

RÉACTIONS CUTANÉES INDÉSIRABLES DES TRAITEMENTS PAR ANTICORPS MONOCLONAUX

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1, 2), G.E. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : Nombreux sont les effets cutanés indésirables qui peuvent se manifester lors de la prise de divers anticorps (Ac) monoclonaux à titre thérapeutique. Certains sont directement liés aux effets pharmacologiques escomptés. D'autres sont l'expression de réactions iatrogènes plus classiques. Leur reconnaissance précoce et leur prise en charge adaptée sont importantes à respecter afin d'éviter une morbidité altérant sévèrement la qualité de vie, voire même le pronostic vital.

MOTS-CLÉS : EGF - VEGF - TNF- α - CD52 - CD20 - Réaction iatrogène

L'ère des anticorps (Ac) monoclonaux s'est ouverte. Ces médicaments font partie des nouvelles thérapies ciblées. Certains sont développés dans le but de bloquer soit des récepteurs à des facteurs de croissance cellulaire, soit des facteurs de croissance, impliqués dans certaines pathologies tumorales. D'autres visent des cytokines impliquées dans des pathologies inflammatoires chroniques. Au cours de ces traitements, des effets cutanés indésirables font parfois leur apparition et ils peuvent s'avérer importants. Leur reconnaissance précoce et leur prise en charge spécifique sont essentielles.

AGENTS ANTITUMORAUX

ANTICORPS ANTI-EGFR

Le cétuximab (Erbix[®], Merck) est un Ac monoclonal IgG1 dirigé contre le domaine externe du récepteur à l'EGF (epidermal growth factor). Il est utilisé en association avec l'irinotecan dans certains cas de cancer colo-rectal métastasé exprimant EGFR et, en association avec la radiothérapie pour les carcinomes épidermoïdes localement avancés de la tête et du cou. Il peut conduire à des effets cutanés indésirables sévères, qu'il partage avec des inhibiteurs de tyrosine kinase, bloquant le récepteur à l'EGF sur son site de phosphorylation de la partie intracellulaire du récepteur, comme l'erlotinib (Tarceva[®], Roche) utilisé dans certains cas de cancers bronchiques non à petites cellules, et le

CUTANEOUS ADVERSE REACTIONS TO MONOCLONAL ANTIBODY TREATMENTS

SUMMARY : A number of adverse skin reactions can occur during some treatments using monoclonal antibodies. Some of the reactions are specifically linked to the pharmacological effect of the drug. Others are the expression of more common drug reactions. Their early recognition and their adequate management are important to consider in order to avoid a morbidity severely altering the quality of life and even the life prognosis.

KEYWORDS : EGF - VEGF - TNF- α - CD52 - CD20 - Drug reaction

gefitinib. Les effets cutanés indésirables de ces molécules sont directement en relation avec leur action anti-EGFR (HER1), indépendamment de leur modalité d'action.

La toxicité cutanée de ces molécules est avant tout et surtout une éruption papulo-pustuleuse caractéristique, parfois dénommée «rash» ou encore «éruption acnéiforme» (1, 2). Elle est fréquente, atteignant 80 à 86 % des patients traités par cétuximab, et un pourcentage légèrement moindre de ceux traités par gefitinib et erlotinib. Malgré le fait que les lésions élémentaires soient des papulo-pustules, le plus souvent folliculaires, prédominant sur les zones séborrhéiques classiquement atteintes par l'acné, il ne s'agit pas d'une acné proprement dite. Les lésions sont purement inflammatoires, sans comédons, ni kystes. Elles peuvent s'étendre sur le tégument bien au-delà de l'atteinte classique du visage et du haut du tronc, atteignant alors le cuir chevelu (Fig. 1), le cou, le bas du tronc et les membres. Elles sont d'apparition rapide, survenant le plus souvent 1 à 3 semaines après le début du traitement, parfois déjà après quelques jours. Elles s'aggravent habituellement pendant les 3 à 5 premières semaines, puis tendent à se stabiliser voire à s'atténuer, même lors de la poursuite du traitement. Un aspect évocateur d'une dermatite séborrhéique (Fig. 2) avec érythème et desquamation complique souvent le tableau. Des érosions et des croûtes peuvent se développer sur les zones les plus atteintes. Le prurit est très souvent intense.

