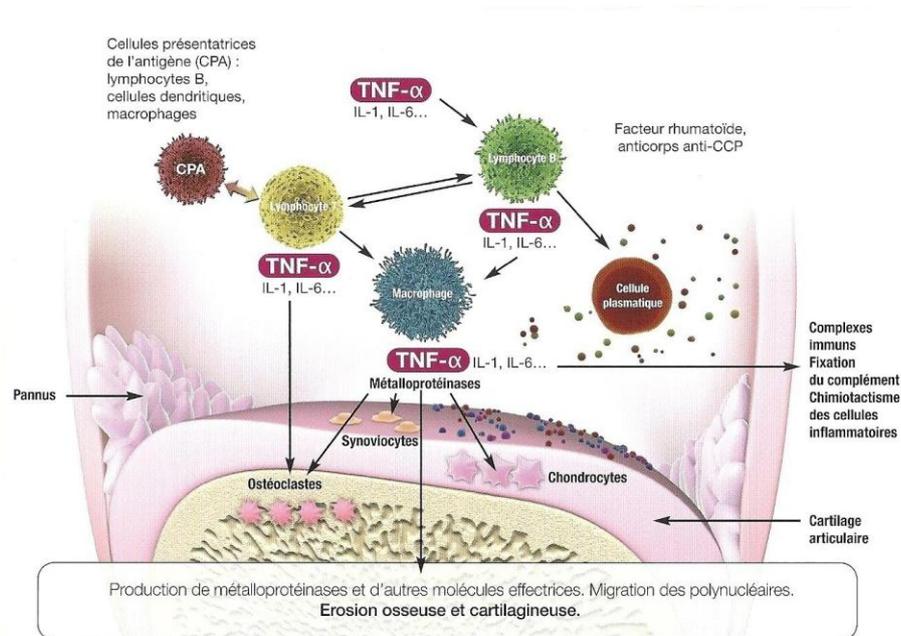


Figure 18 : Rôle du TNF α dans les rhumatismes inflammatoires, d'après Fan (71).

Le traitement par anti-TNF α va donc permettre de diminuer l'infiltration de cellules inflammatoires dans les parties inflammatoires de l'articulation ainsi que l'expression des molécules d'adhésion, la chimio-attraction et la dégradation tissulaire.

-Dans le psoriasis (figure 19) :

Le TNF α est la molécule inflammatoire centrale de la physiopathologie du psoriasis. La production de cette molécule est un événement précoce dans la constitution de la lésion et le TNF α a un rôle aussi bien dans l'induction que dans la chronicité de la maladie. Son origine dans le psoriasis reste mal définie; en effet, toutes les cellules cutanées étant capables de produire du TNF α , le type cellulaire responsable de sa production initiale dans la peau psoriasique n'est pas encore connu avec certitude. Les études laissent supposer que les CPA et les LT seraient les principales sources de TNF α .

Le TNF α produit au sein de la peau psoriasique agit à plusieurs niveaux pour constituer la plaque de psoriasis. Par l'activation de la voie NF- κ B, le TNF α est responsable de la production de très nombreuses molécules inflammatoires aboutissant à une cascade d'activation cellulaire impliquant des dizaines de cytokines et chimiokines. Il agit par plusieurs mécanismes (64), illustrés sur la figure 19 :

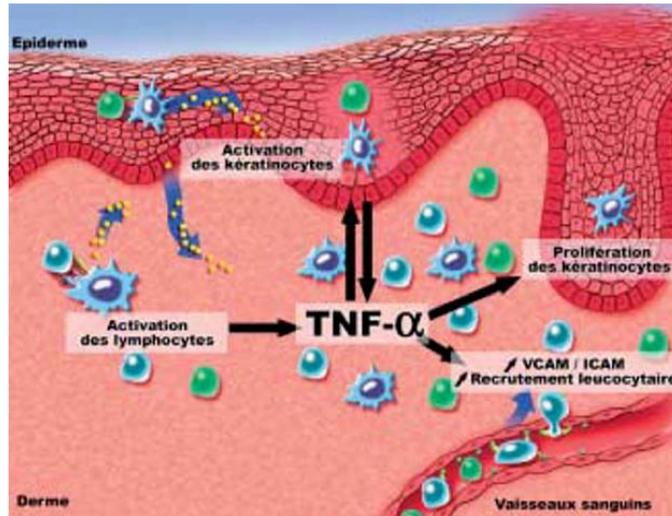


Figure 19 : Rôle central du TNF α dans le développement des plaques de psoriasis (64).

1 : Augmentation de l'expression des molécules d'adhésion cellulaire (ICAM-1 et VCAM-1) et recrutement des leucocytes du sang. **2 :** Stimulation de la migration des cellules dendritiques vers le derme et les ganglions. **3 :** Induction d'une prolifération des lymphocytes T in situ. **4 :** Prolifération accrue des kératinocytes.

Le traitement par anti-TNF α va donc conduire à une diminution de l'inflammation de l'épiderme et à une normalisation de la différenciation des kératinocytes des plaques de psoriasis.

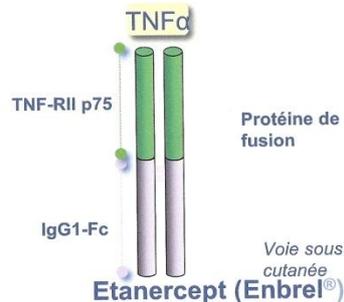
II.1.1.2 L'Etanercept

L'Etanercept (Enbrel[®]) est un anti-TNF α dont la première AMM date de 2002 pour le traitement de la PR. C'est un récepteur soluble qui va se lier et inactiver le TNF α , et donc diminuer la quantité de TNF α disponible pour la liaison sur ses récepteurs membranaires. Il s'agit d'une protéine de fusion dimérique constituée du récepteur soluble du TNF α (TNFRII) associée à la fraction Fc d'une IgG1 humaine, celle-ci étant constituée de deux régions charnières (CH2 et CH3). Il va inhiber de façon compétitive le TNF α en l'empêchant de se fixer sur sa cellule cible et donc la transduction du signal pro-inflammatoire (72); il va également pouvoir lier le TNF β intervenant dans des mécanismes immunologiques et inflammatoires.

Sa configuration dimérique lui permet de fixer deux molécules de TNF α libres ou membranaires. Il agit en mimant l'action du récepteur naturel du TNF α mais avec une affinité 50 à 1000 fois plus élevée et bloque ainsi les réponses cellulaires induites par le TNF α se liant au TNFR. Il est très faiblement immunogène puisqu'il est constitué d'éléments protéiques humains recombinants. Les

anticorps anti-Etanercept sont non neutralisants et produits en faible proportion (<5%) permettant à cette molécule de conserver son activité dans le temps.

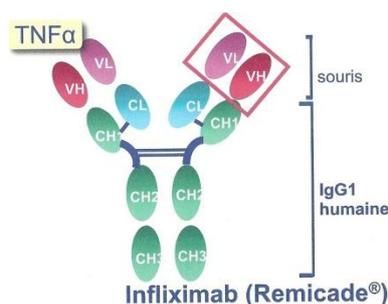
Son administration se fait par voie sous-cutanée (71,72).



II.1.1.3 L’Infliximab

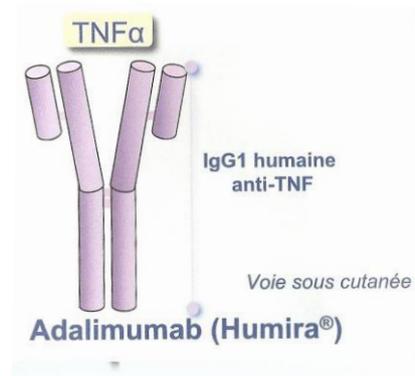
L’Infliximab (Rémicade®) est un anti-TNF α dont la première AMM date de 1999 pour le traitement de la PR. C’est un anticorps monoclonal chimérique qui reconnaît le TNF α et neutralise son action en se fixant sur son récepteur mais aussi en se liant à la forme soluble et transmembranaire du TNF α avec une haute affinité et spécificité. Il ne se lie pas au TNF β . Il est constitué par la fusion de deux régions : une région antigénique variable d’un anticorps monoclonal entièrement murin, dirigé spécifiquement contre le TNF α humain et une région conservée d’une IgG1 κ humaine. La présence de parties variables d’origine entièrement murine, représentant 25% de la molécule, comportant les sites de reconnaissance du TNF, explique le développement possible d’anticorps anti-Infliximab qui apparaissent lors d’administrations répétées et qui sont susceptibles d’induire une diminution de son efficacité. A la différence de l’Etanercept, l’Infliximab, comme l’Adalimumab, est capable d’induire une lyse et une apoptose des cellules exprimant la forme transmembranaire du TNF α en se liant à celui-ci (67,72).

L’Infliximab est administré par perfusion intraveineuse (71–73).



II.1.1.4 L'Adalimumab

L'Adalimumab (Humira®) est également un anticorps soluble dirigé contre le **TNF α** . La première AMM date de 2003 pour le traitement de la PR. Cet anticorps monoclonal, produit par génie génétique, n'est composé que de séquences strictement humaines. Il possède une structure identique à celle de l'IgG1 humaine mais possède un site de liaison spécifique au **TNF α** . Cette structure diminue fortement son immunogénicité. Il se lie spécifiquement aux formes solubles et transmembranaires du **TNF α** avec une haute affinité et prévient la fixation de la molécule sur son récepteur. Il inhibe ainsi les réponses biologiques induites par le **TNF α** , en particulier celles impliquées dans les processus inflammatoires. Il agit donc par le même mécanisme d'action que l'Infliximab avec une forte affinité pour le **TNF α** soluble sans affinité pour le **TNF β** . Il est administré en sous cutané (72,74).



II.1.1.5 Autres anti-TNF α

D'autres molécules anti-TNF α comme le Golimumab (Simponi®) ou le Certolizumab pegol (Cimzia®) sont arrivés récemment sur le marché.

II.1.1.6 Modes d'action et effets thérapeutiques des anti-TNF α

Ces molécules vont agir en bloquant les voies de signalisation intracellulaires conduisant à un arrêt précoce du cycle cellulaire, à l'apoptose, ou à la suppression de la production de cytokines. Des études réalisées *in vitro* et *in vivo* tentent d'expliquer les différents mécanismes possibles par lesquels les anti-TNF α peuvent améliorer les pathologies pour lesquelles ils sont administrés (figure 20) (72) :

- Réduction de l'inflammation en neutralisant le **TNF α** soluble et en bloquant son activité.
- Action sur la lyse cellulaire médiée par le complément et la cytotoxicité dépendante des Ac.

- Induction de l'apoptose, inhibition de la production de cytokines inflammatoires ou arrêt la croissance cellulaire en se liant au **TNF α** transmembranaire, (figure 21).
- Augmentation de la production de l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases matricielles (MMP).
- Contrôle de la présentation des antigènes et de l'activation de LT autoréactifs par les CD.
- Augmentation du nombre et de la capacité fonctionnelle des LT_{reg} pour supprimer les cellules T effectrices.
- Réduction de l'infiltration de cellules inflammatoires dans les sites de l'inflammation en modulant la migration cellulaire et en induisant leur apoptose, réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires.
- Modulation des fonctions des cellules endothéliales et des ostéoclastes.

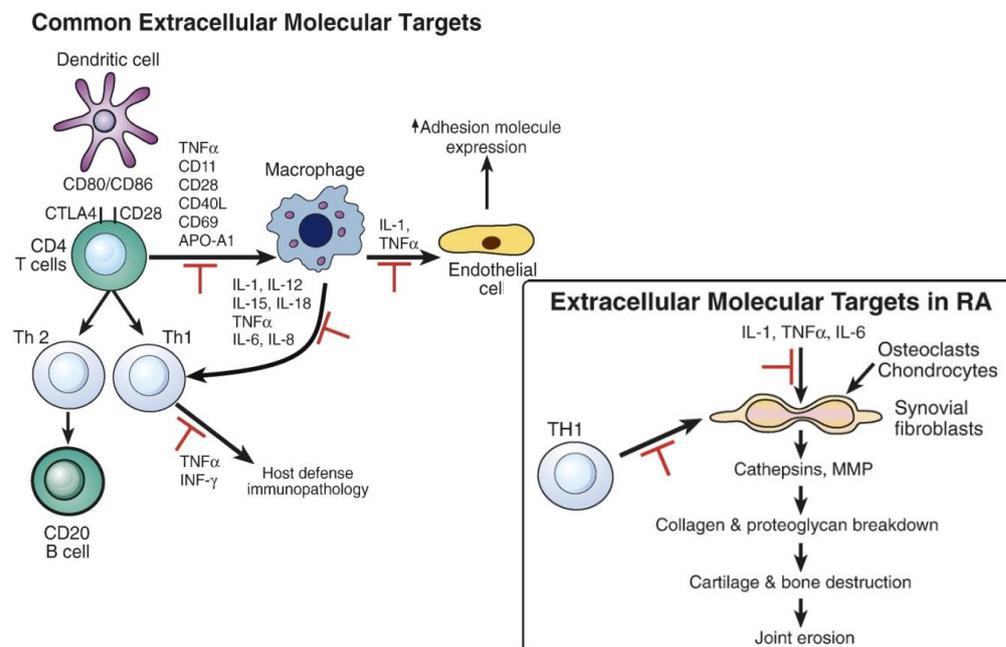


Figure 20 : Action du TNF α et cibles communes et spécifiques des anti-TNF α dans la PR (72).

Les voies bloquées par les anti-TNF α sont signalées en rouges. RA : Rheumatoid Arthritis.

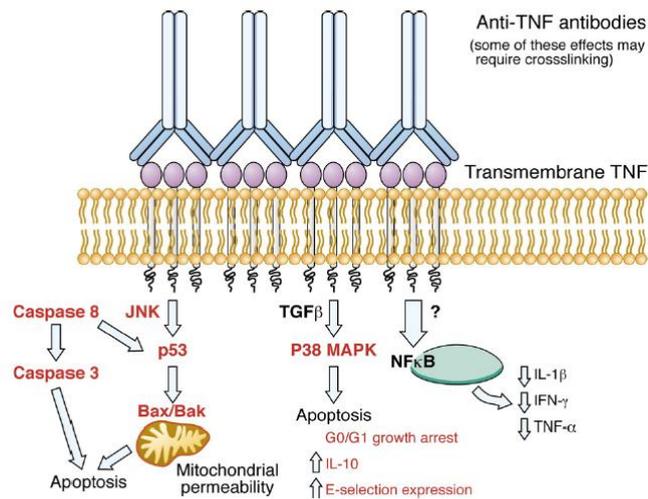


Figure 21 : Cascade de signaux intracellulaires induits par la fixation d'Ac anti-TNF α au TNF α transmembranaire (72).

En rouge, les effets liés à cette fixation.

II.1.2 Les autres biothérapies

Le TNF α n'est pas la seule cytokine à être impliquée dans la pathogenèse de la PR. D'autres cytokines telles que l'IL-6 jouent également un rôle central et leur inhibition peut produire un contrôle très efficace de la maladie. D'autres approches, basées sur la physiopathologie de la maladie se sont avérées efficaces ; il s'agit notamment d'inhiber les LB CD20 et l'activation des LT (figure 18) (71).

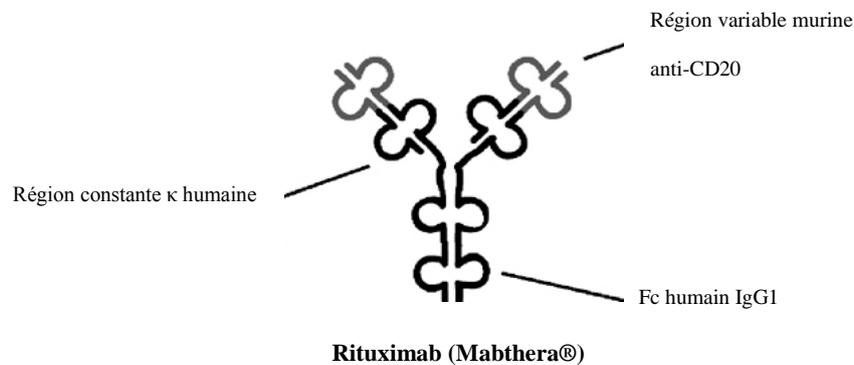
II.1.2.1 Anti-CD20

-Rôle des lymphocytes B dans les rhumatismes inflammatoires

Les LB jouent un rôle majeur dans la physiopathologie des RI, et dans le maintien des phénomènes inflammatoires (75). Ils sont la source du facteur rhumatoïde (FR) et des anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP), qui contribuent à la formation de complexes immuns et à l'activation du complément dans les articulations dans la PR. Ils sont également des CPA efficaces qui vont interagir avec les LT par l'expression des molécules de co-stimulation, avec présentation anormale d'auto-antigènes permettant le maintien de leur activation (75). Les LB activés produisent des chimiokines et des cytokines qui favorisent l'infiltration des leucocytes dans les articulations, la formation de structures lymphoïdes ectopiques, l'angiogenèse et l'hyperplasie synoviale (75).

-Le Rituximab : anticorps monoclonal ayant pour cible les lymphocytes B

Le Rituximab (Mabthera[®]) est un anticorps monoclonal chimérique murin humanisé ayant pour cible le LB mature. Il est dirigé contre un antigène transmembranaire de surface, le CD20, présent à la surface de toutes les cellules B autres que les cellules souches, les pro-LB et les plasmocytes. Il est formé des régions variables d'un anticorps murin anti-CD20 fusionné avec des fragments constants d'une chaîne lourde humaine IgG1 associée à une chaîne légère κ . Il va agir en se fixant spécifiquement au CD20 des LB et en provoquant la lyse cellulaire de ces lymphocytes par un mécanisme de cytotoxicité (71). Ce médicament a obtenu l'AMM en France en 2006 dans le traitement de la PR active après échec ou intolérance des traitements conventionnels et d'au moins un anti-TNF α (71). Son efficacité a été démontrée.



II.1.2.2 Anti-IL-6

-Action de l'IL-6 dans les rhumatismes inflammatoires

L'**IL-6** est une glycoprotéine composée de 212 acides aminés chez l'homme, qui a des effets variés sur différentes cellules, entre autres les LB, les LT, les ostéoclastes et les synoviocytes (figure 22). Elle possède un large éventail d'activités biologiques, y compris la régulation des réponses immunitaires, et l'induction de l'inflammation (76). L'activité biologique de l'**IL-6** est régulée par la disponibilité de son récepteur, l'**IL-6R** qui est exprimé à la surface de certaines cellules, mais qui existe aussi sous forme soluble. Le complexe formé entre l'**IL-6** et son récepteur est responsable de la transduction des signaux aboutissant à la transcription des gènes cibles de l'**IL-6** codant pour des protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

L'**IL-6** a un rôle majeur dans l'activation des ostéoclastes et va intervenir dans la dégradation du cartilage et les érosions osseuses. Elle est produite par différentes cellules après stimulation par le

TNF α . Cette cytokine pro-inflammatoire est abondamment retrouvée à des taux élevés dans le sang et dans les synoviales des sujets ayant une PR active. Dans la PR, il a été démontré que l'**IL-6** contribue au développement de la synovite, à la destruction osseuse et articulaire, ainsi qu'à plusieurs manifestations systémiques (notamment l'anémie inflammatoire). L'**IL-6** agit sur les LT en favorisant la différenciation des LT naïfs en T_H17 au détriment des LT_{reg} (77).

Ce faisceau de données confirme la responsabilité des taux élevés d'**IL-6** dans les signes inflammatoires locaux et systémiques de la PR et conduit à considérer l'**IL-6** comme une cible thérapeutique majeure.

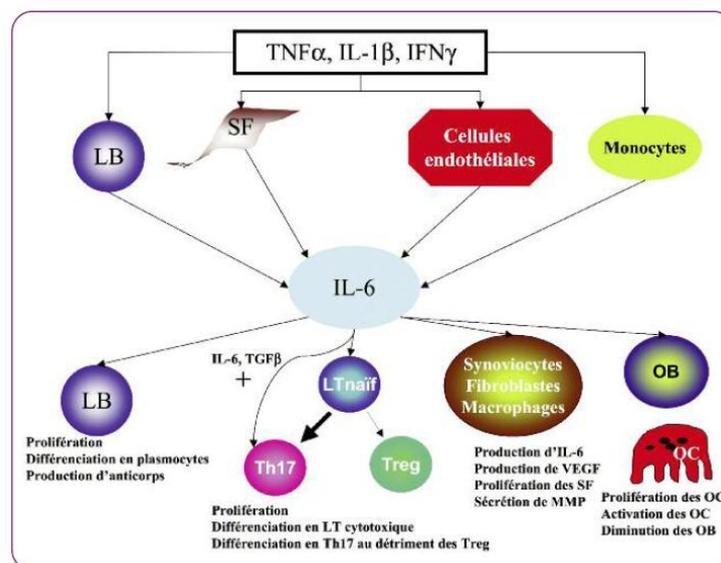


Figure 22 : Effets de l'IL-6 sur les acteurs de la PR (77).

