

À PROPOS DE L'AUTEUR

David O. Croitoru, M.D.

Le Dr David Croitoru est chercheur clinicien à plein temps au sein du réseau de santé universitaire de Toronto au Canada. Il s'intéresse aux dermatoses auto-immunes et inflammatoires ainsi qu'aux manifestations cutanées des chimiothérapies. Il est rattaché conjointement au Women's College Hospital où il pratique le soin des plaies et est responsable médical des cliniques chirurgicales spécialisées dans le pyoderma gangrenosum et l'hidradénite suppurée. Pour promouvoir l'engagement des résidents dans le domaine de la recherche, il copréside le comité de développement des stagiaires de SKiN Canada, financé par les IRSC, ainsi que le SPoT (Skin Pathophysiology Therapeutics).

Affiliations de l'auteur : Faculté de médecine Temerty, Université de Toronto, Toronto (Ontario), Canada.

Division de dermatologie, Département de médecine, Faculté de médecine Temerty, Université de Toronto, Toronto (Ontario), Canada.

Division de dermatologie, Département de médecine et Institut de recherche et d'innovation, Women's College Hospital, Université de Toronto, Toronto (Ontario), Canada.

Division de dermatologie, Département de médecine, Réseau universitaire de santé, Toronto, Toronto (Ontario), Canada.

Revue sur le psoriasis paradoxal induit par les inhibiteurs du TNF et au-delà

David O. Croitoru, M.D.

Introduction

Le psoriasis paradoxal (PP) est un effet indésirable peu courant, mais bien documenté qui survient après l'exposition aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α).¹ Il est de plus en plus évident que cette réaction pourrait ne pas être spécifique d'une classe de médicament, étant donné que les indications d'interventions par des médicaments biologiques (interleukine [IL]12/23, IL-23, IL-17, IL-4/13) sont de plus en plus nombreuses dans les maladies inflammatoires chroniques. Cependant, les données probantes cumulées concernant d'autres classes de médicaments restent limitées à des rapports de cas.^{2,3}

La pathogenèse de cette réaction aux inhibiteurs du TNF a été postulée et confirmée expérimentalement comme un passage à la production d'interféron (IFN) par les cellules présentatrices d'antigènes, mais le mécanisme en lien avec d'autres médicaments biologiques reste insaisissable.⁴ L'association de base du psoriasis classique (non induit par les médicaments) avec les maladies rhumatismales et les maladies inflammatoires gastro-intestinales séronégatives traitées par les inhibiteurs du TNF a initialement fait de cette réaction un défi à définir et à étudier. Au fur et à mesure que les données probantes se sont accumulées, le PP a été défini comme des lésions psoriasiques apparaissant de novo ou comme des exacerbations morphologiquement atypiques d'un

psoriasis préexistant connu au cours d'un traitement dirigé contre le TNF- α . Ces lésions peuvent persister et s'aggraver si elles ne sont pas traitées, ce qui nécessite souvent des ajustements du traitement systémique. Cette revue explore l'épidémiologie, la pathogenèse, les manifestations cliniques et la prise en charge du PP, en mettant l'accent sur les résultats pour les patients et les recommandations basées sur des données primaires, des revues systématiques et des contributions de chercheurs clés dans le domaine.

Épidémiologie

L'incidence du PP varie en fonction de l'agent thérapeutique, du contexte clinique et des caractéristiques démographiques du patient. Les agents anti-TNF, tels que l'infliximab, l'adalimumab et l'étanercept, sont fréquemment mis en cause. Une revue systématique réalisée en 2022, portant sur 2 049 cas, a révélé que l'infliximab était à l'origine de plus de la moitié des cas signalés.⁵ Des études suggèrent que jusqu'à 5 % des patients sous inhibiteurs du TNF présentent un PP, avec des taux plus élevés chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (MII) que chez ceux atteints d'autres maladies auto-immunes. Parmi les patients atteints de MII, ceux atteints de la maladie de Crohn ont un risque 1,5 fois plus élevé de développer un PP que ceux