Quatre grades de sévérité ont été décrits par le NCICTC (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events), mais cette classification est critiquable par son mauvais reflet de la réalité clinique.

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, .

(2) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.



Figure 1. Croûtes du cuir chevelu secondaires à une importante réaction pustuleuse (patient traité par Ac anti-EGFR).



Figure 3. Xérose (patient traité par Ac anti-EGFR).



Figure 2. Eruption du dos de type dermatite séborrhéique très inflammatoire (patient traité par Ac anti-EGFR).



Figure 4. Vasculite des membres inférieurs (patient traité par Ac anti-EGFR).

Une xérose (Fig. 3) se développe un peu plus tardivement chez 10 à 35% des patients traités par anti-EGFR. Elle est communément généralisée. Elle peut s'avérer particulièrement gênante au niveau des mains et des pieds avec le développement de pulpites fissurées ou de kératodermies palmo-plantaires. En parallèle avec l'évolution de l'éruption papulo-pustuleuse, la xérose régresse après l'arrêt du traitement.

Des altérations des phanères, qui sont plus rares et plus tardives, peuvent persister après l'arrêt du traitement. Des ongles fins et cassants sont observés chez 10 à 20 % des patients. Des cas d'onycholyse ont été signalés, mais ce sont surtout des problèmes de paronychie (6 à 12 % des cas) et le développement de granulomes pyogéniques périunguéraux qui peuvent être pénibles car douloureux. Chez certains patients, les cheveux ont une croissance plus lente, deviennent fins et cassants ou peuvent changer de texture. A l'opposé, une croissance excessive des sourcils et des cils est parfois observée, de même

qu'une hypertrichose faciale plus diffuse. La trichomégalie des cils peut être responsable de phénomènes de blépharite et de conjonctivite.

Les muqueuses peuvent être atteintes, principalement sous forme d'une stomatite, d'aphtes buccaux et d'ulcérations nasales.

Parmi les autres effets cutanés indésirables, on peut citer des vasculites purpuriques des membres inférieurs (Fig. 4), ainsi que des hyperpigmentations post-inflammatoires et une photosensibilité. Quelques cas de réactions allergiques (urticair, anaphylaxie) ont en outre été rapportés.

Lorsque le cétuximab est utilisé en association avec la radiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (3), le champ d'irradiation peut subir une toxicité cutanée particulièrement sévère, même quand la réaction papulo-pustuleuse est retardée, voire inexistante, car la voie de signalisation dépendant de EGFR représente probablement un important médiateur de radiorésistance (4-5).

Histologiquement, la réaction papulo-pustuleuse se caractérise initialement par un infiltrat lymphocytaire T se développant au niveau de l'infundibulum folliculaire hyperkératosique correspondant à un microcomédon infraclinique. Ensuite, apparaît une folliculite suppurative par rupture du follicule.

La physiopathogénie de ces lésions n'est que partiellement élucidée. Aucune cause infectieuse n'est mise en évidence. Vraisemblablement, c'est l'inhibition des récepteurs à l'EGF normalement présents dans la peau qui expliquerait le caractère folliculo-centrique de la réaction. Ces récepteurs sont fortement exprimés dans la couche basale de l'épiderme et présents dans le follicule pileux sur toute la hauteur de la gaine épithéliale externe, ainsi qu'au niveau des sébocytes. L'EGF joue un rôle essentiel contrôlant la prolifération et la différenciation épidermique. Au niveau du follicule pileux, il intervient dans la régulation du cycle pileux en stimulant la transition anagène-catagène.