SF: synoviocytes; VEGF: vascular endothelial growth factor; MMP: métalloprotéases; OB: ostéoblastes; OC: ostéoclastes

-Le Tocilizumab : anticorps monoclonal ayant pour cible l'IL-6R

Le Tocilizumab (Roactemra®) est le premier anticorps recombinant inhibant le récepteur de l'**IL-6**. Cet anticorps monoclonal humanisé IgG1 est spécifique de la sous-unité α du récepteur à l'**IL-6**. En se liant à l'IL-6R, le Tocilizumab empêche l'**IL-6** de se fixer sur ses récepteurs solubles et membranaires et inhibe la voie de signalisation de l'**IL-6** (77).

II.1.2.3 Agoniste-CTLA4

-Rôle des LT dans les rhumatismes inflammatoires

Les LT jouent un rôle central dans la physiopathologie des RI et notamment dans la PR. L'activation des LT entraîne une prolifération cellulaire et la production de cytokines telles que des cytokines pro-inflammatoires comme le **TNF α** ou l'**IL-6**.

Ils ont également un rôle crucial dans l'initiation de la réponse immunitaire dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI). Une augmentation du nombre de LTCD4⁺ activés et de LTCD8⁺ autoréactifs sont présents dans la circulation et la synoviale des patients atteints d'AJI polyarticulaire. Aucun des antigènes spécifiques déclenchant l'activation des cellules T n'a été reconnu à ce jour. Des LT_H17 présents dans la membrane synoviale vont produire l'IL-17. Cette cytokine va induire la production d'autres cytokines par les synoviocytes, surtout l'**IL-6**, l'IL-8, et des MMP qui vont accroître la destruction des articulations. L'IL-17 inhibe également l'activité des LT_{reg} (78).

L'activation des LT se fait par deux étapes principales (figure 24) : la première consiste à présenter un peptide par CPA au TCR du LT. La deuxième étape est une co-stimulation qui se fait entre les CD80/CD86 des CPA et le CD28 des LT. Le **CTLA4** est un membre de la superfamille de l'Ig CD28 exprimé sur la membrane des LT. Il a une ressemblance structurelle au CD28, mais son affinité pour CD80/CD86 est beaucoup plus élevée. Alors que le CD28 transmet un signal d'activation, le **CTLA4** transmet un signal inhibiteur aux cellules T (67,78) .

-L'Abatacept : inhibiteur de la co-stimulation des LT

L'Abatacept (Orencia[®]) est une protéine de fusion recombinante totalement humanisée composée du domaine extracellulaire du **CTLA4**, lié à une partie Fc modifiée d'IgG1. L'Abatacept se lie spécifiquement à CD80/CD86. Il inhibe donc l'activation des LT en exerçant un effet compétitif pour la liaison entre le CD28 présent à la surface du LT et le CD80/86 présent sur les CPA (figure 23). Ce blocage de l'activation des LT va permettre une réduction du phénomène inflammatoire (67,71,79).

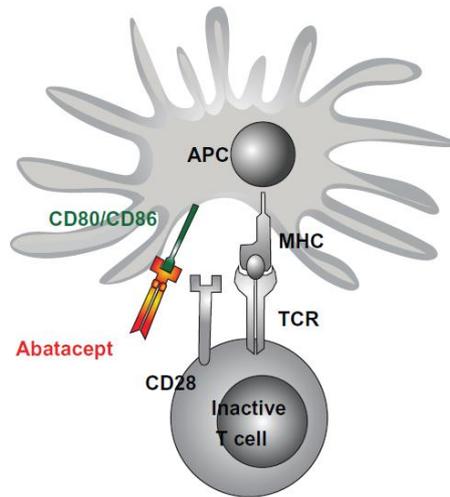


Figure 23 : Mode d'action de l'Abatacept (78).

L'activation des LT nécessite un signal de co-stimulation entre le CD28 présent sur le LT et le CD80/CD86 au niveau de la CPA. L'Abatacept inhibe cette co-stimulation.

II.2 Indications

II.2.1 Polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge thérapeutique de la PR, répondant aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR) (80) va se baser sur les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), de la Société Française de Rhumatologie (SFR) et du Club des Rhumatismes inflammatoires (CRI).

Les anti-TNF α sont indiqués, en association ou non avec le méthotrexate (MTX), dans la PR active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond (définis au paragraphe II.3), y compris le MTX (AMM **Infliximab** en 1999, **Etanercept** en 2000, **Adalimumab** en 2003) ou dans la PR sévère active et évolutive de l'adulte, même non précédemment traitée par MTX (AMM **Infliximab** en 1999, **Etanercept** en 2002, **Adalimumab** en 2005) (73,74,81).

Le Rituximab est quand à lui un traitement de deuxième intention, en association avec le MTX, dans la PR active sévère chez les adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond dont au moins un anti-TNF α (AMM en 2006) (82).

L'Abatacept est indiqué, en association avec le MTX, dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond incluant le MTX ou un anti-TNF α (AMM en 2007, modifiée en 2010) mais l'HAS

recommande d'utiliser plutôt cette biothérapie en cas d'intolérance ou d'inefficacité à 2 anti-TNF α (83).

Le Tocilizumab, en association au MTX, est indiqué pour le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond ou par un ou plusieurs anti-TNF α . Il peut aussi être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée (AMM 2009) (84).

II.2.2 Spondylarthrite ankylosante

Le diagnostic de SPA se fera sur les critères de New York modifiés ou en l'absence de ces critères sur les atteintes iconographiques caractéristiques ou encore sur les nouveaux critères ASAS (85,86). L'utilisation des anti-TNF α se basera sur les recommandations SFR/HAS/CRI (85) .

Les anti-TNF α sont indiqués dans la SPA sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements conventionnels (AMM **Infliximab** en 2003, **Etanercept** en 2004, **Adalimumab** en 2006) (73,74,81). Le MTX n'est pas utilisé en routine en association avec les anti-TNF α dans la SPA car il n'est pas actif dans les formes axiales de la maladie (87).

Les spondylarthrites telles que définies par l'HAS pourraient représenter une indication potentielle d'utilisation du **Tocilizumab**. Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation des taux d'**IL-6** dans le sérum de patients atteints de spondylarthrite comparé à des sujets témoins et l'**IL-6** serait exprimée dans les articulations sacro-iliaques de patients atteints de spondylarthrite (88).

II.2.3 Rhumatisme psoriasique

Le diagnostic de RP repose sur des critères validés, tels que ceux de Moll et Wright ou CASPAR (86,89), et sa prise en charge thérapeutique se base sur les recommandations SFR/CRI/HAS pour l'utilisation des anti-TNF α (85,86,90).

Les anti-TNF α sont indiqués dans le RP actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements conventionnels (AMM **Infliximab** en 2004, **Etanercept** en 2002, **Adalimumab** en

2005) (73,74,81). **Le Tocilizumab** a également démontré son intérêt dans le RP (pas d'AMM) et une étude pilote avec **l'Abatacept** dans le RP est en cours d'achèvement (91).

II.2.4 Psoriasis

De façon plus récente, le champ d'indication des **anti-TNF α** s'est élargi en dermatologie. En effet, depuis juillet 2005, ces biothérapies ont l'AMM dans le traitement du psoriasis en plaque modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques comprenant la ciclosporine, le MTX ou la PUVAthérapie (AMM **Infliximab** en 2005, **Etanercept** en 2004, **Adalimumab** en 2007) (73,74,81).

II.2.5 Autres

-Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Les anti-TNF α sont également efficaces dans l'AJI (87). **L'Etanercept** à partir de 4 ans et **l'Adalimumab** chez l'adolescent de 13 à 17 ans sont indiqués en association au MTX dans le traitement de l'AJI polyarticulaire évolutive, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Ils peuvent être administrés en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX est inadaptée (AMM en 2000 et 2008 respectivement) (92,93) .

Depuis janvier 2011, **l'Abatacept** a obtenu l'AMM, en association au MTX, dans le traitement de l'AJI polyarticulaire active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres traitements conventionnels incluant au moins un anti-TNF α (78,83,94). Il semblerait que les formes systémiques d'AJI répondraient mieux aux biothérapies bloquant l'**IL-6** ou l'IL-1. Les anti-TNF α qui ne sont pas recommandés en première intention dans ces formes doivent rester une alternative thérapeutique en cas d'échec de ces agents.

-MICI

Les anti-TNF α sont également utilisés dans la maladie de Crohn active sévère, réfractaire (**Infliximab** dans les formes de l'enfant et de l'adulte et **Adalimumab** chez l'adulte) et la rectocolite ulcéro-hémorragique active, modérée à sévère, réfractaire (**Infliximab**) (73).

-Dermatoses

Les anti-TNF α ont également été essayés dans diverses maladies dermatologiques, comme la pemphigoïde cicatricielle, la maladie de Behçet, l'hidradénite suppurée, le pyoderma gangrenosum, le pityriasis rubra pilaire, la fasciite à éosinophiles, et les panniculites, avec une bonne tolérance et des succès variés (87).

-Autres indications de l'utilisation des anti-TNF α

Alors que les **anti-TNF α** ne sont pas indiqués dans le lupus érythémateux disséminé (LED) et se sont avérés inefficaces dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, ils peuvent avoir un intérêt dans les formes réfractaires de certaines maladies auto-immunes (poly- ou dermatomyosite, sclérodermie), de vascularites primitives ou secondaires (Horton, maladie de Takayasu, maladie de Behçet), de certaines pathologies inflammatoires chroniques (sarcoïdose, maladie de Still...) ou auto-inflammatoires (TRAPS). Certaines d'entre elles peuvent aussi constituer des effets secondaires à l'utilisation des anti-TNF α dans leurs indications principales (réactions paradoxales). L'utilité des anti-TNF α a également été soulignée dans les syndromes de chevauchement ou les associations de maladies auto-immunes. Dans la plupart des cas, ils sont proposés au mieux en 2^{ème} ligne après échec de la corticothérapie et/ou d'un immunosuppresseur non spécifique (95).

Ils ont aussi été testés dans d'autres pathologies comme l'asthme chronique sévère et la GVH corticorésistante (87).

-Autres indications de l'utilisation des « nouvelles biothérapies »

Maladie de Still de l'adulte : Au cours de la maladie de Still de l'adulte, les taux sériques **IL-6** sont élevés lors des poussées évolutives de la maladie et sont corrélés avec l'activité de la maladie. Une surproduction d'**IL-6** pourrait rendre compte des symptômes majeurs de la maladie. Les données disponibles dans le traitement de la maladie de Still de l'adulte par le **Tocilizumab** ne reposent que sur des cas cliniques isolés et sur une série française rétrospective d'une dizaine de patients réfractaires aux traitements conventionnels dont le MTX, et les anti-TNF α (88). Il n'y a pas d'AMM en France.

Maladies auto-immunes systémiques et Rituximab : Le **Rituximab** peut être utilisé dans différentes maladies auto-immunes où le LB joue un rôle majeur comme le LED ou les vascularites systémiques associées aux cryoglobulinémies ou aux ANCA, ou encore le syndrome de Sjögren ne répondant pas bien à un traitement systémique (association corticothérapie et au moins un immunosuppresseur). Cependant toutes ces indications sont hors AMM et des études randomisées sont en cours pour évaluer le niveau d'efficacité du Rituximab dans ces pathologies (96).

II.3 Traitements immunomodulateurs associés ou antérieurs

Les traitements de fond classiques utilisés dans le traitement des RI comprennent : AINS, corticoïdes, sels d'or, MTX (Novatrex®), leflunomide (Arava®), sulfasalazine (Salazopyrine®), hydroxychloroquine (Plaquenil®), aziathioprine (Imurel®), D penicillamine (Trolovol®) et tiopronine (Acadione®) (80). Les biothérapies correspondent à un choix de deuxième intention.

La corticothérapie : Les corticoïdes, largement utilisés dans les RI, constituent un facteur de risque d'infection chez les patients atteints de PR (97,98) par leurs effets immunosuppresseurs. La corticothérapie au-delà de 20 mg/j a une action immunosuppressive notamment dans la défense vis-à-vis des bactéries et de certains virus (99). Deux études menées au Danemark et aux Etats-Unis ont rapporté une augmentation du risque de cancer cutané parmi les utilisateurs de glucocorticoïdes systémiques non greffés. Dans les deux études, l'utilisation de glucocorticoïdes était associée à un risque deux fois plus élevé de carcinomes épidermoïdes (CE) (SIR 2.45, IC95% : 1.37-4.04), et un risque légèrement augmenté de carcinome basocellulaire (CBC) (SIR 1.52, IC95% : 1.09-2.07) (100,101). Jensen et al., ont mené une étude cas-témoin publiée dans le British Journal of Cancer en 2009, sur l'usage de la corticothérapie orale et le risque de cancer cutané, prenant en compte la pathologie chronique traitée et l'usage d'autres immunosuppresseurs, notamment l'azathioprine et le MTX (102) : ils retrouvaient un risque légèrement plus élevé de CBC (IRR 1.15, IC 95% : 1.07-1.25) parmi les utilisateurs de glucocorticoïdes oraux. Ils notaient une tendance dose-dépendante pour les CE et une relation « durée-effet » pour les CBC. Cette étude retient donc une association entre

l'utilisation des glucocorticoïdes et le risque de carcinome cutané qui ne peut pas être expliquée par la présence de maladies chroniques ou par l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs.

La sulfasalazine : Elle est utilisée dans le traitement de la PR. Son mécanisme d'action exact est inconnu, elle fonctionnerait comme un agent anti-inflammatoire. Les effets secondaires cutanés les plus fréquemment rapportés sont des éruptions cutanées à type de rash (91).

Le méthotrexate : Les effets secondaires cutanés mineurs du MTX principalement rapportés sont les stomatites ulcéreuses, les aphtes et l'alopecie (91). Des études rapportent une augmentation du risque de cancers cutanés sous ce traitement (102). Il pourrait augmenter le risque de mélanome chez les patients atteints de PR et le risque de carcinome cutané chez les patients souffrant de psoriasis (103). Deux études de cohorte rapportent le risque de cancer cutané lié à l'utilisation du MTX dans la PR : l'étude du registre australien (qui ne recueillait pas les données sur les carcinomes) a montré un sur-risque de mélanome dans une cohorte de patients sous MTX porteurs d'une PR (SIR 3, IC 95% : 1.2-6.2) ; dans l'étude des données de la US National Data Bank for Rheumatic Diseases (NDBRD), le MTX administré seul ne semblait pas augmenter le risque de carcinome cutané (OR 1.15, IC95% : 0.81-1.64) (103,104). Pour le psoriasis, l'évaluation de 1380 patients traités avec une exposition moyenne de MTX > 4 ans et un suivi de 13,2 ans a démontré un risque relatif de CE de 2,0 (IC 95% : 1.4-2.8), après prise en compte de la PUVAthérapie préalable (103).

Le leflunomide : Les éruptions maculo-papuleuses, les aphtes buccaux, et des lésions d'acné sont les principaux effets secondaires cutanés (105). Il n'existe pas à notre connaissance de données publiées dans la littérature sur les effets secondaires cutanés carcinologiques de ce traitement.

L'azathioprine : Elle favorise le risque de carcinomes cutanés basocellulaires et spinocellulaires car non seulement l'azathioprine est photosensibilisante mais de plus, la présence de 6-thioguanine dans l'ADN des cellules épithéliales est mutagène sous l'effet des UVA (99,106). Des études rapportent une augmentation des cancers cutanés sous ce traitement (107,108).

III. EFFETS SECONDAIRES CUTANES DES BIOTHERAPIES

III.1 Les anti-TNF α

Leur tolérance à court et moyen terme, avec un recul d'une dizaine d'années, est satisfaisante. Leur tolérance à long terme reste à établir. De nombreuses réactions cutanées peuvent être observées lors d'un traitement par anti-TNF α (109) et leurs incidences restent mal évaluées. Seules deux études prospectives se sont attachées à décrire les manifestations cutanées apparaissant sous anti-TNF α chez des patients atteints de RI. La première a suivi 289 patients atteints de PR pendant une durée médiane de 2 ans (110) : 128 manifestations cutanées sont apparues chez 72 (25%) patients, sans préjuger du lien de causalité avec le traitement. Ainsi étaient décrits 33 (28%) infections non graves (dont plus de 50% de dermatophyties des pieds), 20 (16%) eczémas, 15 (12%) toxidermies, 5 (4%) tumeurs malignes, 5 (4%) vascularites, 3 (2%) psoriasis, 1 lupus et 1 dermatomyosite ainsi que de nombreuses autres dermatoses dont le lien avec les anti-TNF α semblaient moins probable (œdèmes, varices, ulcères...). La seconde concernait 150 patients traités par anti-TNF α pour un RI (111) : 35 patients présentaient un effet indésirable cutané dont 16 (46%) dermatoses inflammatoires (8 psoriasis et 8 eczémas) et 13 (37%) infections non graves. Parmi les autres manifestations, on retenait également une vascularite. Une revue de la littérature récente a étudié les effets indésirables cutanés des anti-TNF α (109).

III.1.1 Cancers cutanés

III.1.1.1 Risque carcinologique et rhumatisme inflammatoire

Des données récentes ont montré que les cancers cutanés (basocellulaires et épidermoïdes) sont plus fréquents au cours de la PR que dans la population générale (RR ajusté 1.19, $p=0.042$) (104). Askling et al. (112) rapportent une augmentation de 70% du risque des cancers cutanés autres que mélanome chez les patients atteints de PR sans anti-TNF α (RR 1.66, IC95% : 1.50-1.84), ce risque augmentant à 3.6 (IC95% : 1.8-6.5) sous traitement par anti-TNF α . Dans cette même étude, le nombre de carcinomes cutanés observés et le risque relatif augmentent avec la durée d'évolution de la PR,

indépendamment de tout traitement par anti-TNF α : RR 1.39 (IC95% : 1.15-1.68) pendant les 4 premières années de suivi augmentant à 2.04 (IC95% : 1.74-2.36) à 10 ans de suivi.

III.1.1.2 Risque carcinologique et psoriasis

Une étude rétrospective menée par Margolis et al. (113) a comparé les taux de cancer chez les patients souffrant de psoriasis à un groupe contrôle. En tenant compte des effets de l'âge et du sexe, cette étude suggère que les patients atteints de psoriasis sévère sont plus à risque de développer des carcinomes cutanés ; cependant cette étude ne prenait pas en compte le fait que les patients examinés dans le groupe atteint de psoriasis sévère avaient été traités avec une ou plusieurs thérapies systémiques à un moment donné (facteur de confusion potentiel).

La ciclosporine : Il existe un risque accru de développer des CE cutanés sous ciclosporine en particulier chez les patients ayant reçu plus de 200 séances de PUVAthérapie (RR de 7.3 à 9) (99,103,114–116). Chez les patients psoriasiques, l'étude PUVA Follow-up Study a montré un risque de CE chez les utilisateurs de ciclosporine 3 fois plus élevé que chez les patients qui n'ont jamais utilisé la ciclosporine (114). Paul et al. ont mené une étude multicentrique observationnelle prospective de 5 ans incluant 1252 patients psoriasiques (116) : ils notaient une fréquence 6 fois plus élevée de cancers cutanés sous ciclosporine, dont la plupart étaient des CE. Alors que les taux de CBC et de mélanome n'étaient pas élevés, le SIR pour les CE était de 24,6 (IC95% : 13.8-40.7). Lorsque les groupes basés sur la durée d'administration (faible <2 ans par rapport une administration prolongée >2ans) étaient comparés, le risque de carcinome était 3,3 fois supérieur dans le dernier groupe (IC95% : 1.3-8.4), même après prise en compte des autres facteurs : PUVAthérapie, MTX et expositions aux autres immunomodulateurs.

Le MTX : Chez les patients psoriasiques, la PUVA Follow-up Study a montré que l'exposition à des doses élevées de MTX semblait être un facteur de risque indépendant pour le développement de CE ; cependant, un risque accru de CE n'a pas été démontré sous MTX seul, les résultats étant controversés selon les études (117).