atteints de colite ulcéreuse.⁶ Les femmes semblent plus prédisposées au PP, puisqu'elles représentent environ 60 à 70 % des cas.^{6,7} Les thérapies anti-IL-17, souvent prescrites pour le psoriasis, l'arthrite psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, sont également associées au PP, bien que le nombre de cas rapportés soit nettement inférieur à celui observé pour les agents anti-TNF. Parmi les quelque 30 cas documentés, la plupart impliquent des inhibiteurs spécifiques de l'IL-17A tels que le sécukinumab, avec moins de signalements pour des agents tels que l'ixekizumab, l'inhibiteur de l'IL-17A/F bimékizumab et l'antagoniste des récepteurs brodalumab.⁸ Si les inhibiteurs p19 et p40 des voies de l'IL-12 et de l'IL-23 sont couramment décrits dans le traitement du PP induit par le TNF, ils ont également été occasionnellement décrits comme des responsables potentiels.² Récemment, les inhibiteurs de l'IL-4/IL-13, tels que le dupilumab, ont également été mentionnés, avec une fréquence plus faible de PP après exposition (1 à 2 %) et un risque accru remarqué chez les personnes ayant des antécédents familiaux ou personnels de psoriasis, ce qui suggère qu'il pourrait s'agir d'un « démasquage » du psoriasis chez les patients prédisposés.³

Pathogénèse

La pathogénèse du PP est distincte de celle du psoriasis idiopathique et repose sur une régulation immunologique étroite du TNF, de l'IFN et probablement de l'IL-14/13 et de l'IL-17. Des données suggèrent que le mécanisme d'induction du PP par le TNF- α est dû à l'inhibition du TNF, qui entraîne une surcompensation de l'activité de l'interféron alpha (IFN- α) par le biais de l'activation des cellules dendritiques plasmacytoïdes. Cela provoque une réponse inflammatoire psoriasiforme innée, indépendante des lymphocytes T, ainsi que le recrutement de cellules Th17 et Th1.^{4,9} En revanche, les données émergentes sur la pathogénèse du PP induit par l'IL4/IL13 étayent la théorie selon laquelle le dérèglement de l'homéostasie de l'inflammation due aux cellules Th17 et Th2 est l'événement sous-jacent provoqué par ces agents.^{10,11} Il a été démontré que l'inhibition du récepteur IL4-R α et celle spécifique de l'IL-13 entraînaient un changement vers un phénotype Th1/Th17, conduisant au développement du PP. Les patients concernés ont montré une augmentation des niveaux relatifs d'IL-17A dans le sang périphérique, ainsi qu'une augmentation correspondante d'IL-23 dans la peau lésée. D'un point de vue conceptuel, le psoriasis et la dermatite atopique pourraient représenter les deux pôles d'un spectre immunologique interdépendant, dont la commutation dépend de l'IL-17; les données translationnelles émergentes pourraient

confirmer que les niveaux de base de l'IL-17A sont prédictifs de cette commutation immunologique.¹²

Manifestations cliniques

Le PP se présente sous un spectre de formes cliniques, reflétant souvent le psoriasis classique, mais avec quelques variations. Les morphologies les plus fréquemment observées sont la pustulose en plaques (vulgaire) et la pustulose palmoplantaire, qui peuvent être isolées ou accompagnées d'une atteinte corporelle. D'autres formes documentées comprennent la dermatite inversée, la dermatite en gouttes, la dermatite psoriasiforme et les formes pustuleuses généralisées.⁶ Les pustules palmoplantaires, observées dans environ un tiers des cas, peuvent être associées simultanément à d'autres morphologies. Malgré la prédilection pour les éruptions pustuleuses, la pustulose généralisée est un phénomène rare avec moins de 3 % de cas décrits dans des cohortes plus importantes.¹³ Une caractéristique notable du PP induit par le TNF, qui survient chez une minorité de patients (environ 10 %), est la possibilité d'une atteinte du cuir chevelu avec alopécie régionale, qui n'est pas observée dans le psoriasis classique.^{6,7} Cette atteinte du cuir chevelu se manifeste typiquement par des lésions érythémateuses psoriasiques, hyperkératosiques et parfois exsudatives/pustuleuses.