Le traitement des effets cutanés indésirables des agents anti-EGFR est mal codifié et n'est que partiellement efficace; il soulage cependant le patient. Toutes les molécules et formulations disponibles pour le traitement de l'acné banale ont été utilisées. Les topiques potentiellement irritants comme le peroxyde de benzoyle et les rétinoïdes sont cependant à éviter. La préférence est donnée à l'érythromycine ou au métronidazole soit en gel ou lotion, soit en crème. Les tétracyclines *per os* sont également utiles. Ces antibiotiques ont un effet anti-inflammatoire. L'isotrétinoïne *per os* peut être déconseillée car elle aggrave le prurit et la xérose. Ceux-ci bénéficient de topiques émoullissants abondamment appliqués et d'antihistaminiques *per os*. Rarement, en cas de xérose très inflammatoire, les corticostéroïdes topiques trouvent une indication. Les paronychies nécessitent des soins antiseptiques et des attouchements au crayon de nitrate d'argent aidant à la régression des granulomes pyogéniques.

ANTICORPS ANTI-HER2

Le trastuzumab (Herceptin[®], Roche) est un Ac monoclonal recombinant humanisé qui se lie avec une haute affinité au domaine extracellulaire du récepteur 2 au facteur de croissance épidermique humain (HER2). HER2 et HER1 appartiennent à la même famille de récepteurs; ceux-ci ont une structure semblable, montrent une grande homologie dans leur domaine tyrosine kinase cytoplasmique, mais diffèrent par leur domaine extracellulaire et C-terminal. Le trastuzumab

est utilisé dans le traitement des cancers du sein qui surexpriment HER2, en monothérapie ou en association à une chimiothérapie. Son mécanisme d'action est complexe. Une réaction d'hypersensibilité sévère avec angioedème est une éventualité peu fréquente et surtout observée lors de la première perfusion. Un rash de sévérité légère à modérée peut également se développer au cours des premières perfusions. Le développement d'une alopecie ou de problèmes muqueux est plus fréquent chez les patients traités par l'association trastuzumab-docetaxel que chez ceux traités par docetaxel seul, mais sans gravité plus importante des symptômes (6). Une réaction de photosensibilité attribuée à une aberration dans le métabolisme des porphyrines, a été observée chez une patiente traitée par trastuzumab et paclitaxel (7).

AGENTS ANTI-VEGF

Le bévaccizumab (Avastin[®], Roche) est un Ac monoclonal recombinant humanisé utilisé dans le cancer colo-rectal métastaté. Le cancer du sein métastatique, le cancer du rein avancé et/ou métastatique, certains cancers bronchiques non à petites cellules ainsi que le cancer pancréatique métastaté sont d'autres indications. Le bévaccizumab se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur clé de l'angiogenèse et de la vasculogenèse, qui a en outre des effets hématopoïétiques. Il inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR1), et KDR (VEGFR2).

A côté de réactions indésirables graves comme des perforations gastro-intestinales, des hémorragies et des thrombo-embolies artérielles, on observe des réactions cutanées indésirables peu graves, mais très fréquentes consistant en une dermite exfoliative, une xérose et une dépigmentation. Le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire est également fréquent, il est surtout associé à la chimiothérapie par capécitabine, mais semble exacerbé par le bévaccizumab. Des hémorragies cutanéomuqueuses, essentiellement de type épistaxis, ont été notées chez 20 à 40 % des patients traités.

Les effets cutanés indésirables des agents anti-VEGF sont davantage décrits pour le sorafenib (Nexavar[®], Bayer) et le sunitinib (Sutent[®], Pfizer), deux inhibiteurs de tyrosine kinase. Avec ces deux molécules, on observe fréquemment un syndrome main-pied se traduisant d'abord par un érythème avec des sensations de dysesthésies et de cuisson et se compliquant secondairement d'une kératodermie avec hyperkératose importante et invalidante des zones de frottement

palmo-plantaires, des hémorragies sous-unguérales en flammèches ainsi qu'une xérose. D'autres effets cutanés indésirables sont spécifiques soit au sorafénib, soit au sunitinib, ce qui peut s'expliquer par des cibles moléculaires partiellement différentes (8). Le spectre encore différent des effets cutanés indésirables du bévacizumab doit également s'expliquer par le fait qu'il existe vraisemblablement d'autres ligands que les isoformes de VEGF pour les récepteurs VEGFR.