La photothérapie : Chez les patients psoriasiques, l'association la mieux documentée est le risque de cancer cutané non mélanique sous PUVAthérapie (115,118). Le risque, principalement de CE, augmente avec le nombre de séances de photothérapie avec un risque majoré chez les patients ayant un phototype clair (118). L'incidence des CE chez les patients exposés à de fortes doses de PUVAthérapie (définies comme >200 séances ou 2000J /cm²) est 14 fois plus élevée que chez les patients avec une faible dose d'exposition (<100 séances ou 1000 J/cm²) (IC95% : 8,3-24,1) (119). Une légère augmentation de l'incidence des CBC chez les patients ayant reçu un traitement prolongé par PUVAthérapie est notée. Les patients traités par PUVAthérapie pourraient également être à risque accru de développer des mélanomes (117,119). En 2001, le troisième rapport de la PUVA Follow-up Study a montré que le risque accru de mélanome est étroitement associé au niveau d'exposition de PUVAthérapie et à la période de latence (les patients avec au moins 250 séances et un délai de 15 ans après la première PUVAthérapie étaient plus susceptibles de développer un mélanome) mais aussi au phototype (risque de mélanome 3 fois plus élevé chez les personnes de phototype I et II par rapport aux III et IV) (117). Il n'y a pas de risque augmenté de cancer cutané de type carcinome ou mélanome sous photothérapie UVB (115,117).

Les biothérapies : La majorité des études examinant le risque cancérigène suggèrent que les inhibiteurs du TNF α peuvent entraîner un risque légèrement accru de cancers cutanés non mélaniques chez les patients psoriasiques (117).

III.1.1.3 Anti-TNF α et risque de cancer cutané

-Hypothèses physiopathologiques

Un effet pro-tumoral des anti-TNF α dans un modèle murin a été étudié par Larmonier et al. Ils ont montré que chez le rat, un des mécanismes de l'effet pro-tumoral des anti-TNF α pourrait être l'inhibition de l'activation des LT anti-tumoraux par les cellules dendritiques (120). Par ailleurs, les anti-TNF α pourraient diminuer les mécanismes de contrôle des tumeurs infracliniques et alors

contribuer à leur développement par l'inhibition de la sécrétion de cytokines de type T_H1 et l'inhibition des effets directs et indirects cytotoxiques du $TNF\alpha$ (121).

-Type de cancers cutanés

Le risque de carcinomes basocellulaires et épidermoïdes est augmenté sous anti- $TNF\alpha$ (104,112,122,123) alors que seuls de rares cas d'apparition ou de progression de mélanomes sont rapportés, sans aucun lien de causalité démontré (124,125).

-les carcinomes cutanés (basocellulaires et spinocellulaires) : Selon les données regroupées du système de surveillance américain des effets indésirables de la Food and Drug Administration, d'une revue de la littérature et d'une étude prospective en 2005, le risque de carcinomes est accru, avec une incidence de 0,3 à 1.4%, en cas d'utilisation des inhibiteurs du $TNF\alpha$ (110,126,127). L'étude de deux cohortes (à partir du registre suédois et celle de la NDBRD montrent un risque augmenté de carcinome cutané de 1,2 à 6,5 fois chez les patients atteints de PR sous anti- $TNF\alpha$. Une étude publiée par Wolfe et Michaud qui a analysé les 623 cas de carcinomes cutanés survenus chez 13 001 patients atteints de PR a constaté que l'exposition à un traitement par anti- $TNF\alpha$ augmentait le risque de carcinomes cutanés (CE et CBC, OR 1.5, IC95% : 1.2-1.8) par rapport aux patients PR non traités par anti- $TNF\alpha$ (124). Une autre étude de cohorte constatait que les patients PR traités par anti- $TNF\alpha$ présentaient une augmentation du risque de carcinomes cutanés lorsque les anti- $TNF\alpha$ étaient prescrits soit seuls (HR 1,24) soit en association au MTX (HR 1.97) (104). De multiples autres cas rapportés ont confirmé que l'utilisation d'inhibiteurs de $TNF\alpha$ était associée à un risque majoré de carcinomes, notamment les CE (121,128).

Dans une étude chez des patients atteints de PR (104), les facteurs de risque de carcinomes identifiés étaient l'âge, le sexe masculin, être caucasien, un antécédent de cancer cutané mais aussi l'utilisation de prednisone (RR 1,28 ; $p < 0,014$) et de la combinaison MTX+anti- $TNF\alpha$ (RR 1,97; $p = 0,001$). Le risque avec les anti- $TNF\alpha$ seuls (RR 1,24 ; $p = 0,89$) ou le MTX seul (RR 1,12; $p = 0,471$) n'était pas significativement augmenté dans cette étude. Cependant, ce risque de carcinome cutané sous anti-

TNF α était augmenté de façon significative dans le registre américain de la NDBRD (OR 1,5 ; $p < 0.001$) (124) et dans un registre de 16829 vétérans américains atteints de PR dont 3096 traités par anti-TNF α (129). Dans ce registre, le risque de carcinome cutané était plus élevé sous anti-TNF α que sous traitement classique (HR ajusté 1,34 ; IC95% : 1,15-1,58), mais aussi sous corticoïdes (HR ajusté 1,15 ; IC95% : 1,02-1,29). Il s'agit d'un risque significatif, mais dans une population particulière, probablement très photo-exposée.

-Le mélanome : Même si la plupart des études, les registres et les données de pharmacovigilance montrent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de survenue de mélanome sous anti-TNF α , quelques cas sont décrits (124,130). En revanche, des cas de rechute chez des patients aux antécédents de mélanome traités par anti-TNF α ont été rapportés (125,131).

-Délai de survenue

Des cas de survenue et de croissance rapide de CE et de kératoacanthomes multiples après l'introduction d'Etanercept ou d'Infliximab sont décrits dans la littérature (121,128). Dans leur étude, Smith et al (121) décrivent l'apparition rapide de CE peu après le début d'un traitement par Etanercept (< 4 mois). Tous les patients avaient une PR évoluant depuis longtemps, avaient bénéficié de plusieurs traitements de fond et étaient de phototype II ou III avec une héliodermie importante. Tous les CE étaient apparus sur des sites photoexposés. Les auteurs ont suggéré que l'exposition aux UV avait pu être un élément clé dans le développement de tumeurs infracliniques et que l'Etanercept aurait pu conduire au développement clinique des tumeurs devant la courte durée entre le début du traitement et l'apparition des tumeurs. Dans une autre étude sur l'Etanercept, les délais de survenue des CE allaient de 2 mois à 5 ans (132).

En ce qui concerne le risque de cancer à court terme, les méta-analyses des données des essais cliniques ont indiqué la possibilité d'une augmentation marquée du risque de plusieurs types de cancer survenant dans les mois suivant l'initiation du traitement (127,133,134). Dans une analyse de la littérature incluant 36 études contrôlées incluant 12 000 patients traités par Etanercept, Adalimumab

ou Infliximab, 26 % des cancers survenaient dans les 12 premières semaines de traitement (135). Dans une autre étude (127), des carcinomes cutanés étaient notés à partir de la troisième semaine.

Le rôle de la durée d'exposition aux anti-TNF α dans la survenue des carcinomes cutanés reste controversé, les études étant contradictoires (129).

Par ailleurs, des cas de récurrence rapide de CE après introduction d'un traitement par anti-TNF α sont également décrits (136).

-Nature des biothérapies

Ce risque accru de tumeurs malignes cutanées a été noté dans les essais chez les patients souffrant de PR, mais la mesure dans laquelle chacune des biothérapies contribue au risque de malignité n'a pas été clairement définie (67,137). L'analyse d'une cohorte suédoise a identifié un risque accru de CE (SIR 3,6 ; IC 95% : 1.8-6.5) dans le groupe traité par anti-TNF α (Infliximab, Adalimumab, Etanercept) sans mettre en évidence un anti-TNF α particulier (112). Une autre analyse de la littérature de 36 études contrôlées incluant 12 000 patients traités par Etanercept, Adalimumab ou Infliximab dans la PR, la SPA et le RP n'a pas permis de mettre en évidence un anti-TNF α plus à risque qu'un autre (135).

-Dose de biothérapie

Dans une méta-analyse des essais cliniques sur les anticorps monoclonaux Infliximab et Adalimumab dans la PR, Bongartz et al. ont montré que, sous anticorps monoclonaux, il existait une augmentation du risque relatif de néoplasie (incluant des carcinomes basocellulaires et épidermoïdes) avec une augmentation dose dépendante (tableau 1) : quelque soit la dose d'anti-TNF α , le risque de cancer était multiplié par 3.3 par rapport au groupe placebo. Ce risque à faibles doses d'anti-TNF α *versus* placebo passait de 1.4 à 4.3 à fortes doses d'anti-TNF α par rapport au groupe placebo. En comparant les groupes fortes doses d'anti-TNF α *versus* faibles doses d'anti-TNF α , le risque de cancer était 3.4 fois supérieur dans le groupe à fortes doses par rapport au groupe à faibles doses (127). Dans

cette étude, 29 néoplasies dont 11 carcinomes cutanés ont été retrouvées dans le groupe sous anti-TNF α .

	Toutes doses vs placebo	Doses faibles vs placebo	Doses élevées vs placebo	Doses élevées vs doses faibles
OR (IC ₉₅)	3,3 (1,2-9,1)	1,4 (0,3-5,7)	4,3 (1,6-11,8)	3,4 (1,4-8,2)

- **Doses faibles : Ada \leq 20 mg/sem ou IFX \leq 3 mg/kg toutes les 8 semaines**
- **Doses fortes : Ada \geq 40 mg/2 sem. ou IFX \geq 6 mg/kg toutes les 8 semaines**

Tableau 1: Risque de néoplasie sous anticorps anti-TNF α chez les patients atteints de PR, stratifié par groupe de dose.

Augmentation du risque de cancer dans les groupes à fortes doses, d'après Bongartz et al. (127).

III.1.2 Infections cutanées sous anti-TNF α

III.1.2.1 Risque infectieux et rhumatisme inflammatoire

Le risque d'infection est augmenté chez les patients de RI et plus particulièrement de PR (138). Les infections cutanées sont fréquemment rapportées dans la population atteinte de PR (97). Une faiblesse des défenses avec des altérations immunologiques dues à la maladie elle-même pourrait jouer un rôle dans la susceptibilité accrue aux infections cutanées chez ces patients, ainsi que l'utilisation de la corticothérapie (97,139), du MTX (140) et d'autres traitements de fond (139). Les patients atteints de PR semblent avoir un risque environ 2 fois plus élevé d'infection grave par rapport à la population générale et aux patients atteints de RI hors PR, indépendamment de l'utilisation d'anti-TNF α (141).

III.1.2.2 Risque infectieux cutané et anti-TNF α

Le fait que ces traitements ciblent une composante clé du SI, le TNF α , permet d'expliquer la susceptibilité accrue à certains types d'infections chez les patients qui les reçoivent. Des études ex-vivo ont démontré que les anti-TNF α diminuaient significativement le taux d'IFN γ produit en réponse à une stimulation par une grande partie des micro-organismes et diminuaient également l'expression des TLR-4 sur les CD (142).

Dans la littérature, les manifestations infectieuses cutanées rapportées sous anti-TNF α sont principalement des infections fongiques, bactériennes et virales bénignes, fréquentes dans la population générale (110). De rares observations d'infections cutanées opportunistes sont néanmoins décrites au cours de traitements par anti-TNF α chez des patients recevant d'autres molécules immunosuppressives. Les infections cutanées graves (définies comme nécessitant des hospitalisations, des antibiotiques par voie intraveineuse ou mettant en jeu le pronostic vital) sont principalement d'origine bactérienne (143). Des cas d'infections cutanées graves d'origine mycobactérienne (144), fongique ou virale sont également décrits (109,111).

L'incidence exacte des infections cutanées et le nombre d'infections cutanées graves survenant sous anti-TNF α ne sont pas très bien connus. Une revue de la littérature récente a montré que tous les inhibiteurs du TNF α augmentaient le risque d'infections graves et non graves chez les patients traités pour une PR par rapport à ceux sous traitements de fond conventionnels (142). La peau et les tissus mous sont les seconds sites atteints après les infections respiratoires (145). Le risque est particulièrement augmenté lorsque les inhibiteurs du TNF α sont utilisés en combinaison avec le MTX (142).

Dans une étude nationale observationnelle longitudinale sur les biothérapies dans les maladies rhumatismales, Dixon et al. ont comparé les taux d'infections graves chez 7664 patients traités avec un anti-TNF α aux taux d'infections graves dans une population de 1354 patients traités par traitements de fond conventionnels : ils notaient un risque accru d'infections cutanées et des tissus mous sous anti-TNF α (IR:4.28, CI95%: 1.06-17.17) après ajustement sur l'âge, le sexe, la sévérité et la corticothérapie (68). Une analyse du registre allemand sur l'utilisation des biothérapies dans la PR (avec l'Etanercept et l'Infliximab, 1529 patients, 858 patients sous anti-TNF α) a montré un taux d'infection cutanée de 7,2% (143). D'autres études montrent une incidence des infections cutanées de 8.7% (111) à 9.3% (110).

III.1.2.3 Nature des infections cutanées et délai de survenue

-Nature des infections cutanées

Quelque soit le site, les infections et en particulier les infections graves sous anti-TNF α sont principalement bactériennes. Une étude rétrospective sur 709 patients traités pour un RI par anti-TNF α avec un suivi moyen de 20 mois montrait, parmi les 275 infections, 55% d'infections bactériennes, 31% de virales et 7% de fongiques et, parmi les 47 infections graves, 79% d'infections bactériennes, 11% de virales et 2% de fongiques (146). Dans une étude prospective chez 858 patients traités par Etanercept ou Infliximab pour une PR avec un suivi de 12 mois, les infections bactériennes (abcès et dermo-hypodermite bactériennes non nécrosantes) représentaient 57% des 54 infections cutanées et 61% des 18 infections cutanées graves (143). Les infections virales représentaient 37% des infections cutanées et 28% (uniquement herpès virus) des infections cutanées graves tandis que les infections fongiques totalisaient 6% des infections cutanées et 11% des infections cutanées graves (143).

Infections virales : Des cas de varicelle, de zona et des infections herpétiques par HSV sont rapportés chez 0,8% à 5% des patients sous anti-TNF α (143). Un certain nombre d'études observationnelles ont constaté un risque accru de zona chez les patients sous anti-TNF α dans le traitement de la PR (147,148), principalement avec les anticorps monoclonaux (HR 1,82 ; IC 95% : 1.5 à 3.15) (148). Des cas de réactivation d'HSV sous anti-TNF α et des cas de varicelle disséminée ont été publiés (149). Il existe dans la littérature des cas rapportés d'infections à CMV (qui peuvent se présenter comme des ulcères cutanés) et des cas de molluscum contagiosum sous inhibiteurs du TNF α , mais les taux réels sont inconnus (126).

Infections bactériennes : Selon les études, les infections de type dermo-hypodermite bactérienne non nécrosante, furoncle et formation d'abcès se produisent chez moins de 0,1% à 7% des patients sous anti-TNF α (126,143). Le taux d'infection bactérienne avec des organismes typiques (*Streptococcus* et *Staphylococcus*) est augmenté avec les inhibiteurs du TNF α , mais les chiffres exacts ne sont pas connus. Des cas de folliculites récidivantes à *Staphylococcus Aureus* sont également décrits (150) notamment des folliculites des plis inguinaux et axillaires (110). Des cas d'infections

cutanées granulomateuses à mycobactéries non tuberculeuses sont aussi rapportés chez des patients recevant des anti-TNF α (144,151).

Infections fongiques : Des infections fongiques cutanées ont été trouvées chez environ 1% des patients dans le registre allemand (143), chez 2% des patients (111) et chez 6,9% des patients (110) dans d'autres études prospectives. Des cas de mycose cutanée et onychomycose à *Trichophyton* sont rapportés ainsi que des cas de candidose (110). Dans une revue systématique de la littérature s'étant intéressée aux infections fongiques rapportées chez des malades traités par anti-TNF α (111), les auteurs rapportent des infections muqueuses et cutanées extensives : candidoses, dermatophyties, pityriasis versicolor... Les taux réels des infections fongiques cutanées sous anti-TNF α sont inconnus.

-Délai de survenue

Les anti-TNF α sont associés à un risque accru d'infections au cours de la PR par rapport aux traitements conventionnels de la maladie (139,142), surtout au cours des 6 premiers mois de traitement (152). Dans une étude rétrospective sur 2393 patients atteints de PR sous anti-TNF α comparés à 2933 patients sous MTX, le risque d'infection bactérienne grave semblait plus élevé dans les 6 mois suivant l'initiation de l'anti-TNF α (HR 4.2 ; IC95% : 2.0-8.8) (153). De même, dans une autre étude rétrospective, le risque des infections graves sous traitement était significativement augmenté dans les 90 premiers jours (154). Cependant, la plupart des données publiées ne se centrent pas uniquement sur les infections cutanées.

III.1.2.4 Nature, durée et dose de biothérapie

-Nature des biothérapies

La littérature manque de données comparant les risques infectieux entre les trois anti-TNF α et aucune étude randomisée n'a été réalisée. La seule étude prospective sur les infections graves n'a pas montré de différence statistiquement significative de l'incidence des infections entre les 3 anti-TNF α (67,68). La plupart des études montrent des taux d'infections similaires parmi les différents inhibiteurs

du TNF α (126,142,143) mais il pourrait exister un risque d'infection supérieur chez les patients traités par Infliximab (145,155).

-Durée de la biothérapie

Une plus longue durée de traitement serait associée à une diminution du risque d'infection grave (134,145,153,156). Une méta-analyse regroupant 18 études randomisées concernant 8808 patients atteints de PR retrouvait que le risque d'infection sous anti-TNF α diminuait parallèlement à l'augmentation de la durée des études ($p=0.035$) (134). Pour les infections bactériennes, l'évolution du taux en fonction de la durée d'exposition au traitement anti-TNF α a été évaluée dans une étude de cohorte (154) montrant que le taux de ces infections n'augmentait pas avec la durée d'exposition au traitement.

-Dose de biothérapie

Dans la littérature, on retrouve peu de données sur le risque infectieux dose-dépendant. Dans une étude randomisée contrôlée chez 1084 patients atteints de PR comparant l'administration de MTX associé à 3mg/kg d'Infliximab, 10mg/kg d'Infliximab ou un placebo, le risque relatif de développer une infection grave était de 1 dans le groupe traité par Infliximab 3mg/kg et de 3.1 ($p=0.013$) dans le groupe Infliximab 10mg/kg à la 22^{ème} semaine (157). Une méta-analyse regroupant 18 études randomisées concernant 8808 patients atteints de PR a étudié le risque d'infection grave en fonction de la dose d'anti-TNF α (134) : un traitement aux doses recommandées n'était pas associé à un sur-risque d'infection grave contrairement aux sujets recevant de hautes doses d'anti-TNF α (dose recommandée : IFX 3 mg/kg/8 sem, ADA 40 mg/2 sem, ETA 25 mg 2 fois/sem; haute dose = IFX > 3 mg/kg/8 sem, ADA > 40 mg/2 sem, ETA > 25 mg 2 fois/sem). Les résultats des diverses études sont contradictoires mais le risque infectieux pourrait être dose dépendant (127).

III.1.3 Effets paradoxaux cutanés des anti-TNF α

On désigne, sous le terme de manifestations secondaires paradoxales, l'apparition de dermatoses habituellement traitées ou améliorées par les anti-TNF α , comme l'apparition d'éruptions psoriasiformes.

III.1.3.1 Psoriasis et éruptions psoriasiformes

Les psoriasis paradoxaux induits par les anti-TNF α , le plus souvent chez des patients sans antécédents cutanés, sont maintenant bien décrits (111,158,159). Il peut s'agir de véritables psoriasis ou d'éruptions « psoriasis-like » d'où le terme souvent utilisé d'éruptions psoriasiformes et concerner le développement de lésions *de novo* ou l'exacerbation d'un psoriasis ancien (159,160). Selon les études, les délais d'apparition sont très variables, de quelques jours à 7 ans (délais moyens de 4,1 à 33 mois) (150,159,161,162). Des cas ont été rapportés après l'arrêt de l'anti-TNF α (158).

Deux revues récentes de la littérature montrent qu'il s'agit le plus souvent de femmes (70 %) atteintes de RI (PR dans 50 % des cas) et les 3 anti-TNF α sont impliqués (158,159). Chez les patients atteints de PR, le risque de développer des lésions de psoriasis serait quatre fois plus important sous Adalimumab que sous Etanercept (IRR 4,6 ; IC95% : 1,7-12,1) et trois fois plus important sous Adalimumab que sous Infliximab (IRR 3,5 ; IC95% : 1,3-9,3) (163). Le risque de développer un psoriasis *de novo* serait plus important avec les anticorps bloquant le TNF α (Infliximab, Adalimumab), tandis que le risque d'exacerber un psoriasis ancien serait plus important avec les récepteurs solubles (Etanercept) (164).