La nature pléomorphe du PP, associée à la période de latence variable depuis l'exposition initiale au médicament, peut rendre l'étiologie de l'éruption difficile à identifier. Le PP survient généralement au cours de la première année d'utilisation des inhibiteurs du TNF, avec un délai moyen d'environ 11 mois chez l'adulte et de 22 mois chez l'enfant.¹⁴

Les facteurs prédictifs d'un PP étendu ou grave avec alopécie sont le sexe féminin, le jeune âge, le tabagisme et le fait d'être atteint de la maladie de Crohn, avec un risque particulièrement élevé chez les patients sous adalimumab.⁶

Dans de rares cas, le PP peut s'accompagner de manifestations articulaires, ressemblant à la fois à une arthralgie secondaire à la régulation de l'IFN et à un véritable rhumatisme psoriasique avec synovite, associé à la régulation des voies de l'IL-17 et de l'IL-23.

Une considération diagnostique importante pour les cliniciens lors de la prise en charge de patients suspectés d'être atteints de PP et traités par des agents moins couramment décrits (par exemple, l'IL-17) est de savoir si l'éruption représente une percée de psoriasis classique ou de multiples pathologies concurrentes.

Prise en charge

La prise en charge du PP est souvent une décision multidisciplinaire qui implique une réévaluation de la biothérapie, en l'absence d'une échelle de traitement standard ou de lignes directrices publiées. Dans les cas légers, les thérapies topiques peuvent être considérées comme la première ligne de traitement, seules ou en association avec la photothérapie.¹⁵ Il s'agit notamment des agonistes de la vitamine D, des corticostéroïdes, des inhibiteurs de la calcineurine, de l'acide salicylique ou des rétinoïdes et, plus récemment, des inhibiteurs de la phosphodiesterase. L'interruption ou l'alternance de la biothérapie est l'approche la plus simple, la résolution des symptômes étant observée chez de nombreux patients après l'arrêt du traitement. Toutefois, cette décision doit être mise en balance avec le risque d'exacerbation de l'état inflammatoire sous-jacent, en particulier chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère ou de la maladie de Crohn. Certains cliniciens organiseront une stadification de la maladie à intervalles réguliers avec des examens synoviaux, des analyses de sérum et de selles (calprotectine fécale) et/ou des modalités d'imagerie pour définir la maladie sous-jacente avant de s'engager dans une stratégie de prise en charge. Pour les patients qui ne peuvent pas arrêter les inhibiteurs du TNF, d'autres biothérapies, telles que les inhibiteurs de l'IL-17 ou de l'IL-12/23, se sont révélées prometteuses.

Dans une revue systématique sur le PP chez les patients atteints de MII après une exposition à un inhibiteur du TNF, l'ustekinumab a entraîné une résolution complète ou partielle chez 83,1 % des patients (n = 74/89), 75,4 % ayant maintenu leur rémission de la MII.^{13,16} Les résultats cliniques après des transitions entre classes de médicaments varient, mais ils sont généralement favorables, avec une amélioration du contrôle des symptômes et une réduction de la progression des lésions.

Les transitions entre des médicaments d'une même classe peuvent également être bénéfiques, mais elles ont été associées à la persistance ou à l'aggravation du PP induit dans de grandes études de cohorte. Par conséquent, cette approche doit être utilisée avec prudence et en fonction des besoins.

Des agents systémiques, tels que le méthotrexate ou la ciclosporine, peuvent également être envisagés pour les cas modérés à sévères dans le cadre d'une approche thérapeutique, bien que le profil risques-bénéfices de ces traitements devra être évalué avec soin. Les études soulignent l'importance d'une surveillance régulière des effets secondaires, en particulier lorsque des agents systémiques sont prescrits en même temps que des inhibiteurs du TNF. Pour les cas réfractaires, les inhibiteurs à petites

molécules tels que l'apremilast, qui modulent les voies inflammatoires intracellulaires, ont montré leur potentiel dans des études sur de petites cohortes, mais nécessitent une validation plus poussée dans des études et des essais de plus grande envergure.

Conclusion

Le PP représente un défi thérapeutique unique, reflétant la complexité d'une modulation immunitaire au travers de l'inhibition du TNF- α et la polarisation de l'immunité associée aux cellules Th17/Th2. Cette revue met en évidence l'épidémiologie imprévisible, la pathogenèse complexe et les diverses manifestations cliniques associées à cette maladie. Bien que les inhibiteurs du TNF soient indispensables au traitement de diverses maladies auto-immunes, l'émergence du PP nécessite une vigilance constante et une prise en charge adaptée. Les options thérapeutiques actuelles, en particulier les inhibiteurs de l'IL-17 et de l'IL-12/23, offrent des alternatives prometteuses pour prendre en charge le PP tout en maintenant le contrôle de la maladie auto-immune primaire. Il est indispensable de poursuivre les recherches sur les mécanismes immunologiques et les résultats à long terme associés au PP afin d'affiner les protocoles de traitement et améliorer les soins prodigués aux patients.