ANTICORPS ANTI-CD52

L'alemtuzumab (MAB Campath®, Schering) est un Ac monoclonal IgG1 kappa humanisé spécifique du CD52 utilisé dans le traitement de certaines leucémies lymphoïdes chroniques. Le CD52 est exprimé à la surface des lymphocytes B et T et de façon moindre sur les monocytes-macrophages. Les effets cutanés indésirables comportent une réaction inflammatoire au site d'injection IV (90%), une réaction urticarienne au moment de la première perfusion (syndrome de libération cytokinique), des éruptions inflammatoires transitoires isolées dans les 3 jours suivant la perfusion, des hémorragies sous-cutanées (purpura thrombopénique idiopathique), des infections cutanées principalement virales.

AGENTS IMMUNOMODULATEURS

ANTICORPS ANTI-TNF α

Utilisés dans des indications rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, arthropathies psoriasiques), gastro-entérologiques (maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique), ainsi que pour le traitement du psoriasis grave ne pouvant plus être contrôlé par d'autres modalités thérapeutiques, les anti-TNF α peuvent induire divers effets cutanés indésirables (9).

L'infliximab (Remicade®, Shering Plough) est un Ac chimérique neutralisant l'action du TNF α en empêchant sa fixation sur son récepteur. Le fragment Fc de l'Ac est une IgG1 humaine, alors que 25% de la molécule est d'origine murine, ce qui explique le développement possible d'Ac anti-infliximab. Des réactions sévères d'hypersensibilité surviennent dans près de 3% des cas; elles sont de type anaphylactique correspondant à une urticaire, un bronchospasme et une hypotension. Des réactions anaphylactoïdes avec des symptômes plus discrets et moins spécifiques sont en outre décrites dans 17% des cas. Le prurit est alors la seule manifestation cutanée. Ces réactions sont favorisées par des traite-

ments irréguliers ou intermittents, ainsi que par le développement d'Ac antinucléaires ou anti-infliximab.

L'adalimumab (Humira®, Abbott) est la dernière génération d'Ac anti-TNF α , presque entièrement humain. L'induction d'Ac anti-adalimumab est peu probable.

Avec tous les agents anti-TNF α , qu'il s'agisse des Ac monoclonaux précités ou de l'étanercept (Enbrel®, Wyeth), l'induction possible de maladies auto-immunes est une préoccupation. Les cas de vrais lupus érythémateux induits sont cependant considérés comme rares; il s'agirait surtout de lupus subaigus. L'aggravation d'un lupus préexistant a également été rapportée. Sous traitement anti-TNF- α , 30% des patients auraient une augmentation du facteur antinucléaire et 11 à 17% des Ac anti-ADN, les anti-histones restant rares. Des cas de vasculite font l'objet de nombreuses publications. Une analyse de 233 cas (10) de maladies autoimmunitaires induites par anti-TNF- α chez des patients atteints majoritairement d'arthrite rhumatoïde a rapporté 113 cas de vasculite, 92 cas de lupus érythémateux et 24 cas de maladie pulmonaire interstitielle. Parmi ces patients, 105 recevaient l'infliximab, 96 l'étanercept, et 21 l'adalimumab. Parmi les cas de lupus érythémateux, 43 % étaient induits par l'infliximab, 40 % par l'étanercept et 16 % par l'adalimumab. Au moins 1/3 des cas remplissaient les critères d'un lupus érythémateux systémique. Parmi les vasculites, 53 % étaient induites par l'étanercept, 42% par l'infliximab et 4% par l'adalimumab. Ces vasculites étaient surtout de type leucocytoclasique, se traduisant cliniquement par un purpura. 25% des patients présentant une vasculite cutanée avaient également des localisations extracutanées. Les maladies pulmonaires interstitielles étaient grevées d'un mauvais pronostic et favorisées par le rôle adjuvant du méthotrexate.