La présentation clinique est variable : psoriasis pustuleux avec une prédominance des atteintes pustuleuses palmoplantaires dans 52 % des cas / psoriasis vulgaire en plaque, particulier par l'atteinte de zones inhabituelles comme le périnée et les plis inguinaux dans 49 % des cas / et psoriasis en gouttes plus rarement (environ 10%) (160). Des atteintes unguéales sont également possibles et les patients ayant des antécédents de psoriasis développent souvent un psoriasis de morphologie et de localisation différentes (159,160). Alors que dans la population générale le psoriasis en plaque est la

forme la plus fréquente de la maladie (>80% cas), les psoriasis survenant sous anti-TNF α sont de type pustuleux et les localisations les plus fréquentes sont une atteinte palmoplantaire (161). Une survenue *de novo* des manifestations cutanées, en l'absence d'antécédent de psoriasis, est observée dans la majorité des cas (159).

L'absence d'amélioration et la récurrence sont possibles en cas de relais par un autre anti-TNF α : il s'agit d'un effet de classe. En effet, l'apparition de ces dermatoses psoriasiformes semble être un effet dépendant d'une classe médicamenteuse, plutôt que lié à une molécule donnée. Dans plusieurs cas, les malades ont présenté des lésions psoriasiformes sous au moins deux anti-TNF α différents (160,164,165). Une des hypothèses physiopathologiques serait la modification de la balance INF α /TNF α chez les patients génétiquement prédisposés traités par anti-TNF α , responsable d'une expression augmentée d'INF α au niveau cutané (126,160).

III.1.3.2 Dermatoses granulomateuses

Plusieurs cas d'amélioration de sarcoïdose sous anti-TNF α ont été rapportés, en particulier lors d'atteintes cutanées ou articulaires, mais également viscérales (160). De façon paradoxale, des sarcoïdose survenant chez des patient atteints de PR ou de SPA traités essentiellement par Etanercept mais aussi par Infliximab ou Adalimumab ont été rapportés (160,166). Des granulomes annulaires apparus sous anti-TNF α dont une série de 9 patients (160,167,168) et des dermatites interstitielles granulomateuses sont également rapportés (160,169). L'efficacité des anti-TNF α dans ces pathologies est incertaine.

III.1.3.3 Nodules rhumatoïdes

Les nodules rhumatoïdes sont présents chez environ 25% des patients atteints de PR. Une apparition accélérée de nodules rhumatoïdes a été rapportée chez les patients traités par anti-TNF α , en dépit d'une amélioration ou d'une rémission contemporaine de leur rhumatisme. Cela a été décrit sous Etanercept, Infliximab et Adalimumab (160).

III.1.4 Dermatoses auto-immunes

Une analyse de la littérature entre janvier 1990 et mai 2008 a permis d'identifier 379 cas de maladies auto-immunes secondaires à un traitement par anti-TNF α (166). Parmi les dermatoses auto-immunes, le lupus induit par les anti-TNF α (170) et les vascularites médicamenteuses (166,170) sont les plus fréquentes. On peut observer, lors du traitement par anti-TNF α , l'apparition d'auto-anticorps, essentiellement des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-ADN natifs, de type IgM le plus souvent. Ce phénomène est avant tout biologique et les manifestations cutanées restent très rares (87,166).

III.1.4.1 Lupus cutané et syndrome pseudo-lupique

De rares cas de lupus cutanés et de syndromes pseudo-lupiques ont été décrits sous anti-TNF α avec une incidence inférieure à 1% des patients traités (126,150). L'apparition de manifestations potentiellement lupiques (érythème en zone exposée, engelures, rash malaire, éruption discoïde...) ont été décrites et peuvent survenir avec un délai moyen de traitement de 16 mois (171). Toutes les formes cliniques habituelles de la maladie sont rapportées : lupus systémique, subaigu et discoïde. Dans deux revues récentes de la littérature, Ramos-Casals et al. ont recensé 105 cas de syndromes lupiques constatés sous biothérapie (166,170). Les manifestations les plus fréquemment observées étaient cutanées dans 89% des cas (170) ; 90% de ces cas concernait des patients atteints d'un RI et plus de 80% de ces patients avaient une PR (166), pouvant laisser supposer une association possible entre les RI et un lupus infraclinique préexistant au traitement. L'imputabilité de la biothérapie reste difficile à établir sur des terrains favorisant le développement de maladies auto-immunes.

III.1.4.2 Vascularites

Les anti-TNF α ont parfois été utilisés avec succès pour traiter des vascularites systémiques réfractaires aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs, comme la granulomatose de Wegener, la maladie de Churg et Strauss, la maladie de Takayasu, les vascularites associées à la PR, le syndrome de Kawasaki ou la maladie de Behçet (160).

Cent dix-huit cas de vascularite cutanée survenant sous anti-TNF α ont été publiés dans une grande série en 2008 ; le purpura cutané était la présentation clinique la plus fréquente (166). Il s'agissait principalement de femmes (81%) âgées en moyenne de 51 ans. Le délai moyen d'apparition de la vascularite après initiation de l'anti-TNF α était de 38 semaines (9,5 mois \pm 2,3). L'atteinte cutanée était une caractéristique dominante retrouvée chez 87 % des patients, décrite comme un purpura (57 % des patients), des lésions ulcérées (9 %), des nodules localisés ou diffus (9 %), une vascularite digitale (6 %) ou un exanthème maculopapuleux (5 %) (170). La pathologie initialement traitée par anti-TNF α était de façon prédominante une PR (84 %). Cependant, la PR est connue pour être associée ou évoluer vers une vascularite (manifestation extra-articulaire connue de la PR), ce qui affecte ces données (126,166). Parmi ces 118 cas de vascularite, 10 cas étaient déjà survenus antérieurement au traitement, mais presque tous les cas se sont résolus à l'arrêt de l'anti-TNF α et les trois quarts présentaient un test de réadministration positif avec une rechute de la vascularite, ce qui suggère une responsabilité de ces biothérapies dans le développement de vascularites cutanées. L'atteinte cutanée représente la plupart des cas de vascularite décrits après traitement par anti-TNF α (87). Les délais de survenue sont variables, pouvant aller jusqu'à plusieurs années (>5ans) (110).

III.1.5 Autres manifestations cutanées

III.1.5.1 Réactions aux sites d'injection et réactions aux perfusions

Les réactions au point d'injection pour l'Etanercept et l'Adalimumab (\approx 10% des patients) et les réactions d'hypersensibilité immédiate lors des perfusions d'Infliximab (\approx 5% des patients) ont été décrites dès le développement de ces molécules (155). Des réactions d'hypersensibilité retardée aux perfusions d'Infliximab, liées à la formation d'anticorps dirigés contre la molécule, ont ensuite été rapportées.

Dans une méta-analyse d'essais contrôlés et randomisés sur l'efficacité et la tolérance des 3 anti-TNF α dans le traitement de la PR (155), les patients recevant l'Etanercept étaient plus susceptibles de présenter des réactions au site d'injection (érythème, prurit, douleur ou œdème) que les patients recevant l'Adalimumab (126,155). Elles surviennent habituellement dans le premier mois de traitement et diminuent avec le temps (87).

Les réactions systémiques sont observées essentiellement lors du traitement par Infliximab (155). Les réactions d'hypersensibilité immédiate, survenant pendant ou dans les 2 h suivant la perfusion, se manifestent par : urticaire, rash érythémateux, fièvre, frissons, dyspnée et/ou, plus rarement, bronchospasme, œdème laryngé, œdème pharyngé et hypotension, les signes les plus fréquents étant prurit, urticaire et flush (126). Elles sont essentiellement observées au début du traitement lors des 3 à 4 premières perfusions, mais peuvent aussi survenir plus tardivement. D'autre part, les réactions d'hypersensibilité retardée, rares (1 à 2.5%), de type maladie sérique, se produisent entre 1 et 14 jours après la perfusion et se manifestent par : éruption cutanée, prurit, urticaire, œdème des mains et du visage, fièvre, céphalées, myalgies, polyarthralgies, odynophagie et/ou dysphagie (126).

III.1.5.2 Eczémas et dermatoses eczématiformes

Des cas d'eczéma et de dermatite atopique sont également décrits (110,111,150). Dans deux études prospectives totalisant 424 patients recevant un anti-TNF α pour une PR, 27 cas de dermatoses eczématiformes ont été observés (110,111). Les aspects cliniques sont variables : dyshidrose, eczéma nummulaire, lésions papuleuses et prennent parfois un aspect non spécifique. Chez certains patients, la distribution des lésions est celle de la dermatite atopique. Dans leur étude, Flendrie et al. ont rapporté 20 cas d'eczéma (16% des patients) principalement de type dyshidrosique (5 cas), de contact (4 cas) et non spécifique (8 cas) (110). Les traitements par anti-TNF α , en diminuant les réponses immunitaires T_H1, peuvent induire un déplacement de l'équilibre T_H1/T_H2 vers une réponse immunitaire dominante T_H2 qui pourrait favoriser une augmentation de la susceptibilité aux maladies atopiques comme l'eczéma.

III.1.5.3 Toxidermies

Elles surviennent fréquemment dans les premiers mois de traitement (pendant les 5 premiers mois), sous forme d'exanthème maculopapuleux, d'éruption urticarienne ou eczématiforme (110). De rares cas de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés sous Etanercept, Adalimumab et Infliximab (126). Leur incidence exacte n'est pas connue.

III.1.5.4 Autres

D'autres manifestations dermatologiques sont rapportées de façon ponctuelle comme des cas de dermatomyosite ou d'érythème noueux (110), des cas d'exacerbation de dermite séborrhéique, une sécheresse cutanée et des cas de prurit *sine materia* (150). Une série de 9 cas de pelade sous anti-TNF α a été publiée en 2011 (172). La littérature met en évidence d'autres effets secondaires cutanéomuqueux imputés à ces biothérapies, principalement sous forme d'observations isolées : des cas d'alopécie, de granulome annulaire (168), de dermatite granulomateuse interstitielle (169), et de lichen plan (173).

III.2 Les autres biothérapies

III.2.1 Infections cutanées

III.2.1.1 Rôle du LB dans les défenses anti-infectieuses

Les LB, *via* la synthèse d'Ig, jouent un rôle primordial dans les défenses vis-à-vis des bactéries extracellulaires. Ceci est parfaitement illustré par les déficits immunitaires : les déficits T sont associés à des infections par des agents intracellulaires (bactéries, parasites ou virus), alors que les déficits B sont caractérisés par une sensibilité aux infections à pyogènes (96).

Le traitement par le Rituximab entraîne une déplétion en cellules B matures, mais n'affecte pas les cellules souches ou les immatures, ce qui entraîne un appauvrissement transitoire de la population de cellules B CD20+. La déplétion lymphocytaire B entraînée par les anti-CD20 a fait redouter un risque infectieux qui pour l'instant n'est pas réellement confirmé.

III.2.1.2 Rôle de la voie de costimulation B7-CD28 dans l'immunité anti-infectieuse

L'Abatacept est un modulateur sélectif de costimulation qui inhibe l'activation des LT en se liant aux molécules costimulatrices CD80/CD86 présentes sur les CPA. Il diminue la prolifération des LT et inhibe la production de TNF α , d'IFN γ , et d'IL-2 (142). L'Abatacept est alors susceptible d'inhiber la

réponse cellulaire T anti-infectieuse. Différents modèles d'infections ont démontré l'importance de cette voie de costimulation dans l'immunité antivirale, notamment vis-à-vis des infections à HSV (174). La voie de costimulation B7-CD28 joue aussi un rôle important dans l'immunité antiparasitaire, antifongique et antibactérienne, vis-à-vis de certains agents intracellulaires (174).

III.2.1.3 Rôle de l'IL-6 dans les défenses anti-infectieuses

L'**IL-6** exerce un rôle activateur sur les macrophages et les polynucléaires et a une fonction essentielle dans l'expression des molécules d'adhésion, le profil de chimiokines secrétées et la production d'anticorps. De ce fait, elle est impliquée dans les défenses anti-infectieuses. L'inhibition de l'**IL-6** par le Tocilizumab est donc susceptible d'interférer dans la défense anti-bactérienne et de favoriser la survenue ou la réactivation de pathologies infectieuses (88).

III.2.1.4 Les données de la littérature

Abatacept: Il existe très peu d'articles publiés sur le risque infectieux cutané propre lié au traitement par Abatacept. Il semble qu'il y ait avec cette biothérapie, une légère augmentation du risque d'infections sévères globales, comme avec tout autre immunosuppresseur (2.9% d'infections sévères sous Abatacept *versus* 1.9% sous placebo) (175).

Pour les infections bactériennes associées à l'utilisation de l'Abatacept, les données des essais contrôlés randomisés montrent une incidence numériquement mais rarement statistiquement accrue d'infections bactériennes graves et non graves (142,176). Les dermo-hypodermes bactériennes non nécrosantes font parties des infections graves les plus communes (177-179).

Dans un essai contrôlé randomisé multicentrique sur l'Abatacept dans le traitement de l'AJI, un cas de varicelle, des cas d'érysipèle et des cas de zona ont été décrits sous traitement mais sans différence significative avec le groupe placebo (180). La fréquence des infections à HSV s'est avérée augmentée dans les 5 principales études contrôlées du programme de développement clinique de l'Abatacept dans la PR (2% sous Abatacept contre 1% sous placebo) (174). Le risque d'infections graves ne semble pas augmenter avec le temps (177).

Tocilizumab : Un essai contrôlé randomisé a montré que les infections cutanées et sous cutanées étaient rapportées plus fréquemment sous Tocilizumab (4,1%) que sous MTX (0,7%) (181). Une revue de la littérature de 2010 retrouvait une augmentation des infections cutanées et des tissus mous, avec un risque accru d'infections bactériennes cutanées à Gram positif (76). Dans une autre étude, l'incidence des infections herpétiques était similaire sous Tocilizumab et MTX (1,7% *versus* 1,4%) et aucune infection fongique n'était signalée sous Tocilizumab (76). Les données issues des études cliniques contrôlées et des phases d'extension ont montré qu'à long terme, le taux d'infections graves observées sous Tocilizumab était de 3,9 événements pour 100 patients-années. Les infections graves cutanées rapportées étaient les suivantes : dermo-hypodermite bactérienne non nécrosante et zona (182). Une revue de la littérature évaluant le Tocilizumab en monothérapie ou en association avec un autre traitement de fond en comparaison à un groupe contrôle montrait un taux de dermo-hypodermite bactérienne non nécrosante supérieur dans le groupe tocilizumab+traitement de fond (8 cas) par rapport au groupe Tocilizumab seul (2 cas) et par rapport au groupe contrôle (1 cas) (179).

Rituximab : Peu d'études existent actuellement sur le risque infectieux cutané du Rituximab. Les études conduites dans la population traitée par Rituximab pour lymphome ont montré que l'on n'observe pas d'augmentation de l'incidence des infections (183). Les infections sévères semblent légèrement augmentées par rapport à un traitement de fond classique (184,185) et lors de retraitements au long cours, une diminution progressive du taux des Ig est fréquente et semble associée à la survenue de ce type d'infections (184,185). Il existe peu de cas rapportés d'infections graves chez les patients traités par anti-CD20 pour une PR (185) et deux méta-analyses récentes ne montrent pas de sur-risque infectieux (178,186). Même chez les patients traités pour hémopathie, les infections cutanées graves sous Rituximab sont exceptionnelles, et l'atteinte cutanée est souvent satellite d'une atteinte viscérale : localisation cutanée d'une aspergillose pulmonaire (187), varicelle avec atteinte viscérale (188), et fusariose avec dermo-hypodermite bactérienne non nécrosante du pied et abcès intramusculaires (189). En 2007, des cas d'infections virales graves ont été rapportés chez des patients traités pour lymphome dont 9,4% étaient dues au VZV (190). Il n'y a pas, à notre connaissance, d'infection cutanée grave rapportée sous Rituximab dans les pathologies non néoplasiques hormis un

cas de dermo-hypodermite bactérienne nécrosante décrit chez un patient PR dans une étude de phase III (142). La totalité des données disponibles à ce jour n'indiquent pas d'augmentation du risque global d'infections bactériennes bénignes ou graves lors de l'utilisation du Rituximab par rapport aux groupes contrôles dans la PR. Cependant, il n'y a pas suffisamment de données à long terme pour permettre d'affirmer ce résultat. Par ailleurs le rôle propre du Rituximab dans la facilitation d'infections virales reste hypothétique.

III.2.2 Réactions aux perfusions

Les réactions d'hypersensibilité immédiate suite aux perfusions de **Rituximab** sont les plus fréquents des effets secondaires cutanés constatés dans les études. Les réactions aux perfusions sont notées dans 30 à 40% des cas (184,185). Ces réactions surviennent le plus souvent en cours de perfusion, au cours de la première perfusion ou dans les 24h suivant la perfusion (67). Les symptômes évocateurs d'une réaction aiguë à la perfusion comprennent : prurit, fièvre, rash urticarien, frissons, œdème de Quincke, toux et bronchospasme. De plus rares cas d'hypersensibilité retardée ont également été rapportés sous ce traitement, à type de maladie sérique.

Des cas de réaction aux perfusions sont également décrits sous traitement par **Abatacept** (180) et sont plus fréquents que chez les patients sous placebo dans les études de phase III (67). Ces réactions sont moins fréquentes avec l'Abatacept qu'avec l'Infliximab (180) et surviennent dans 7,1 à 24,8% des cas (177). D'autres événements potentiellement associés à l'hypersensibilité médicamenteuse, comme l'urticaire, surviennent chez moins de 0,9% des patients traités avec l'Abatacept, généralement dans les 24 heures suivant la perfusion (176). Aucune réaction retardée à type de maladie sérique n'a été rapportée à ce jour ; ceci est probablement lié au fait que l'Abatacept, protéine de fusion entièrement humaine, est peu immunogène (174).

Des réactions d'hypersensibilité aux perfusions de **Tocilizumab** (survenant pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion avec réactions cutanées) ont été notées chez 6,9 % des patients sous Tocilizumab *versus* 5,1% des patients sous placebo, comprenant entre autres rash et urticaire (182).

Les réactions d'hypersensibilité ont été associées à la détection d'anticorps anti-Tocilizumab dans la majorité des cas (182). Dans une étude publiée en 2010, les réactions aux perfusions étaient survenues chez 5,6% des patients dans le groupe Tocilizumab et 1,8% dans le groupe MTX ($p = 0,0158$). La majorité des réactions se produisent durant les 2 premières perfusions (76,181).

III.2.3 Cancers cutanés

III.2.3.1 Rôle des LB dans la cancérogenèse

L'immunité humorale anti-tumorale est globalement peu efficace et son rôle reste controversé. Il existe potentiellement des anticorps avec une activité anti-tumorale, en particulier ceux dirigés contre des facteurs de croissance ou des facteurs d'angiogenèse. Cependant, différents arguments suggèrent que le dépôt tissulaire d'anticorps anti-tumoraux serait responsable d'une inflammation chronique favorisant la progression de la tumeur et sa dissémination métastatique possiblement par induction d'une néoangiogenèse (96).

III.2.3.2 Rôle de l'IL-6 dans la cancérogenèse

Des études montrent globalement un effet protumoral de l'**IL-6** qui facilite la survie (inhibition de l'apoptose) et la prolifération des cellules cancéreuses ainsi que la migration métastatique par une stimulation de l'adhésion cellulaire et de l'angiogenèse. Son effet sur la réponse immunitaire antitumorale est plus controversé. Elle est considérée comme un facteur protumoral dans les syndromes lymphoprolifératifs et dans certains cancers solides dont le mélanome (88). En effet, parmi les rares données controversées, il faut citer le mélanome car, *in vitro*, sur des lignées cellulaires, l'**IL-6** peut exercer un effet inhibiteur sur la tumeur alors que cette cytokine augmente le risque de métastase de mélanome sur les modèles murins. Chez l'homme, les taux de l'**IL-6** sont plus élevés dans les mélanomes métastasés et sont corrélés à la prolifération de la tumeur (88,191,192).

III.2.3.3 Les données de la littérature

Le lien entre **Rituximab** et cancers cutanés n'est pas démontré et on retrouve dans la littérature seulement trois cas de progression rapide de CE (193), l'aggravation d'un carcinome de Merkel (194)

et d'un Kaposi (195). L'importante expérience d'utilisation du Rituximab dans les lymphomes n'a pas fait apparaître de sur-risque de tumeur solide. De même, les données de pharmacovigilance dans la PR, même si elles sont encore limitées, n'ont pas non plus montré d'augmentation inattendue du nombre de tumeurs solides (96). Parmi les 1053 patients PR traités dans les études cliniques et suivis en ouvert correspondant à 2 438 patients/année dont certains ont été traités par 7 cycles de Rituximab, il n'y a eu que 36 affections malignes (chez 32 patients). Les cancers les plus fréquents étaient cutanés (non métastasés). L'incidence de ces cancers sous Rituximab était de 1,6/100 patients-année, ce qui est comparable à l'incidence dans la population générale appariée par sexe et par âge (96). Les essais cliniques randomisés sur le Rituximab dans la PR n'ont pas rapportés d'augmentation des mélanomes ni des carcinomes cutanés mais le recul était faible (125).