Coordonnées

David O. Croitoru, M.D.

Courriel : david.croitoru@utoronto.ca

Divulgence de renseignements financiers

Conflits d'intérêts : D.C. a été consultant et a reçu des honoraires de AbbVie, Amgen, Bausch Health, BioJAMP, Boehringer-Ingelheim, Bristol Meyers Squibb, Eli-Lilly, Janssen, Leo, Novartis, Pfizer, Sanofi-Regeneron, Sun Pharma et UCB.

Références

1. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasisiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut*. 2014;63(4):567-577. doi:10.1136/gutjnl-2012-302853
2. Klimko A, Olteanu AO, Tieranu I, Orzan OA, Toma CV, Ionescu EM, et al. Paradoxical psoriasis induced by ustekinumab: a comprehensive review and case report. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(1). doi:10.3390/medicina60010106
3. Brumfiel CM, Patel MH, Zirwas MJ. Development of psoriasis during treatment with dupilumab: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3):708-709. doi:10.1016/j.jaad.2021.05.013
4. Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, Belkhdja C, Demaria O, Navarini AA, et al. TNF blockade induces a dysregulated type

- I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun.* 2018;9(1):25. doi:10.1038/s41467-017-02466-4
5. Murphy MJ, Cohen JM, Vesely MD, Damsky W. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: a systematic review and analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(5):1080-1091. doi:10.1016/j.jaad.2020.12.010
 6. Croitoru DO, Brooks SG, Nathanielsz N, Silverberg O, Nicolau I, Drucker AM, et al. Predictors of severity in paradoxical psoriasis from biologic therapies: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(2):471-473. doi:10.1016/j.jaad.2022.06.019
 7. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):334-341. doi:10.1016/j.jaad.2016.08.012
 8. Alnaqbi KA, Zeyoudi JA, Fazal F, Alhaj OM, Jassim I, Albreki FA. Paradoxical psoriasis and worsening spondylitis due to secukinumab in a patient with ankylosing spondylitis: a case report and literature review. *Cureus.* 2023;15(12):e50726. doi:10.7759/cureus.50726
 9. Moran B, Gallagher C, Tobin AM, Fletcher JM. Enrichment of polyfunctional IL-17-producing T cells in paradoxical psoriasis skin lesions. *J Invest Dermatol.* 2020;140(5):1094-1097. doi:10.1016/j.jid.2019.10.010
 10. Safa G, Paumier V. Psoriasis induced by dupilumab therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(3):e49-e50. doi:10.1111/ced.13901
 11. Ahmad M, Murphy MJ, Damsky W, Leventhal J. Dupilumab-induced psoriasis in the setting of pembrolizumab therapy: an analysis of cytokine expression. *Int J Dermatol.* 2023;62(8):e424-e426. doi:10.1111/ijd.16538
 12. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol.* 2017;48:68-73. doi:10.1016/j.coi.2017.08.008
 13. Maronese CA, Valenti M, Moltrasio C, Romagnuolo M, Ferrucci SM, Gilliet M, et al. Paradoxical psoriasis: an updated review of clinical features, pathogenesis, and treatment options. *J Invest Dermatol.* 2024;144(11):2364-2376. doi:10.1016/j.jid.2024.05.015
 14. Böhner A, Jargosch M, Müller NS, Garzorz-Stark N, Pilz C, Lauffer F, et al. The neglected twin: Nummular eczema is a variant of atopic dermatitis with codominant T(H)2/T(H)17 immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;152(2):408-419. doi:10.1016/j.jaci.2023.04.009
 15. Mazloom SE, Yan D, Hu JZ, Ya J, Husni ME, Warren CB, et al. TNF- α inhibitor-induced psoriasis: a decade of experience at the Cleveland Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1590-1598. doi:10.1016/j.jaad.2018.12.018
 16. Karadeniz H, Ataş N, Avanoğlu Güler A, Tufan A. Treatment of anti-TNF-related paradoxical palmoplantar psoriasis in Behçet's disease with azathioprine. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 121(6):168.