Des cas isolés d'autres manifestations immunologiques ont en outre été rapportés chez des patients traités par infliximab (11-13) : érythème polymorphe, éruption lichénoïde, éruption urticarienne, pelade. Un cas de sclérodème a en outre été décrit (12) chez un patient ayant développé des Ac antichimériques à titre élevé, avec amélioration à l'arrêt du traitement et sans récurrence sous étanercept. Des folliculites perforantes sont une autre observation (15). Cinq cas de dermatite granulomateuse interstitielle ont aussi été rapportés sous l'action de divers agents anti-TNF- α , avec régression à l'arrêt des traitements (16).

Une méta-analyse a révélé une augmentation d'incidence d'infections sévères, ainsi qu'une

augmentation dose-dépendante du risque de survenue de cancers chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde traitée par infliximab et adalimumab (17). Un risque accru d'infection bactérienne sévère a aussi été rapporté chez des patients traités par étanercept, en particulier au cours des 6 premiers mois de traitement (18). Parmi des effets cutanés indésirables observés chez 35/150 patients traités par l'un ou l'autre agent anti-TNF- α pour arthrite rhumatoïde, 13 patients présentaient un problème infectieux, bactérien, viral ou fongique (19). Des publications isolées rapportent des infections cutanées graves ou atypiques de diagnostic clinique peu évident comme des mycoses profondes ou une tuberculose cutanée (20-22). Pour certains auteurs, le taux global accru d'infections sévères sous agents anti-TNF- α dépendrait surtout de la fréquence accrue d'infections cutanées et des tissus mous (23), ce qui souligne le rôle prépondérant du TNF- α dans la défense immunitaire de ces tissus.

La survenue de carcinomes cutanés de type spinocellulaire à croissance rapide a été observée chez plusieurs patients peu après le début d'un traitement par anti-TNF- α (24, 25). Ces observations ne sont cependant pas confirmées par le suivi pendant 5 ans d'une cohorte de 1.442 patients traités en moyenne pendant 3-5 ans (26). Ces publications concernaient surtout des patients atteints d'arthrite rhumatoïde traités par étanercept. Or, cette molécule de la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase bloque le TNF- α de façon moins importante que les Ac monoclonaux pour lesquels les effets secondaires semblent plus marqués. En pratique donc, en cours de traitement par agents anti-TNF- α , une surveillance cutanée carcinologique est recommandée et, si les antécédents de carcinome spinocellulaire traité ne constituent par une contre-indication à l'instauration du traitement, il est toujours préférable de traiter préventivement chez ces patients toutes les lésions qui, comme les kératoses actiniques, sont sujettes à dégénérescence.

La survenue de nevi éruptifs (27) a été rapportée sous étanercept et infliximab associé au méthotrexate sans qu'un lien puisse être établi avec le développement d'un mélanome. Là aussi, la surveillance dermatologique semble une attitude prudente. Il ne faut pas oublier que lorsqu'un agent anti-TNF- α est prescrit à un patient psoriasique, celui-ci a quasiment toujours reçu auparavant une photothérapie qui le prédispose aux néoplasies kératinocytaires et mélanocytaires.

Quelques cas de lymphomes cutanés CD30+ ont été rapportés après infliximab associé soit au méthotrexate, soit à la ciclosporine. L'éta-

nercept a cependant été considéré comme «sans danger» dans un groupe de 13 patients souffrant d'un lymphome T récidivant (28). En pratique, il est conseillé de rester méfiant avec les agents anti-TNF- α en particulier devant toute éruption psoriasiforme peu typique qui pourrait histologiquement s'avérer être un lymphome épidermo-trope.