Plusieurs essais cliniques ont montré que les taux de cancers cutanés étaient similaires entre les patients traités par **Abatacept** et par ceux traités par placebo (67,196) : 0,8% de carcinomes dans le groupe Abatacept contre 0,6% dans le groupe placebo et 0 mélanome contre 1 (0,1%) respectivement (196). Dans les essais cliniques randomisés, seulement un cas de mélanome a été identifié chez un patient sous MTX au long cours (125). Deux essais cliniques randomisés sur l'Abatacept ont signalé des cas de carcinomes cutanés (197,198) : les CBC et CE ont été identifiés comme les tumeurs malignes solides les plus courantes mais les données spécifiques concernant les taux de carcinomes cutanés n'ont pas été présentées (198). Une revue de la littérature évaluant l'Abatacept a montré des cas de CBC et de CE : les taux de CBC dans les groupes traités par Abatacept seul et Abatacept+traitement de fond (0,2 à 3,6%) étaient plus importants que dans le groupe contrôle (0,0 à 0,9%) et trois cas de CE ont été observés dans le groupe Abatacept+traitement de fond par rapport à un seul cas dans le groupe contrôle (179).

Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer précisément le risque de cancers lié au **Tocilizumab** (182). Il a été observé un nombre extrêmement limité de carcinomes cutanés avec une prévalence comparable à celle observée dans les groupes contrôles. Le risque d'apparition de cancers cutanés non mélaniques ne se modifie pas avec la durée d'exposition à la molécule sur une durée de 42

mois. Mais dans les études, les effectifs limités et un recul relativement court ne permettent pas d'apprécier le risque d'évènements "tardifs" qui pourraient apparaître après une longue période d'exposition.

III.2.4 Maladies auto-immunes

Des vascularites médicamenteuses ont été rapportées sous **Rituximab** (199).

Des cas de psoriasis ont été décrits sous traitement par **Abatacept** (177,179). Une revue de la littérature publiée en 2010 rapporte la survenue d'évènements auto-immuns chez 1,4% des 1955 patients/année recevant de l'**Abatacept** contre 0,8% des 989 du groupe placebo. Le psoriasis et les vascularites étaient les évènements auto-immuns les plus courants chez les patients recevant l'**Abatacept** (survenant chez 0,5% et 0,3% des patients respectivement contre 0% et 0,2% chez ceux recevant le placebo) (176). Parmi les patients sous **Abatacept**, 1 cas de syndrome lupique et 1 cas de lupus modéré ont été décrits (176). L'incidence de ces manifestations n'augmenterait pas avec le temps d'exposition à la molécule (176).

III.2.5 Autres manifestations cutanées

Un cas de Stevens Johnson a été rapporté dans la littérature sous **Rituximab** (200).

Une revue de la littérature évaluant le **Tocilizumab** a montré un taux de manifestations cutanées (incluant rash, eczéma, prurit) supérieur sous **Tocilizumab** +traitement de fond (285 cas, 15,3 à 26%) par rapport au groupe contrôle (116 cas, 3.1 à 14.4%) et par rapport au groupe **Tocilizumab** seul (90cas, 2.8 à 6.6%) (179).

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

ARTICLE SOUMIS AUX ANNALES DE DERMATOLOGIE ET DE VENEREOLOGIE

Cette thèse a fait l'objet d'un article écrit et en cours de soumission dans la revue Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Ce travail incluant des données rétrospectives et transversales concernant 102 patients pris en charge en Rhumatologie trouve son originalité dans la diversité des biothérapies administrées dans la polyarthrite rhumatoïde avec des nouvelles molécules comme le Tocilizumab (Roactemra®), l'Abatacept (Orencia®) ou le Rituximab (Mabthera®). Le recueil des données a été facilité par une étroite collaboration avec l'équipe d'hôpital de jour de rhumatologie dont l'accueil, au sein une équipe très compréhensible, a été très chaleureux.

Etude transversale observationnelle des manifestations cutanées survenues sous biothérapies dans une cohorte de 102 patients suivis en hôpital de jour de Rhumatologie au CHU de Grenoble.

RESUME

Introduction : Les anti-TNF α sont très utilisés pour le traitement de maladies auto-immunes, en particulier en rhumatologie et leurs effets indésirables cutanés sont maintenant mieux connus grâce à leur utilisation croissante. Par contre de nouvelles biothérapies, dont les effets secondaires cutanés restent à définir, se sont développées dans la polyarthrite rhumatoïde.

Matériel et méthode : Cent deux patients suivis et traités par biothérapies en Rhumatologie ont été inclus dans une étude originale, rétrospective et de prévalence, monocentrique et ont bénéficié d'un interrogatoire et d'un examen dermatologique complet. Un recueil de toutes les manifestations cutanées a été réalisé.

Résultats : Plus de la moitié des patients n'avaient pas de suivi dermatologique régulier malgré les recommandations orales des rhumatologues sur sa nécessité. La prévalence des cancers cutanés était de 4,9%. Les facteurs de risque mis en évidence sont en accord avec ceux publiés : l'âge élevé et le phototype clair. Le nombre de biothérapies reçues et la durée totale du traitement ne semblent pas intervenir dans notre étude. La possibilité d'un sur-risque de carcinomes cutanés n'est pas évaluable avec les nouveaux immunomodulateurs en raison de notre effectif restreint. Nous avons mis en évidence un nombre important d'infections cutanées, notamment à herpès virus, sous biothérapie. La majorité de ces infections sont survenues de manière significative chez des patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde ($p=0,04$) sous Infliximab ($p=0,04$) et traités par méthotrexate depuis longtemps ($p=0,02$). Le Tocilizumab pourrait également être associé à la survenue d'infections cutanées.

Conclusion : Cette étude confirme l'importance de l'éducation et du suivi dermatologique des patients traités par biothérapies, en particulier avec le développement de nouveaux immunomodulateurs dont les effets secondaires cutanés sont encore mal connus.

Introduction

L'utilisation croissante des trois principaux anti-TNF α actuellement disponibles en France (Infliximab-Rémicade®, Adalimumab-Humira® et Etanercept-Enbrel®) a permis de mieux connaître leurs effets secondaires cutanés surtout à court terme, leurs effets à long terme restant encore à définir [1–5]. Ils sont également responsables de manifestations cutanées paradoxales, actuellement bien documentées [6]. Ces inhibiteurs du TNF α ont bouleversé la prise en charge thérapeutique des rhumatismes inflammatoires chroniques. Cependant, en raison entre autres, d'échappement thérapeutique, de nouvelles biothérapies se sont développées dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR), dont les cibles restent les cytokines pro-inflammatoires et notamment l'interleukine 6 (Tocilizumab-Roactemra®), mais aussi des cellules telles que les lymphocytes B (Rituximab-Mabthera®) et les lymphocytes T (Abatacept-Orencia®). Peu d'études existent sur les effets secondaires cutanés, notamment carcinologiques de ces nouvelles biothérapies. Le but de notre étude était d'analyser les manifestations cutanées chez les patients recevant une biothérapie pour un rhumatisme inflammatoire chronique et de rechercher les facteurs de risque associés afin de mieux sensibiliser nos confrères rhumatologues et les patients à ce problème.

Matériel et méthode

Cette étude transversale a inclus 102 patients recevant des anti-TNF α (Etanercept, Infliximab ou Adalimumab) ou une nouvelle biothérapie (Rituximab, Abatacept ou Tocilizumab) vus en hôpital de jour de Rhumatologie du CHU de Grenoble entre le 24 décembre 2010 et le 4 mai 2011. Tous les patients présentaient une pathologie inflammatoire rhumatismale justifiant d'un traitement par biothérapie intraveineuse ou sous-cutanée et avaient déjà reçu au moins deux perfusions ou une autre biothérapie antérieurement. Les données ont été collectées à l'aide d'une fiche de consultation standardisée (Annexe 1) relevant les caractéristiques cliniques et démographiques notamment le phototype (de I à VI, selon la classification de Fitzpatrick) et le niveau d'exposition solaire. Ce dernier était classé rétrospectivement en deux catégories : exposition intense et exposition faible à modérée. Le niveau d'exposition était jugé intense s'il existait au moins deux des critères suivants : travail à l'extérieur, exposition fréquente et prolongée au cours des loisirs, utilisation régulière de cabines UV,

voyages en pays chauds plus de trois semaines par an, habitation en zone tropicale ou subtropicale pendant plus de 6 mois. En l'absence de ces critères, le niveau d'exposition était considéré comme faible à modéré. Les habitudes de photoprotection, les antécédents personnels et familiaux, l'existence d'un suivi dermatologique, le type de rhumatisme inflammatoire, l'indication de la biothérapie et son délai d'introduction, la durée d'évolution de la pathologie rhumatismale et les traitements immunomodulateurs associés ainsi que le nom et la durée des biothérapies et traitements immunomodulateurs antérieurs étaient notés. Les données de l'examen clinique dermatologique complet étaient relevées et toutes les lésions suspectes étaient biopsiées et analysées (données transversales). Une prise en charge adaptée était ensuite effectuée. Nous avons aussi collecté les manifestations cutanées survenues sous biothérapie antérieurement à notre étude, le type de biothérapie en cours et la chronologie par rapport à son initiation, la séméiologie de la dermatose, la nécessité d'une consultation dermatologique et son résultat diagnostique, l'existence de données paracliniques d'orientation associées (biologie, biopsie cutanée...) et la prise en charge effectuée (données rétrospectives à partir des dossiers médicaux). Nous avons remis à chaque patient examiné une fiche d'information sur la photoprotection (Annexe 2).

Les analyses statistiques obtenues à partir des données recueillies sous Excel ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.2 (*Statview*) en utilisant des tests non paramétriques (test de Mann Whitney et Kruskal Wallis) en fonction des conditions statistiques. Le seuil de significativité était défini à $p < 0,05$.

Résultats

CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Cent deux patients ont été inclus dans l'étude, 47 hommes (46%) et 55 femmes (54%) (Tableau1). La moyenne d'âge de la population étudiée était de 53,1 ans (19-78). Un patient était de phototype I, 38 de phototype II, 43 de phototype III, 17 de phototype IV, 3 de phototype V et aucun de phototype VI. Le niveau d'exposition solaire était faible à modéré pour 87 patients et intense pour 15 patients. Les loisirs extérieurs fréquents concernaient uniquement 16 patients (15,7%). Plus d'1/3 des patients (38/102) n'utilisaient jamais de photoprotection (chapeau, vêtement ou crème solaire). Quand une

crème solaire était utilisée (45/102 patients), l'indice de protection UV était dans la majorité des cas haut (30 ou 50). Moins de la moitié des patients avait un suivi dermatologique (47 patients /102).

L'indication rhumatologique de la biothérapie est présentée figure 1 ; la majorité des patients (57) était suivie pour une PR. La durée moyenne d'évolution du rhumatisme inflammatoire était de 14,3 ans (2-50). Les biothérapies en cours au moment du recueil sont représentées figure 2. Le nombre moyen de biothérapies administrées était de 2,2 (1-6) et la durée moyenne de traitement par biothérapies était de 56,5 mois (2-136 mois). Les patients suivis pour PR avaient reçu un nombre plus important de biothérapies que les autres ($p=0,002$).

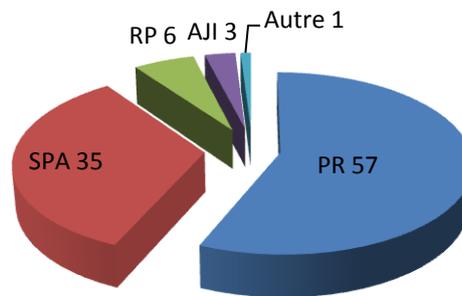


Figure 1 : Population étudiée : Indication de la biothérapie

SPA : spondylarthrite ankylosante, RP : rhumatisme psoriasique, PR : polyarthrite rhumatoïde, AJI : arthrite juvénile idiopathique.

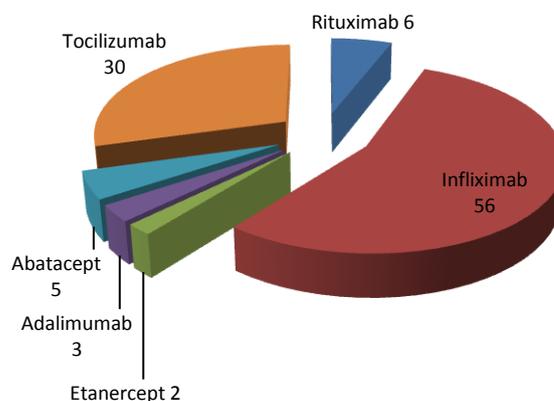


Figure 2 : Population étudiée : Biothérapie en cours lors du recueil / nombre de patients

Les traitements de fond antérieurs et concomitants à la biothérapie sont répertoriés dans le tableau

1. Quinze patients sur 102 n'ont jamais bénéficié de méthotrexate. Les doses cumulées moyennes de méthotrexate et de corticoïdes n'ont pas pu être calculées pour tous les patients.

Caractéristiques cliniques et démographiques	Totalité des patients n=102	Patients avec manifestations dermatologiques n=65
Sexe hommes/femmes	47 (46) / 55 (54)	38 (58) / 27 (42)
Age, en années, moyenne (DS)	53,1 (13,5)	53 (13,5)
Rhumatisme inflammatoire :		
PR	57 (55,9)	44 (67,7)
SPA	35 (34,3)	16 (24,6)
RP	6 (5,9)	3 (4,6)
AJI	3 (2,9)	2 (3,1)
Autre	1 (1)	0 (0)
Durée d'évolution du rhumatisme inflammatoire, en années, moyenne (DS)	14,3 (9,4)	14,1 (8,9)
Nombre de biothérapie reçue, par patient, moyenne (DS)	2,2 (1,3)	2,2 (1,3)
Durée du traitement par biothérapie, par patient, en mois, moyenne (DS)	56,5 (35,3)	58,9 (36)
Traitement ayant précédé les biothérapies :		
Corticoïdes	62 (60,7)	47 (72,3)
Dose cumulée de corticoïdes, en grammes, moyenne (DS)	NE	NE
AINS	102 (100)	65 (100)
Nombre de traitements de fond reçus, par patient, moyenne (DS)	2,6 (2,3)	2,4 (2,2)
Traitement de fond reçus :		
Méthotrexate	87 (85,2)	60 (92,3)
Durée en mois, moyenne (DS)	63,5 (62,9)	74 (67)
Dose cumulée en milligrammes, moyenne (DS)	3986,1 (3746,1)*	3829,5 (4110,3)**
Léflunomide	25 (24,5)	10 (15,3)
Azathioprine	3 (2,9)	0 (0)
Ciclosporine	6 (5,8)	4 (6,1)
Autre traitement immunosuppresseur	0 (0)	0 (0)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques.

Les données sont exprimées en valeur absolue (%).

* : moyenne calculée pour 81 patients uniquement (données manquantes pour 21 patients), ** moyenne calculée pour 59 patients uniquement (données manquantes pour 6 patients). AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, DS : déviation standard, PR : polyarthrite rhumatoïde, RP : rhumatisme psoriasique, SPA : spondylarthrite ankylosante, AJI : arthrite juvénile idiopathique, NE : non évaluable.

Parmi les 102 patients, 64 soit 62,7% avaient consulté au moins une fois un dermatologue depuis l'instauration de la biothérapie. Quarante-sept patients soit 46% avaient un suivi dermatologique régulier (défini par au moins une consultation annuelle pendant plus d'un an).

MANIFESTATIONS CUTANÉES

Soixante-cinq patients sur 102 ont présenté des manifestations cutanées sous biothérapie. Nous avons étudié les effets secondaires cutanés en distinguant ceux survenus antérieurement au recueil (les données rétrospectives recueillies à l'étude des dossiers) et ceux diagnostiqués lors du recueil, à l'examen clinique (étude de prévalence). Les résultats sont présentés figure 3 et 4.

Données rétrospectives

Cent deux manifestations cutanées chez 58 patients/102 ont été relevées, rapportées tableau 2 et figure 3. Parmi ces 102 manifestations cutanées, 54 sont survenues sous Infliximab, 15 sous Etanercept, 15 sous Adalimumab, 15 sous Tocilizumab, 2 sous Abatacept et 1 sous Rituximab.

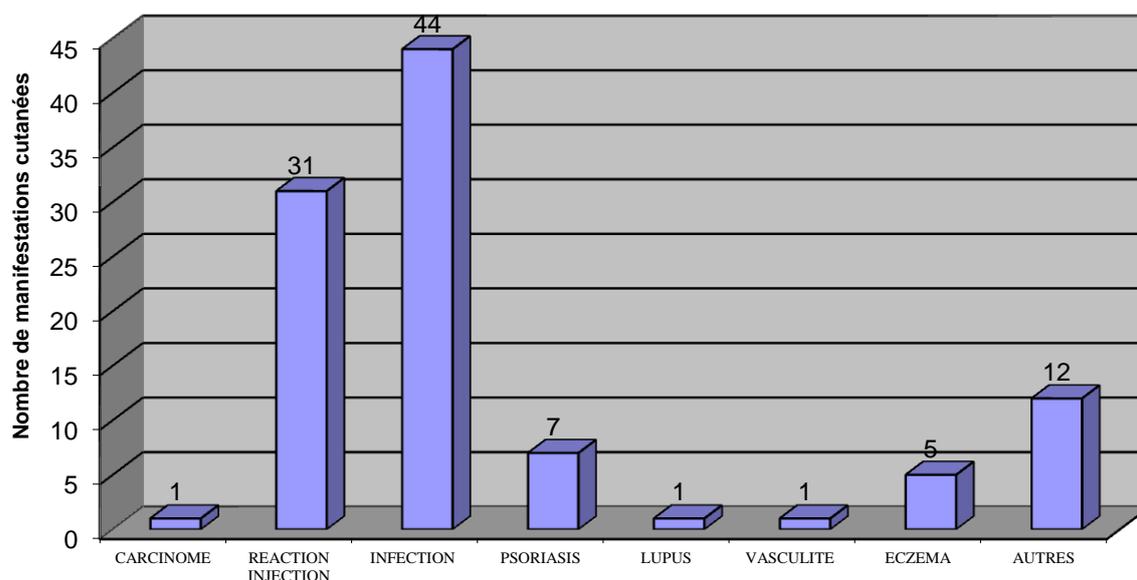


Figure 3 : Les effets secondaires cutanés : données rétrospectives

Les cancers cutanés

Un seul patient atteint d'une SPA, aux antécédents de 2 carcinomes basocellulaires (CBC) avant la mise sous Infliximab, avait développé au cours du traitement par Infliximab, 5 autres CBC du visage et du dos, traités chirurgicalement permettant la poursuite du traitement. Le premier CBC sous traitement a été diagnostiqué après 4 ans de traitement par Infliximab.

Les événements infectieux

De manière rétrospective, l'effet secondaire cutané le plus fréquent était la survenue d'infections (30/102 patients). Quarante-quatre infections cutanées ont été rapportées, comportant 19 infections virales, 14 infections bactériennes et 11 infections fongiques (tableau 2). Aucun patient n'a présenté d'infection cutanée grave nécessitant une hospitalisation.

Nous avons retrouvé un nombre important d'infections cutanées virales à herpès virus sous ces traitements chez 19 patients (HSV et VZV), principalement sous Infliximab.

Folliculites, furonculoses et panaris représentaient les principales infections bactériennes retrouvées.

Parmi les infections fongiques, on notait une prédominance des infections par des levures du genre *Malassezia*, de type dermatite séborrhéique et pityriasis versicolor. Un patient a présenté un cas de folliculite aiguë nécrosante sous Infliximab avec présence de spores à l'histologie, d'évolution favorable sous traitement antifongique.

Les autres effets secondaires cutanés (tableau 2)

-Réactions aux injections

Des réactions aux injections locales ont été notées dans 13 cas et sont survenues fréquemment dans les premiers mois de traitement, sans que nous puissions établir de délai. Elles ont été causées par les deux anti-TNF α utilisés en sous-cutané.

Des réactions générales avec manifestations cutanées suite à la perfusion ont été notées dans 18 cas, principalement sous Infliximab, avec un délai de survenue variable (allant de la 1^{ère} à la 16^{ème}

perfusion) mais apparaissant toujours dans les 24 à 48h après la perfusion. Des cas de réaction générale suite à une injection sous cutanée par Adalimumab ou Etanercept ont également été notés. La plupart des réactions cutanées se sont manifestées par une combinaison de signes cliniques, incluant exanthème, éruption urticarienne et prurit. Deux patients ont bénéficié d'un avis dermatologique qui confirmait la toxidermie ; aucune biopsie n'a été réalisée.

-Eruptions psoriasiformes/pustuloses palmoplantaires

Ces réactions ont concerné 4 patients PR (3 femmes et 1 homme). Les lésions psoriasiformes comprenaient des éléments en gouttes du tronc et des membres, isolés (1 cas) ou associés à une pustulose palmoplantaire (2 cas). La pustulose palmoplantaire était isolée dans 1 cas. Un patient avait développé une pustulose palmoplantaire sous Infliximab puis Etanercept puis Adalimumab. Lors de la réintroduction d'un nouveau traitement par Infliximab, on notait une récurrence de la pustulose palmoplantaire associée à une pustulose du tronc et des membres. Trois des 4 patients avaient bénéficié d'un avis dermatologique au CHU et d'une déclaration à la pharmacovigilance, retenant l'imputabilité du traitement par anti-TNF α . Le délai de survenue entre l'introduction du traitement et le début des manifestations dermatologiques était variable. Les traitements concomitants ne comprenaient pas de molécule potentiellement inductrice de psoriasis. Une survenue *de novo* des manifestations cutanées, en l'absence d'antécédent de psoriasis, était observée dans tous les cas. Le traitement responsable était interrompu chez 2 patients et poursuivi chez les 2 autres patients avec une amélioration dans les deux cas sous traitement local.

-Lupus

Ce diagnostic a été évoqué à la 44^{ème} perfusion d'Infliximab chez une patiente PR de 49 ans devant des lésions papuleuses photo-aggravées évocatrices d'un lupus cutané subaigu. La biopsie cutanée, le bilan biologique auto-immun et l'avis dermatologique confirmaient le diagnostic de lupus médicamenteux clinique et biologique induit par l'Infliximab.

-Vasculite

Un cas de vasculite a été retrouvé, sous Tocilizumab, de survenue tardive, après 57 mois de traitement; le diagnostic a été confirmé par avis dermatologique devant un purpura infiltré des deux membres inférieurs mais sans preuve histologique. Aucun autre signe clinique de vasculite n'était associé au purpura et le bilan auto-immun réalisé était normal. Le traitement n'a pas été interrompu.

-Lésions eczématiformes

Elles ont été notifiées dans cinq cas. Il s'agissait d'un premier épisode de dyshidrose palmaire chez une femme PR de 47 ans sous Tocilizumab depuis 2 mois et de 4 cas d'eczéma sous Infliximab, 3 cas de survenue *de novo* et 1 cas d'exacerbation sous traitement. Les atteintes étaient dans tous les cas modérées. Aucun patient n'a été biopsié et n'a stoppé le traitement par biothérapie pour cette manifestation. L'évolution était favorable sous traitement local.

-Autres manifestations dermatologiques

Elles se répartissaient en :

*Quatre cas d'alopecie diffuse modérée de type effluvium sous traitement, dont 2 sous Infliximab pour SPA ou PR, 1 sous Tocilizumab pour PR et 1 sous Abatacept pour PR.

*Deux cas de prurit *sine materia*, 1 sous Adalimumab et 1 sous Abatacept pour PR, d'évolution favorable malgré la poursuite de la biothérapie.

*Deux cas de xérose sous Infliximab et Tocilizumab pour SPA ou PR chez 2 patients de 48 et 49 ans.

*Deux cas d'acné dont 1 cas sous Infliximab pour SPA chez un homme de 30 ans, ayant nécessité un avis dermatologique et 1 cas sous Tocilizumab 8mg/kg et méthotrexate pour PR chez une patiente de 47 ans, traitée depuis 2 mois, motivant l'arrêt du méthotrexate et la baisse du Tocilizumab à 4mg/kg. L'évolution était alors favorable avec une disparition des lésions.

*Deux cas de rosacée chez 2 patientes de 49 et 47 ans suivies pour PR, sous Infliximab ou Tocilizumab.

Type d'effet cutané	Effets cutanés n (%)	Biothérapie ^a n	Délai de survenue (nombre de perfusion ou injection)		Biopsie n (%)	Avis dermato n (%)
			moyenne	extrêmes		
Carcinome	1 (1)	I 1	28	NA	1 (1)	1 (1)
Réaction aux injections	31 (30,3)					
locale	13 (12,7)	A 5, E 8	NE	NE	0	0
générale	18 (17,6)	I 11, E 1, A 3, T 3	7*	1-16*	0	2 (2)
Infections	44 (43,1)		NE	NE	1 (1)	5 (4,9)
Virale	19 (18,6)					
HSV	16 (15,7)	I 10, E 2, A2, T1, Ab 1			0	1
VZV	2 (1,9)	E 1, R 1			0	0
autre	1 (1)	I 1			0	0
Bactérienne	14 (13,7)					
folliculite	5 (4,9)	I 4, T 1			0	1
furoncle	3 (2,9)	I 1, A 1, T 1			0	1
panaris	5 (4,9)	I 1, A 2, E 1, T 1			0	1
abcès	1 (1)	I 1			0	0
Fongique	11 (10,7)					
candidose	3 (2,9)	I 3			0	0
Malassezia	6 (5,8)	I 4, E 1, T 1			0	0
dermatophytose	1 (1)	I 1			0	0
autre	1 (1)	I 1			0	1
Psoriasis	7 (6,8)	I 4, E 1, A 1, T 1	6**	3-8**	0	3 (3)
Lupus	1 (1)	I 1	44	NA	1 (1)	1 (1)
Vascularite	1 (1)	T 1	57	NA	0	1 (1)
Eczéma	5 (4,9)	I 4, T 1	NE	NE	0	0
Autre	12 (11,7)	I 6, A 1, T4, Ab 1	4***	2-5***	0	1 (1)
Total	102 (100)				3 (2,9)	14 (13,7)

Tableau 2 : Les manifestations cutanées survenues sous biothérapie : données rétrospectives.

^a : Biothérapie en cours lors de la manifestation cutanée : A : Adalimumab, I : Infliximab, E : Etanercept, T : Tocilizumab, R : Rituximab, Ab : Abatacept. NE : non évaluable par manque de données. NA : non applicable. *moyenne et extrêmes calculées sur 7 réactions. **moyenne et extrêmes calculées sur 3 réactions. ***moyenne et extrêmes calculées sur 3 réactions.

Etude transversale (de prévalence)

Les manifestations cutanées observées lors de l'examen clinique des patients sont représentées figure 4.

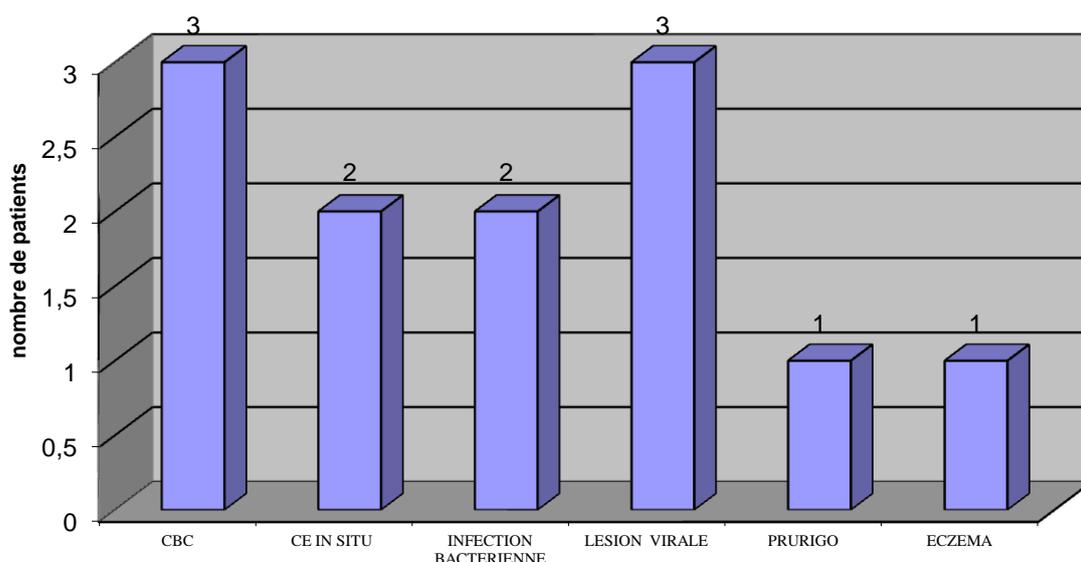


Figure 4 : Les effets secondaires cutanés : données prospectives

CBC : Carcinome basocellulaire, CE : Carcinome épidermoïde.

Les cancers cutanés

A l'examen clinique, 7 patients/102 présentaient des lésions suspectes de carcinomes et ont été biopsiés (âge moyen 65,5 ans). Tous étaient de phototype clair (II ou III). Toutes les lésions se trouvaient sur des zones photoexposées. La durée moyenne de traitement par biothérapie était de 82,4 mois et le nombre moyen de biothérapies administrées était de 2,3. Nous avons diagnostiqué 6 CBC chez 3 patients, 2 carcinomes épidermoïdes (CE) in situ et 2 lésions non carcinomateuses. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau 3.

Patient	Histologie	Sexe/ âge	Phototype	Indication	Biothérapie en cours	Délai de survenue (mois)	Nombre de biothérapie antérieure	Durée de traitement total par biothérapie (mois)	Nombre de lésion
1	CBC	H/75	II	SPA	Infliximab	108	0	108	4
2	CIS	F/72	II	PR	Infliximab	136	0	136	1
3	CBC	F/55	III	PR	Rituximab	6	2	64	1
4	CBC	H/76	II	PR	Adalimumab	8	1	21	1
5	CIS	F/50	II	SPA	Infliximab	60	1	77	1
6	KLS	F/74	II	PR	Abatacept	33	3	119	2
7	Lésion aspécifique	H/57	III	PR	Tocilizumab	6	2	52	1

Tableau 3 : Caractéristiques des patients examinés et biopsiés pour suspicion de cancer cutané

CBC : carcinome basocellulaire, CIS : carcinome épidermoïde in situ, KLS : kératose lichénoïde solitaire

-Le patient 1 présentait 4 lésions suspectes du dos, érosives et télangiectasiques, évocatrices de CBC tatoués. Le niveau d'exposition solaire était jugé comme intense, avec des loisirs extérieurs fréquents avec photoprotection. Le reste de l'examen clinique mettait en évidence des signes d'héliodermie prononcée et de nombreuses kératoses actiniques. Il avait été traité pour 2 CBC avant la mise sous Infliximab et pour 5 CBC après la mise sous Infliximab. La première lésion était apparue 4 ans après le début du traitement. Il avait bénéficié d'une corticothérapie pendant 5 mois et d'un traitement par méthotrexate avec une dose cumulée de 2210 mg. La biopsie confirmait le diagnostic clinique.

-La patiente 2 présentait une lésion érythémato-squameuse du décolleté, suspecte. L'exposition solaire était jugée intense avec photoprotection. Elle avait été traitée par Léflunomide pendant 96 mois, méthotrexate (dose cumulée 1040 mg) et poursuivait une corticothérapie depuis 2002. Il existait peu de signes d'héliodermie et l'histologie retrouvait un CE intra-épidermique pris en charge chirurgicalement selon les recommandations actuelles.

-La patiente 3 était sous corticothérapie depuis 79 mois et Léflunomide depuis 55 mois. L'exposition solaire était faible à modérée avec bonne observance à la photoprotection. Elle avait été

traitée par Adalimumab pendant 7 mois (40mg/2sem) puis par Etanercept pendant 56 mois (50mg/sem) et méthotrexate (dose cumulée 693mg). Les signes d'héliodermie étaient modérés et la biopsie confirmait le diagnostic de CBC de type superficiel dont l'exérèse complète était réalisée.

-Le patient 4 développait une lésion paravertébrale gauche, télangiectasique et érosive, évocatrice de CBC. L'exposition solaire était jugée intense avec peu de photoprotection. Il avait déjà été traité par Etanercept pendant 13 mois (50mg/sem) soit une durée totale de traitement par biothérapie de 21 mois. Il avait bénéficié d'une corticothérapie pendant 68 mois et poursuivait un traitement par méthotrexate (dose cumulée : 6467 mg). Les signes d'héliodermie étaient faibles. Le CBC de forme superficielle était pris en charge chirurgicalement par exérèse complète.

-Le patient 5 avait été traitée par Etanercept pendant 17 mois (50mg/sem) puis par Infliximab pendant 60 mois (36 perfusions, 5mg/kg). Une corticothérapie était en cours, de durée non déterminable ainsi qu'un traitement par méthotrexate depuis 77 mois (dose cumulée : 1733 mg). Les règles de photoprotection étaient respectées. Les signes d'héliodermie étaient marqués. L'analyse histologique de 3 lésions dorsales suspectes retrouvait 1 lésion de CE in situ dans une localisation et des lésions aspécifiques dans les deux autres. L'exérèse complète de la lésion carcinomateuse avec marges de 5 mm était réalisée et le traitement poursuivi.

Nous avons donc diagnostiqué des carcinomes cutanés chez 5 patients (prévalence 4,9%) dont nous avons comparé les caractéristiques au reste de notre population, tableau 4.

Les infections cutanées

Des infections bactériennes cutanées ont été diagnostiquées chez 2 patients :

-un cas d'impétigo chez un patient de 64 ans suivi pour une PR et traité par Tocilizumab depuis 4 mois en association à une corticothérapie à faible dose.

-un cas de folliculite du dos et des cuisses sous Infliximab chez un patient de 30 ans traité depuis 71 mois (40 perfusions, 5mg/kg) pour une SPA, sans corticothérapie associée.

Les lésions virales comprenaient :

-un papillome verruqueux claviculaire gauche chez un patient de 68 ans suivi pour un RP et traité par Infliximab depuis 74 mois (41 perfusions, 5mg/kg) en relai d'un traitement par Etanercept pendant 9 mois (50mg/sem), et d'un traitement par méthotrexate (48 mois, dose cumulée 3120 mg).

-une verrue du genou chez un patient de 56 ans, sous Tocilizumab depuis 15 mois pour une PR, traité par methotrexate pendant 16 mois, avec une dose cumulée de 916 mg.

-un cas de multiples verrues planes chez un patient de 77 ans sous Tocilizumab depuis 60 mois en association à du méthotrexate (dose cumulée 2160 mg) pour une PR.

Caractéristiques cliniques et démographiques	Patients sans cancers n=97	Patients avec cancers n=5	p
Sexe hommes/femmes	45 (46,4) / 52 (53,6)	2 (40) / 3 (60)	0,78
Age, en années, moyenne (DS)	52,5 (13,3)	65,6 (12,1)	0,04
Rhumatisme inflammatoire :			
PR	54 (55,7)	3 (60)	
SPA	33 (34)	2 (40)	
RP	7 (7,2)	(0)	
AJI	2 (2,1)	(0)	
Autre	1 (1)	(0)	
Durée d'évolution du rhumatisme inflammatoire en années, moyenne (DS)	14,4 (9,5)	12,2 (6,5)	0,81
Moyenne des phototypes	2,8	2,2	0,05
Absence de photoprotection	38 (39,1)	0 (0)	0,07
Suivi dermatologique	43 (44,3)	4 (80)	0,12
Nombre de biothérapie reçue par patient, moyenne (DS)	2,2 (1,3)	1,8 (0,8)	0,58
Durée du traitement total par biothérapie, par patient, en mois, moyenne (DS)	55,2 (34,6)	81,2 (43,7)	0,15
Traitement de fond reçus :			
Méthotrexate	82 (84,5)	5 (100)	0,25
Durée en mois, moyenne (DS)	63,9 (64,2)	56,6 (34,2)	0,79
Dose cumulée en grammes, moyenne (DS)	3203,9 (3768,1)	2428,6 (2333,4)	0,91
Léflunomide	23 (23,7)	2 (40)	0,41
Azathioprine	3 (3,1)	0 (0)	0,69
Ciclosporine	6 (6,2)	0 (0)	0,56
Autre traitement immunosuppresseur	0 (0)	0 (0)	0

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients examinés

Les données sont exprimées en valeur absolue (%).

DS : déviation standard, PR : polyarthrite rhumatoïde, RP : rhumatisme psoriasique, SPA : spondylarthrite ankylosante,

AJI : arthrite juvénile idiopathique.

Les autres lésions cutanées

Elles se répartissaient en :

-un cas de prurigo apparu sous Infliximab depuis 77 mois chez un patient de 42 ans suivi pour une SPA (42 perfusions, 5mg/kg) sans autre traitement associé et sans étiologie retrouvée, mis sous traitement local par dermocorticoïdes.

-un cas d'eczéma sec des mains sous traitement par Infliximab depuis 120 mois (58 perfusions, 3mg/kg) en association à du méthotrexate depuis 126 mois (dose cumulée 10920mg) chez une patiente de 42 ans traitée pour une PR.

Les événements infectieux cumulés

Nous avons regroupé les événements infectieux survenus sous traitement par biothérapie, les données rétrospectives et transversales, afin d'évaluer la distribution des biothérapies en cours au moment de l'infection et le rôle potentiel du méthotrexate. Quarante neuf infections ont concerné 32 patients.

Les infections cutanées sont survenues principalement chez les patients traités pour une PR, de manière significative ($p=0,04$). Le type d'infection cutanée ne semble pas lié à la pathologie sous-jacente ($p>0,05$).

En analysant la distribution des biothérapies chez tous les patients traités et au cours de la survenue des infections, on note une survenue des infections cutanées plus fréquente sous Infliximab par rapport aux autres biothérapies ($p=0,04$).

La durée totale moyenne de traitement par méthotrexate était plus importante chez les patients ayant présenté une infection cutanée : 81,6 mois contre 55,3 mois ($p=0,02$). Il n'y avait pas de différence significative pour la dose cumulée moyenne de méthotrexate entre les deux populations ($p=0,11$).

Discussion

Notre étude est originale par son caractère transversal et par l'inclusion de nouvelles biothérapies autres que les anti-TNF α . Elle met en évidence des effets indésirables cutanés variés dans notre

population de patients traités pour un rhumatisme inflammatoire chronique. Parmi les 102 patients inclus, 65 ont présenté des manifestations cutanées. Cent-deux événements ont été recueillis de manière rétrospective et 12 ont été constatés à l'examen clinique. Rétrospectivement, les infections cutanées, pouvant refléter l'immunomodulation induite par le traitement, représentaient les principales manifestations cutanées survenues principalement sous anti-TNF α . Les autres événements cutanés le plus souvent recueillis étaient des réactions immuno-allergiques ou des éruptions inflammatoires (réactions aux injections, induction de psoriasis cutané). D'autres manifestations intéressantes ont été notées, notamment un cas de syndrome lupique, de vascularite, des éruptions eczématiformes et des cas d'alopécie. Les cancers cutanés étaient les manifestations les plus fréquentes retrouvées lors de l'examen clinique. Les dermatoses observées dans notre série étaient très variées, cette variabilité s'observant également dans la littérature [1,3,4,7-14]. Plusieurs travaux prospectifs sur le motif de consultation dermatologique de patients sous anti-TNF α ont été publiés [3,4], dont un montrait que le recours à un avis dermatologique était plus fréquent en cas de traitement par anti-TNF α (odds ratio 2,26).

Les événements cutanés les mieux représentés dans notre série sont les infections cutanées (49 au total) qui concernaient 32 des 102 patients inclus. Dans notre population, les nouvelles biothérapies étaient peu responsables d'infections cutanées. Les facteurs de risque identifiés de façon significative dans notre étude étaient la pathologie PR, le traitement par Infliximab et la durée prolongée du traitement par méthotrexate indépendamment de sa dose cumulée. Cependant, notre étude a concerné majoritairement des patients PR, comme les études publiées, la PR étant le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires, ceci pouvant constituer un biais méthodologique. Dans la littérature, comme dans notre série, les manifestations infectieuses cutanées rapportées sous anti-TNF α sont principalement des infections fongiques, bactériennes et virales bénignes, fréquentes dans la population générale [3]. Il faut noter que les infections cutanées sont fréquemment rapportées dans la population atteinte de PR [15] indépendamment de toute biothérapie. Il est par ailleurs établi que le méthotrexate est associé à une incidence accrue d'infections [16]. Cette augmentation du niveau de risque de base doit donc être prise en compte pour l'évaluation du risque relatif des infections associées aux différents types de biothérapie. Nous avons retrouvé, conformément aux données

publiées [17], un nombre important d'infections à Herpès virus. Très peu d'infections sont survenues sous nouvelles biothérapies, peut-être en raison d'un effectif de patients traités moins important. Bien que les mécanismes précis qui sous-tendent l'augmentation du risque infectieux sous Tocilizumab, Abatacept et Rituximab restent mal définis, le fait que ces agents ciblent des composantes clés du système immunitaire pourrait expliquer la susceptibilité accrue aux infections. Les données actuelles n'indiquent pas d'augmentation significative du risque d'infections bactériennes bénignes ou graves sous Abatacept [13,18] ou Tocilizumab [19] dans la PR. Les dermo-hypodermes bactériennes non nécrosantes et zonas font parties des infections sévères rapportées les plus communes [18,20–22]. Peu d'études existent actuellement sur le risque infectieux cutané du Rituximab : celles conduites dans la population traitée pour lymphome ont montré que l'on n'observe pas d'augmentation de l'incidence des infections [23]. Chez les patients traités pour hémopathie, les infections cutanées graves sous Rituximab sont exceptionnellement décrites, et l'atteinte cutanée est souvent satellite d'une atteinte viscérale [24,25]. Il n'y a pas, à notre connaissance, d'infection cutanée grave rapportée sous Rituximab dans les pathologies non néoplasiques hormis un cas de dermo-hypodermite bactérienne nécrosante décrit chez un patient PR dans une étude de phase III [13].

Le risque tumoral associé à l'utilisation des biothérapies est une préoccupation actuelle. La prévalence des carcinomes cutanés dans notre série était de 4,9% (correspondant à 6 CBC chez 3 patients et 2 CE in situ); ce résultat semble proche de ceux de la littérature avec un taux d'incidence des carcinomes sous biothérapie évalué entre 4 et 5% sans précision sur la fréquence respective des CBC et CE [8,26,27]. En l'absence de données de prévalence publiée, il est difficile d'établir une comparaison notre résultat. La population étudiée avait une moyenne d'âge jeune, une durée d'exposition moyenne aux biothérapies courte (<5ans) et peu d'expositions solaires ce qui a pu minorer le taux de survenue de carcinomes cutanés dans notre série. Nous n'avons pas pu comparer le rôle du nombre de biothérapie car celui-ci n'est pas analysé dans la littérature. Les patients porteurs de carcinomes dans notre étude étaient plus âgés et de phototype clair ($p=0,04$ et $0,05$ respectivement) par rapport aux autres patients. Il n'y avait pas de différence significative notable pour la durée totale de traitement et le nombre de biothérapies reçues. Aucun cas de mélanome n'a été observé pour le moment dans notre série. La possibilité d'un sur-risque de carcinomes cutanés n'est pas évaluable avec

les nouveaux immunomodulateurs en raison de notre effectif restreint et du manque d'études publiées dans la littérature, alors que ce risque carcinologique sous anti-TNF α est maintenant bien connu [8,28–30]. Même si des cas de carcinomes cutanés ont été signalés, les essais cliniques randomisés sur le Rituximab, l'Abatacept et le Tocilizumab dans la PR n'ont pas rapporté d'augmentation significative des carcinomes cutanés ni des mélanomes avec cependant un recul encore insuffisant [31,22]. De plus, dans les études observationnelles sur les biothérapies, les cancers cutanés sont un des nombreux cancers évalués mais aucune sous analyse spécifique n'est réalisée pour mieux comprendre les autres variables potentielles qui peuvent influencer le risque de ces cancers. On note aussi un manque de données sur l'incidence ou la prévalence exacte des carcinomes cutanés dans la population générale car il n'existe pas de registre ou de déclaration obligatoire des cas dans la plupart des pays européens, en Australie, aux US rendant les ratios d'incidence standardisés chez les patients PR comparés à la population générale difficiles à évaluer. Il apparaît donc important, comme pour les anti-TNF α , d'utiliser les nouvelles biothérapies avec prudence, leur rôle dans la carcinogénèse cutanée restant à définir.

Nous avons constaté que moins de la moitié des patients avait un suivi dermatologique, bien que tous aient été informés par leur rhumatologue de sa nécessité au moment de la mise en route de la biothérapie. L'information sur le suivi dermatologique semble perfectible car la plupart des patients non suivis déclaraient ne pas avoir été informés. Cette étude souligne aussi les difficultés de mise en œuvre d'une éducation thérapeutique. Une insuffisance d'information sur les mesures de prévention a été exprimée par certains patients. Or, le manque d'information dispensée, réel ou perçu comme tel, est une des causes de mauvaise observance [32]. La remise d'une fiche d'information concernant les conseils de photoprotection à chaque patient examiné a été très appréciée.

En conclusion, cette première étude transversale descriptive confirme l'importance de l'éducation et du suivi dermatologique des patients traités par biothérapies en rhumatologie. La réalisation d'une fiche d'information est particulièrement adaptée et appréciée par les patients et leurs médecins. Du fait d'un recul encore insuffisant, l'utilisation de nouveaux immunomodulateurs dans la PR doit engendrer une grande vigilance de la part des rhumatologues et dermatologues qui suivent ces patients.

Références

1. Lee H-H, Song I-H, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Röwert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br. J. Dermatol.* 2007 mars;156(3):486–91.
2. Moustou A-E, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009 sept;61(3):486–504.
3. Flendrie M, Vissers WHPM, Creemers MCW, de Jong EMGJ, van de Kerkhof PCM, van Riel PLCM. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res. Ther.* 2005;7(3):R666–676.
4. Bonnet N, Guis S, Koepfel M-C, Roudier J, Grimaud J-C, Jean-Pastor M-J, et al. [Cutaneous events during anti-TNF alpha therapy: a prospective observational study of 41 cases]. *Ann Dermatol Venereol.* 2010 janv;137(1):12–20.
5. Lebas D, Staumont-Sallé D, Solau-Gervais E, Flipo R-M, Delaporte E. [Cutaneous manifestations during treatment with TNF-alpha blockers: 11 cases]. *Ann Dermatol Venereol.* 2007 avr;134(4 Pt 1):337–42.
6. Viguier M, Rchette P, Bachelez H, Wendling D, Aubin F. Manifestations cutanées paradoxales des anti-TNF-alpha. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2010 janv;137(1):64–71.
7. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011 août;50(8):1431–9.
8. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J. Rheumatol.* 2005 nov;32(11):2130–5.
9. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2008 juill 15;59(7):996–1001.
10. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases- (Abstract). *J Dermatolog Treat.* 2009;20(2):100–8.
11. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. 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):1–14.
12. Kerbleski JF, Gottlieb AB. Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments. *Gut.* 2009 août;58(8):1033–9.
13. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2010 avr;39(5):327–46.
14. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007 juill;86(4):242–51.
15. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 sept;46(9):2294–300.
16. Van der Veen MJ, van der Heide A, Kruize AA, Bijlsma JW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* 1994 avr;53(4):224–8.
17. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA.* 2009 févr 18;301(7):737–44.
18. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2009 janv;68(1):25–32.
19. Khraishi M, Russell A, Olszynski WP. Safety profile of abatacept in rheumatoid arthritis: a review. *Clin Ther.* 2010 oct;32(11):1855–70.
20. Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011 mars;50(3):437–49.
21. Goldzweig O, Hashkes PJ. Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: development,

clinical utility, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2011 janv;5:61–70.

22. Avis de la commission de la transparence- HAS ROACTEMRA®.

23. Mohrbacher A. B cell non-Hodgkin's lymphoma: rituximab safety experience. *Arthritis Res. Ther.* 2005;7 Suppl 3:S19–25.

24. Ducasse VO de la T, Pintado JAO, Gordon MM, Oyonarte MCA. [Skin lesions in a female patient with non-Hodgkin lymphoma]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2007 sept;25(7):489–90.

25. Selleslag D. A case of fusariosis in an immunocompromised patient successfully treated with liposomal amphotericin B. *Acta Biomed.* 2006;77 Suppl 2:32–5.

26. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum.* 2007 sept;56(9):2886–95.

27. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006 mai 17;295(19):2275–85.

28. Askling J. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005 oct;64(10):1421–6.

29. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 juin 15;59(6):762–84.

30. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford).* 2010 nov;49(11):2217–9.

31. Chakravarty EF, Farmer ER. Risk of skin cancer in the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2008 sept;7(5):539–46.

32. Guyot-Caquelin P, Geoffrois L, Barbaud A, Trechot P, Schmutz J-L, Granel-Brocard F. [Evaluation of information about prophylactic treatment and management of hand-foot reactions caused by antiangiogenic therapies]. *Ann Dermatol Venereol.* 2011 sept;138(8-9):565–71.

THESE SOUTENUE PAR : Alexandrine COZZI

TITRE : Etude transversale observationnelle des manifestations cutanées survenues sous biothérapies dans une cohorte de 102 patients suivis en hôpital de jour de Rhumatologie au CHU de Grenoble.

CONCLUSION

L'utilisation croissante des anti-TNF α dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques a permis de mieux connaître leurs effets secondaires cutanés, notamment carcinologiques. De nouvelles biothérapies se développent dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et leurs effets secondaires dermatologiques sont encore mal connus. Dans ce contexte, il semblait important de faire un état des lieux afin d'évaluer la prévalence des manifestations cutanées de ces biothérapies et les éventuels facteurs de risque associés.

Notre étude transversale a permis d'examiner sur le plan dermatologique 102 patients pris en charge et traités par une biothérapie en hôpital de jour de Rhumatologie au CHU de Grenoble. Nous leur avons aussi délivré une information adaptée sur les possibles effets secondaires cutanés de leur traitement et l'importance de la surveillance dermatologique. Nous montrons dans ce travail que malgré l'information faite par les rhumatologues à leurs patients, plus de la moitié n'ont pas de suivi dermatologique régulier. Nous avons dépisté et pris en charge, selon les recommandations actuelles, des cancers cutanés chez 5 patients, soit une prévalence de 4,9% dans notre population. Les facteurs de risque mis en évidence sont en accord avec ceux de la littérature : l'âge élevé et le phototype clair. Le nombre de biothérapies reçues et la durée totale du traitement ne semblent pas intervenir dans notre étude. La possibilité d'un sur-risque de carcinomes cutanés n'est pas évaluable avec les nouveaux immunomodulateurs en raison de notre effectif restreint et du manque d'études publiées dans la littérature sur ces nouvelles thérapeutiques. Ce travail met également en évidence un nombre important d'infections cutanées sous biothérapie puisque dans notre série, 31,3% des patients ont présenté au moins un événement infectieux sous traitement. La majorité de ces infections sont survenues de manière significative chez des patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde sous

Infliximab et traités par méthotrexate depuis longtemps. Le Tocilizumab pourrait également être associé à la survenue d'infections cutanées.

Nous confirmons donc l'importance de l'éducation et du suivi dermatologique des patients traités par biothérapies en Rhumatologie, en particulier avec le développement de nouveaux immunomodulateurs. Ce type d'étude permet de sensibiliser nos collègues rhumatologues à la surveillance de la peau de leurs patients, en renforçant les collaborations et interactions entre nos deux spécialités.

La poursuite d'un travail prospectif sur les nouvelles biothérapies pourrait permettre d'analyser leurs effets secondaires cutanés qui restent à l'heure actuelle mal définis.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

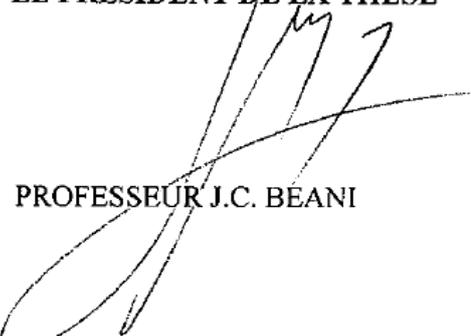
Grenoble, le 13/3/2012

LE DOYEN



J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE


PROFESSEUR J.C. BEANI

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de consultation standardisée pour le recueil des données

Date :	
Nom :	Prénom :
Sexe :	Date de naissance :
Phototype (Fitzpatrick) :	
Couleur cheveux :	Couleur Yeux :
<ul style="list-style-type: none">• Roux <input type="checkbox"/>• Blond <input type="checkbox"/>• Châtain <input type="checkbox"/>• Brun/noir <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none">• Clairs <input type="checkbox"/>• Foncés <input type="checkbox"/>
Ensoleillement :	
Enfance : minime <input type="checkbox"/> modéré <input type="checkbox"/> fort <input type="checkbox"/>	
Adulte :	
<ul style="list-style-type: none">• Lieu d'habitation<ul style="list-style-type: none">○ Plaine○ Montagne○ Campagne○ Ville○ Bord de mer• Profession :• UV artificiels : oui non• Loisirs extérieurs (sports, jardinage,...) : rarement <input type="checkbox"/> souvent <input type="checkbox"/> très fréquents <input type="checkbox"/>• Séjours prolongés et/ou répétés en pays chauds : oui non• Habitation en zone tropicale/subtropicale >6mois : oui non	
Photoprotection :	
<ul style="list-style-type: none">• Aucune <input type="checkbox"/>• Chapeau <input type="checkbox"/>• Vêtements <input type="checkbox"/>• Crème solaire <input type="checkbox"/> (indice :)	

Kératoses actiniques

Carcinome cutané :

Basocellulaire	Type	localisation	nombre	biopsie	Histo déf.
	superficiel				
	Scléroderm.				
	nodulaire				
Epidermoïde invasif					
Epidermoïde in situ					

Mélanome

Autres lésions

Annexe 2 : Fiche sur les conseils de photoprotection remise à tous les patients examinés

Conseils pratiques de protection solaire

L'exposition au soleil ne se limite pas aux bains de soleil pris en maillot de bain dans une chaise longue.

Vous devez penser que vous êtes exposés à chaque fois que vous avez une activité de plein air : jardinage, promenade, sports ou que vous faites un long trajet en voiture, même les vitres fermées. Certaines conditions d'ensoleillement sont plus agressives : bord de mer, neige et haute montagne (réverbération, altitude).

Vous devez être particulièrement vigilant si vous avez une peau claire, des cheveux blonds, des yeux clairs et des taches de rousseur après l'été.

Quels sont les moyens efficaces de se protéger lors des activités extérieures ?

-La protection vestimentaire

Malgré une bonne efficacité des crèmes solaires actuelles, une tenue vestimentaire adaptée est préférable : si vous devez passer une journée complète à l'extérieur, vous devrez protéger votre visage avec un chapeau à large bord ou une casquette à visière, avoir de préférence une chemise à manches longues et un pantalon plutôt qu'un short.

-Les produits antisolaires

Vous devrez aussi appliquer des crèmes protectrices anti-solaires avec un indice de protection élevé pour les UVB (coefficient > à 30) et les UVA.

Cette crème doit être appliquée sur le visage et les zones non protégées par les vêtements plusieurs fois par jour surtout après les baignades ou si vous transpirez (même les produits résistants à l'eau). Faire ces applications même si le temps est couvert.

-Eviter les heures les plus ensoleillées

Pour toutes vos activités en plein air, il est mieux de choisir des horaires où vous pouvez les faire à l'ombre. Eviter les expositions solaires entre 11 h et 16 h.

-Ne jamais s'exposer dans des cabines de bronzage

BIBLIOGRAPHIE

1. Nestle FO, Di Meglio P, Qin J-Z, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2009 sept; Available de: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nri2622>
2. Schwarz T. Skin immunity. *Br. J. Dermatol.* 2003 nov;149 Suppl 66:2–4.
3. Doutre M-S. Le système immunitaire cutané. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2009 oct;136(Supplement 6):S257–S262.
4. Elias PM. The skin barrier as an innate immune element. *Semin Immunopathol.* 2007 avr;29(1):3–14.
5. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N. Engl. J. Med.* 2000 août 3;343(5):338–44.
6. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science.* 2010 janv 15;327(5963):291–5.
7. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2000 juill 6;343(1):37–49.
8. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet.* 2001 juin 2;357(9270):1777–89.
9. Miller LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol.* 2008;24:71–87.
10. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *International Immunology.* 2005 janv 1;17(1):1–14.
11. Schiller M, Metz D, Luger TA, Grabbe S, Gunzer M. Immune response modifiers--mode of action. *Exp. Dermatol.* 2006 mai;15(5):331–41.
12. Miller LS, Modlin RL. Toll-like receptors in the skin. *Semin Immunopathol.* 2007 avr;29(1):15–26.
13. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2000 juill 13;343(2):108–17.
14. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat. Immunol.* 2002 nov;3(11):991–8.
15. Bhardwaj N. Harnessing the immune system to treat cancer. *J. Clin. Invest.* 2007 mai;117(5):1130–6.
16. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu. Rev. Immunol.* 2011 avr 23;29:235–71.
17. Valladeau J, Saeland S. Cutaneous dendritic cells. *Semin. Immunol.* 2005 août;17(4):273–83.
18. Système immunitaire cutané. *Ann dermatol venerol* 2005. 2005 nov;2005;132(132):62–3.
19. Merad M, Ginhoux F, Collin M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nat Rev Immunol.* 2008 déc;8(12):935–47.
20. Reizis B, Bunin A, Ghosh HS, Lewis KL, Sisirak V. Plasmacytoid Dendritic Cells: Recent Progress and Open Questions. *Annu. Rev. Immunol.* 2011 avr;29(1):163–83.
21. Staquet MJ, Piccardi N, Msika P, Schmitt D. [Langerhans cell migration. An essential step in the induction of contact hypersensitivity]. *Ann Dermatol Venereol.* 2002 sept;129(8-9):1071–7.
22. Grabbe S, Steinbrink K, Steinert M, Luger TA, Schwarz T. Removal of the majority of epidermal Langerhans cells by topical or systemic steroid application enhances the effector phase of murine contact hypersensitivity. *J. Immunol.* 1995 nov 1;155(9):4207–17.
23. Kaplan DH, Kissenpfennig A, Clausen BE. Insights into Langerhans cell function from Langerhans cell ablation models. *Eur. J. Immunol.* 2008 sept;38(9):2369–76.
24. Davis BK, Wen H, Ting JP-Y. The Inflammasome NLRs in Immunity, Inflammation, and Associated Diseases. *Annu. Rev. Immunol.* 2011 avr 23;29:707–35.
25. Schröder J-M, Harder J. [Innate antimicrobial peptides in the skin]. *Med Sci (Paris).* 2006 févr;22(2):153–7.
26. Bhushan M, Cumberbatch M, Dearman RJ, Andrew SM, Kimber I, Griffiths CEM. Tumour necrosis factor-alpha-induced migration of human Langerhans cells: the influence of ageing. *Br. J. Dermatol.* 2002 janv;146(1):32–40.
27. Black APB, Ardern-Jones MR, Kasprovicz V, Bowness P, Jones L, Bailey AS, et al. Human keratinocyte induction of rapid effector function in antigen-specific memory CD4+ and CD8+ T cells.

Eur. J. Immunol. 2007 juin;37(6):1485–93.

28. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010 juin;10(7):479–89.

29. Asarch A, Barak O, Loo DS, Gottlieb AB. Th17 cells: a new paradigm for cutaneous inflammation. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(5):259–66.

30. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008 mai 17;371(9625):1675–84.

31. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell.* 2008 mai 30;133(5):775–87.

32. Loser K, Beissert S. Dendritic cells and T cells in the regulation of cutaneous immunity. *Adv Dermatol.* 2007;23:307–33.

33. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010 juin;10(7):490–500.

34. Sakaguchi S. Regulatory T cells: history and perspective. *Methods Mol. Biol.* 2011;707:3–17.

35. Beetz S, Wesch D, Marischen L, Welte S, Oberg H, Kabelitz D. Innate immune functions of human $\gamma\delta$ T cells. *Immunobiology.* 2008 mai;213(3-4):173–82.

36. Bonneville M, O'Brien RL, Born WK. Gammadelta T cell effector functions: a blend of innate programming and acquired plasticity. *Nat. Rev. Immunol.* 2010 juill;10(7):467–78.

37. Agius E, Lacy KE, Vukmanovic-Stejic M, Jagger AL, Papageorgiou A-P, Hall S, et al. Decreased TNF-alpha synthesis by macrophages restricts cutaneous immunosurveillance by memory CD4+ T cells during aging. *J. Exp. Med.* 2009 août 31;206(9):1929–40.

38. Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Mast cell functions in the innate skin immune system. *Immunobiology.* 2008 mai;213(3-4):251–60.

39. Marshall JS. Mast-cell responses to pathogens. *Nat. Rev. Immunol.* 2004 oct;4(10):787–99.

40. Schwarz T. Photoimmunosuppression. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2002 juin;18(3):141–5.

41. Aubin F. Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *Eur J Dermatol.* 2003 déc;13(6):515–23.

42. Seité S, Zucchi H, Moyal D, Tison S, Compan D, Christiaens F, et al. Alterations in human epidermal Langerhans cells by ultraviolet radiation: quantitative and morphological study. *Br. J. Dermatol.* 2003 févr;148(2):291–9.

43. Grewe M. Chronological ageing and photoageing of dendritic cells. *Clin. Exp. Dermatol.* 2001 oct;26(7):608–12.

44. Loser K, Beissert S. Regulation of cutaneous immunity by the environment: an important role for UV irradiation and vitamin D. *Int. Immunopharmacol.* 2009 mai;9(5):587–9.

45. Ullrich SE, Schmitt DA. The role of cytokines in UV-induced systemic immune suppression. *J. Dermatol. Sci.* 2000 mars;23 Suppl 1:S10–12.

46. Lewis W, Simanyi E, Li H, Thompson CA, Nasti TH, Jaleel T, et al. Regulation of ultraviolet radiation induced cutaneous photoimmunosuppression by Toll-like receptor-4. *Arch. Biochem. Biophys.* 2011 avr 15;508(2):171–7.

47. Photothérapie UVB et PUVAthérapie. *Thérapeutique Dermatologique. Médecine Science Flammarion.*

48. Gläser R, Navid F, Schuller W, Jantschitsch C, Harder J, Schröder JM, et al. UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009 mai;123(5):1117–23.

49. Aubin F, Humbey O, Guérrini J-S, Mouglin C, Laurent R. [Non-melanoma skin cancers and human papillomavirus]. *Ann Dermatol Venereol.* 2003 déc;130(12 Pt 1):1131–8.

50. Biliris KA, Koumantakis E, Dokianakis DN, Sourvinos G, Spandidos DA. Human papillomavirus infection of non-melanoma skin cancers in immunocompetent hosts. *Cancer Letters.* 2000 déc 8;161(1):83–8.

51. Mouret S, Favier A, Beani J-C, Leccia M-T. Differential p53-mediated responses to solar-simulated radiation in human papillomavirus type 16-infected keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2007 juin;16(6):476–84.

52. Zhou Q, Zhu K, Cheng H. Ubiquitination in host immune response to human papillomavirus

infection. *Arch. Dermatol. Res.* 2011 mai;303(4):217–30.

53. Frazer IH, Thomas R, Zhou J, Leggatt GR, Dunn L, McMillan N, et al. Potential strategies utilised by papillomavirus to evade host immunity. *Immunol. Rev.* 1999 avr;168:131–42.

54. O'Brien PM, Saveria Campo M. Evasion of host immunity directed by papillomavirus-encoded proteins. *Virus Res.* 2002 sept;88(1-2):103–17.

55. Gomez CR, Nomellini V, Faunce DE, Kovacs EJ. Innate immunity and aging. *Exp Gerontol.* 2008 août;43(8):718–28.

56. Sunderkötter C, Kalden H, Luger TA. Aging and the skin immune system. *Arch Dermatol.* 1997 oct;133(10):1256–62.

57. Hakim FT, Flomerfelt FA, Boyiadzis M, Gress RE. Aging, immunity and cancer. *Curr. Opin. Immunol.* 2004 avr;16(2):151–6.

58. Thivolet J, Nicolas JF. Skin ageing and immune competence. *Br. J. Dermatol.* 1990 avr;122 Suppl 35:77–81.

59. Yaar M, Gilchrist BA. Ageing and photoageing of keratinocytes and melanocytes. *Clin. Exp. Dermatol.* 2001 oct;26(7):583–91.

60. Hengge UR, Ruzicka T. Topical immunomodulation in dermatology: potential of toll-like receptor agonists. *Dermatol Surg.* 2004 août;30(8):1101–12.

61. Sauder DN. Mechanism of action and emerging role of immune response modifier therapy in dermatologic conditions. *J Cutan Med Surg.* 2004;8 Suppl 3:3–12.

62. Novak N, Yu C-F, Bieber T, Allam J-P. Toll-like receptor 7 agonists and skin. *Drug News Perspect.* 2008 avr;21(3):158–65.

63. Bilu D, Sauder DN. Imiquimod: modes of action. *Br. J. Dermatol.* 2003 nov;149 Suppl 66:5–8.

64. Rozieres A, Hennino A, Nicolas J-F. [TNF alpha in the physiopathology of psoriasis]. *Ann Dermatol Venereol.* 2006 févr;133(2):174–80.

65. Szlosarek PW, Balkwill FR. Tumour necrosis factor alpha: a potential target for the therapy of solid tumours. *Lancet Oncol.* 2003 sept;4(9):565–73.

66. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2009 mai;9(5):361–71.

67. Khraishi M. Comparative Overview of Safety of the Biologics in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology Supplement.* 2009 juin;82(0):25–32.

68. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006 août;54(8):2368–76.

69. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis.* 2003 mars;3(3):148–55.

70. Balkwill F, Joffroy C. TNF: a tumor-suppressing factor or a tumor-promoting factor? *Future Oncol.* 2010 déc;6(12):1833–6.

71. Fan PT, Leong KH. The use of biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2007 févr;36(2):128–34.

72. Wong M, Ziring D, Korin Y, Desai S, Kim S, Lin J, et al. TNFalpha blockade in human diseases: mechanisms and future directions. *Clin. Immunol.* 2008 févr;126(2):121–36.

73. Résumé des Caractéristiques du Produit REMICADE®.

74. Résumé des Caractéristiques du Produit HUMIRA®.

75. Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(Suppl 4):S1–S6.

76. Jones, Ding, Jones, Ding. Tocilizumab: A Review of Its Safety and Efficacy in Rheumatoid Arthritis. *CMAMD.* 2010 déc;19;3:81–9.

77. RéfleXions Rhumatologiques: Blocage de l'IL-6- N°118 - Tome 13 - avril 2009.

78. Goldzweig O, Hashkes PJ. Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: development, clinical utility, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 5:61–70.

79. Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N. Engl. J. Med.* 2005 sept 15;353(11):1114–23.

80. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 juin;59(6):762–84.
81. Résumé des Caractéristiques du Produit EMBREL®.
82. Avis de la commission de la transparence- HAS MABTHERA®.
83. Avis de la commission de la transparence- HAS ORENCIA® 2011.
84. Avis de la commission de la transparence- HAS ROACTEMRA®.
85. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loët X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine.* 2007 déc;74(6):638–46.
86. Rudwaleit M, Taylor WJ. Classification criteria for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2010 oct;24(5):589–604.
87. Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, et al. TNFα blockade in human diseases: An overview of efficacy and safety. *Clinical Immunology.* 2008 janv;126(1):13–30.
88. CRI. Fiches pratiques. Utilisation du Tocilizumab dans les spondylarthrites. *Revue du Rhumatisme* 2009; 76.
89. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 août;54(8):2665–73.
90. Kyle S. Guideline for anti-TNF- therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology.* 2005 janv;44(3):390–7.
91. Sharma A, Dogra S. Management of psoriatic arthritis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010 déc;76(6):645–51.
92. Avis de la commission de la transparence- HAS ADALIMUMAB®.
93. Avis de la commission de la transparence- HAS ENBREL®.
94. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet.* 2008 août 2;372(9636):383–91.
95. CRI. Fiches pratiques. Utilisation des anti-TNFα: autres indications. *Revue du rhumatisme* 2010;77.
96. CRI. Fiches pratiques. Utilisation du Rituximab. *Revue du rhumatisme* 2007.
97. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O’Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 sept;46(9):2294–300.
98. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007 mars;66(3):308–12.
99. Cosnes J. Traitements immunosuppresseurs chez les patients à risque. 2007.
100. Karagas MR, Cushing GL Jr, Greenberg ER, Mott LA, Spencer SK, Nierenberg DW. Non-melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. *Br. J. Cancer.* 2001 sept 1;85(5):683–6.
101. Sørensen HT, Møller M, Nielsen GL, Baron JA, Olsen JH, Karagas MR. Skin cancers and non-hodgkin lymphoma among users of systemic glucocorticoids: a population-based cohort study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004 mai 5;96(9):709–11.
102. Jensen AØ, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Friis S, Karagas MR, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of skin cancer and non-Hodgkin’s lymphoma: a population-based case-control study. *Br. J. Cancer.* 2009 janv 13;100(1):200–5.
103. Krathen MS, Gottlieb AB, Mease PJ. Pharmacologic immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 2010 nov;37(11):2205–15.
104. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J. Rheumatol.* 2005 nov;32(11):2130–5.
105. Mehta V, Kisalaya S, Balachandran C. Leflunomide. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009 août;75(4):422–4.
106. Brem R, Karran P. Multiple forms of DNA damage caused by UVA Photoactivation of DNA 6-thioguanine. *Photochem. Photobiol.* 2012 févr;88(1):5–13.
107. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier A-M, Chevaux J-B, Simon T, et al.

Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011 nov;141(5):1621–1628.e1–5.

108. Setshedi M, Epstein D, Winter TA, Myer L, Watermeyer G, Hift R. Use of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of non-melanoma skin cancer in an at-risk population: A cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012 févr;27(2):385–9.

109. Moustou A-E, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009 sept;61(3):486–504.

110. Flendrie M, Vissers WHPM, Creemers MCW, de Jong EMGJ, van de Kerkhof PCM, van Riel PLCM. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res. Ther.* 2005;7(3):R666–676.

111. Lee H-H, Song I-H, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Röwert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br. J. Dermatol.* 2007 mars;156(3):486–91.

112. Askling J. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005 oct;64(10):1421–6.

113. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2001 juin;137(6):778–83.

114. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet*. 2001 sept 29;358(9287):1042–5.

115. Naldi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies. *Clin. Dermatol.* 2010 févr;28(1):88–92.

116. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume J-C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J. Invest. Dermatol.* 2003 févr;120(2):211–6.

117. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009 juin;60(6):1001–17.

118. Raiss M, Templier I, Beani J-C. [Skin cancer and psoralen plus UVA: a retrospective study of 106 patients exposed to a great number of PUVA treatments]. *Ann Dermatol Venereol.* 2004 mai;131(5):437–43.

119. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol.* 1998 déc;134(12):1582–5.

120. Larmonier N, Cathelin D, Larmonier C, Nicolas A, Merino D, Janikashvili N, et al. The inhibition of TNF-alpha anti-tumoral properties by blocking antibodies promotes tumor growth in a rat model. *Exp. Cell Res.* 2007 juill 1;313(11):2345–55.

121. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor α receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001 déc;45(6):953–6.

122. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 juin 15;59(6):762–84.

123. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M, et al. BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 nov;49(11):2217–9.

124. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum.* 2007 sept;56(9):2886–95.

125. Chakravarty EF, Farmer ER. Risk of skin cancer in the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2008 sept;7(5):539–46.

126. Kerbleski JF, Gottlieb AB. Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments. *Gut*. 2009 août;58(8):1033–9.

127. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006 mai 17;295(19):2275–85.

128. Esser AC, Abril A, Fayne S, Doyle JA. Acute development of multiple keratoacanthomas and squamous cell carcinomas after treatment with infliximab. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004 mai;50(5

Suppl):S75–77.

129. Amari. Non-melanoma and melanoma skin cancer risk in a national cohort of veterans with RA. 2009;60.

130. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ, et al. Tumor necrosis factor α antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 sept;54(9):2757–64.

131. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, British Society For Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Hyrich KL, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: Results from the British Society for rheumatology biologics register. *Arthritis Care Res.* 2010 juin;62(6):755–63.

132. Lebwohl M, Blum R, Berkowitz E, Kim D, Zitnik R, Osteen C, et al. No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept for up to 5 years. *Arch Dermatol.* 2005 juill;141(7):861–4.

133. Bongartz T, Warren FC, Mines D, Matteson EL, Abrams KR, Sutton AJ. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2009 juill;68(7):1177–83.

134. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann. Rheum. Dis.* 2009 juill;68(7):1136–45.

135. Nannini C, Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Salvarani C, Olivieri I, et al. Single-center series and systematic review of randomized controlled trials of malignancies in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor alpha therapy: is there a need for more comprehensive screening procedures? *Arthritis Rheum.* 2009 juin 15;61(6):801–12.

136. Engel SH, Hullar TE, Adkins DR, Thorstad WL, Sunwoo JB. Temporal relationship between antitumor necrosis factor-alpha antibody therapy and recrudescence of head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2008 mars;118(3):450–2.

137. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Forede CM, Baecklund E, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: Does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.* 2009 nov;60(11):3180–9.

138. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update (Abstract). *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008 oct;26(5 Suppl 51):S35–61.

139. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J. Rheumatol.* 2010 mai;37(5):928–31.

140. Van der Veen MJ, van der Heide A, Kruize AA, Bijlsma JW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* 1994 avr;53(4):224–8.

141. Keystone EC. Does Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy Affect Risk of Serious Infection and Cancer in Patients with Rheumatoid Arthritis?: A Review of Longterm Data. *J Rheumatol* [Internet]. 2011 mai 15 [cité 2011 juin 1]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21572154>

142. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2010 avr;39(5):327–46.

143. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005 nov;52(11):3403–12.

144. Mufti AH, Toye BW, Mckendry RRJ, Angel JB. Mycobacterium abscessus infection after use of tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy: case report and review of infectious complications associated with tumor necrosis factor alpha inhibitor use (Abstract). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2005 nov;53(3):233–8.

145. Katikireddi VS, Whittle SL, Hill CL. Tumour necrosis factor inhibitors and risk of serious infection in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2010 févr 1;13(1):12–26.

146. Salliot C, Gossec L, Ruysse-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a

- systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 févr;46(2):327–34.
147. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection (Abstract). *Nat Rev Rheumatol*. 2010 mars;6(3):165–74.
148. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009 févr 18;301(7):737–44.
149. Balato N, Gaudiello F, Balato A, Ayala F. Development of primary varicella infection during infliximab treatment for psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2009 avr;60(4):709–10.
150. Bonnet N, Guis S, Koeppel M-C, Roudier J, Grimaud J-C, Jean-Pastor M-J, et al. Événements cutanéomuqueux au cours des traitements par anti-TNF alpha : étude observationnelle prospective de 41 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2010 janv;137(1):12–20.
151. Adenis-Lamarre E, Kostrzewa E, Texier-Maugein J, Doutré M-S. Infection cutanée à *Mycobacterium chelonae* au cours d'un traitement par anti-TNF. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 nov;136(11):811–4.
152. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 janv;50(1):124–31.
153. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*. 2007 avr;56(4):1125–33.
154. Dixon WG, Symmons DPM, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum*. 2007 sept;56(9):2896–904.
155. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:52.
156. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann. Rheum. Dis*. 2007 oct;66(10):1339–44.
157. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 avr;54(4):1075–86.
158. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2008 juill 15;59(7):996–1001.
159. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. 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):1–14.
160. Viguier M, Richette P, Bachelez H, Wendling D, Aubin F. Manifestations cutanées paradoxales des anti-TNF-alpha. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2010 janv;137(1):64–71.
161. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases- (Abstract). *J Dermatolog Treat*. 2009;20(2):100–8.
162. Wendling D, Balblanc J-C, Briançon D, Brousse A, Lohse A, Deprez P, et al. Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNFalpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine*. 2008 mai;75(3):315–8.
163. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, 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 (Abstract). *Ann. Rheum. Dis*. 2009 févr;68(2):209–15.
164. Sari I, Akar S, Birlik M, Sis B, Onen F, Akkoc N. Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *J. Rheumatol*. 2006 juill;33(7):1411–4.

165. Richette P, Viguier M, Bachelez H, Bardin T. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a class effect? *J. Rheumatol.* 2007 févr;34(2):438–9.
166. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto M-J, Cuadrado M-J, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies (Abstract). *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008 oct;22(5):847–61.
167. Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, Zioga A, Drosos AA. Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy (Abstract). *Ann. Rheum. Dis.* 2008 avr;67(4):567–70.
168. Devos SA, Van Den Bossche N, De Vos M, Naeyaert JM. Adverse skin reactions to anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy (Abstract). *Dermatology (Basel).* 2003;206(4):388–90.
169. Deng A, Harvey V, Sina B, Strobel D, Badros A, Junkins-Hopkins JM, et al. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors (Abstract). *Arch Dermatol.* 2006 févr;142(2):198–202.
170. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007 juill;86(4):242–51.
171. CRI. Fiches pratiques. Utilisation des anti-TNF α : Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de pathologie auto-immune? *Revue du rhumatisme* 2010;77.
172. Le Bidre E, Chaby G, Martin L, Perrussel M, Sassolas B, Sigal M-L, et al. Pelade au cours d'un traitement par anti-TNF alpha : neuf cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2011 janv;138(4):285–93.
173. Battistella M, Rivet J, Bachelez H, Lioté F. Lichen planus associated with etanercept. *Br. J. Dermatol.* 2008 janv;158(1):188–90.
174. CRI. Fiches pratiques. Utilisation de l'Abatacept. *Revue du rhumatisme* 2008.
175. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006 sept;54(9):2807–16.
176. Khraishi M, Russell A, Olszynski WP. Safety profile of abatacept in rheumatoid arthritis: a review. *Clin Ther.* 2010 oct;32(11):1855–70.
177. Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011 mars;50(3):437–49.
178. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2009 janv;68(1):25–32.
179. Storage SS, Agrawal H, Furst DE. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Korean J. Intern. Med.* 2010 mars;25(1):1–17.
180. Goldzweig O, Hashkes PJ. Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: development, clinical utility, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2011 janv;5:61–70.
181. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010 janv;69(1):88–96.
182. Avis de la commission de la transparence- HAS ROACTEMRA®.
183. Mohrbacher A. B cell non-Hodgkin's lymphoma: rituximab safety experience. *Arthritis Res. Ther.* 2005;7 Suppl 3:S19–25.
184. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006 sept;54(9):2793–806.
185. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006 mai;54(5):1390–400.
186. Fleischmann RM. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: focus on rituximab. *Semin. Arthritis Rheum.* 2009 févr;38(4):265–80.
187. Ducasse VO de la T, Pintado JAO, Gordon MM, Oyonarte MCA. [Skin lesions in a female patient with non-Hodgkin lymphoma]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2007 sept;25(7):489–90.

188. Bermúdez A, Marco F, Conde E, Mazo E, Recio M, Zubizarreta A. Fatal visceral varicella-zoster infection following rituximab and chemotherapy treatment in a patient with follicular lymphoma. *Haematologica*. 2000 août;85(8):894–5.
189. Selleslag D. A case of fusariosis in an immunocompromised patient successfully treated with liposomal amphotericin B. *Acta Biomed*. 2006;77 Suppl 2:32–5.
190. Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, Dede DS, Dizdar O, Altundag K, et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients (Abstract). *Leuk. Lymphoma*. 2007 juill;48(7):1307–12.
191. García de Galdeano, Boyano D, Smith-Zubiaga I, Alvarez A, Cantón I, Cañavate L. Involvement of interleukin-6 in the biology and metastatic activity of B16F10 melanoma cells (Abstract). *Eur. Cytokine Netw*. 1998 juin;9(2):187–92.
192. Mouawad R, Rixe O, Meric J-B, Khayat D, Soubrane C. Serum interleukin-6 concentrations as predictive factor of time to progression in metastatic malignant melanoma patients treated by biochemotherapy: a retrospective study (Abstract). *Cytokines Cell. Mol. Ther*. 2002;7(4):151–6.
193. Fogarty GB, Bayne M, Bedford P, Bond R, Kannourakis G. Three cases of activation of cutaneous squamous-cell carcinoma during treatment with prolonged administration of rituximab. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006 mars;18(2):155–6.
194. Wirges ML, Saporito F, Smith J. Rapid growth of Merkel cell carcinoma after treatment with rituximab. *J Drugs Dermatol*. 2006 févr;5(2):180–1.
195. Clifford KS, Demierre M-F. Progression of classic Kaposi's sarcoma with rituximab. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2005 juill;53(1):155–7.
196. Sibilía J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis (Abstract). *Clin. Exp. Rheumatol*. 2007 oct;25(5 Suppl 46):S46–56.
197. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilía J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 août;52(8):2263–71.
198. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006 sept;54(9):2807–16.
199. Kim MJ, Kim HO, Kim HY, Park YM. Rituximab-induced vasculitis: A case report and review of the medical published work. *J. Dermatol*. 2009 mai;36(5):284–7.
200. Lowndes S, Darby A, Mead G, Lister A. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann. Oncol*. 2002 déc;13(12):1948–50.



Qui diis memorem laudes, repetamque fideles
 Ingenij dotes, Hippocratisque decus.
 Democriti auditor Phœbea, ô, Coë propago,
 Centius an quis te tradidit artis opes?

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.