A côté des effets cutanés indésirables «attendus» des agents anti-TNF- α , de plus en plus de publications rapportent actuellement des effets cutanés «paradoxaux» à savoir le déclenchement, ou plus rarement l'exacerbation, d'un psoriasis chez des patients recevant l'un ou l'autre agent anti-TNF- α pour un rhumatisme inflammatoire ou une autre indication (29, 30). La prévalence de cet effet paradoxal avoisinerait 3 %, voire davantage. La forme la plus courante du psoriasis ainsi déclenché est une éruption pustuleuse palmo-plantaire (Fig. 5 a, b), qui peut s'avérer d'évolution chronique malgré un traitement antipsoriasique et même si la médication anti-TNF- α est interrompue. A l'inverse, l'éruption régresse chez certains patients alors que le traitement par anti-TNF- α est poursuivi. Il semble



Figure 5a, b. Eruption pustuleuse palmo-plantaire 3 mois après l'instauration d'un traitement par anti-TNF- α pour un psoriasis; éruption apparue alors que la réponse thérapeutique était excellente.

important, dans la décision d'interrompre ou non le traitement par anti-TNF- α , d'avoir une notion précise de la réaction pustuleuse observée, une poussée de psoriasis étant à différencier d'une éruption psoriasiforme médicamenteuse (30). Le mécanisme physio-pathologique supposé de ces poussées paradoxales de psoriasis serait la production d'interféron de type 1 (α et β) par les précurseurs des cellules dendritiques plasmocytoides en réponse aux agents anti-TNF- α , l'interféron α étant connu pour ses propriétés d'induction ou d'aggravation du psoriasis. Une autre hypothèse serait la stimulation d'une réaction d'autoréactivité avec infiltration cutanée par des lymphocytes autoréactifs.

AGENTS MIXTES

Le rituximab (MabThera[®], Roche) est un Ac monoclonal chimérique anti-CD20. Le CD20 est un marqueur spécifique du lymphocyte B. Il est utilisé dans le traitement de certains lymphomes B et de l'arthrite rhumatoïde résistante à d'autres inducteurs de rémission. Il est actif dans diverses maladies autoimmunes de nature hématologique et autres. Dans une série de patients traités pour un lymphome B, 44% ont présenté des effets cutanés indésirables correspondant à un syndrome de relargage de cytokines. Celui-ci, plus fréquent lorsque la masse tumorale est importante, s'est manifesté lors de la première perfusion par des sueurs nocturnes (15% des cas), un rash (15%), du prurit (14%), de l'urticaire (8%) et des symptômes généraux (31). Le syndrome de relargage de cytokines peut être limité au site des lésions cutanées traitées par voie générale (32) et révéler des lésions infracliniques. Chez les patients présentant une réaction sévère, il faut être attentif à la possibilité d'un syndrome de lyse tumorale se traduisant par des anomalies biologiques et une possible insuffisance respiratoire aiguë pouvant conduire au décès. Une véritable réaction d'hypersensibilité avec des symptômes proches de ceux du syndrome de relargage de cytokines peut, d'autre part, se produire. Dans ce cas, les symptômes se manifestent dès les premières minutes de la perfusion. Chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde, une réaction en cours de perfusion se manifeste dans 38 à 45% des cas, mais est souvent moins sévère que chez ceux atteints de lymphome. Certains patients développent des Ac antichimériques, plus fréquemment lorsque l'affection traitée est une arthrite rhumatoïde plutôt qu'un lymphome. En cas de nécessité de retraitement, ces Ac peuvent majorer les réac-

tions liées à la perfusion et les réactions allergiques lors de perfusions ultérieures.

Les cas de réactions cutanées graves sont extrêmement rares, estimés à 0,01% dans une série de 167.000 patients traités. Un cas de maladie de Stevens Johnson d'évolution prolongée et fatale a notamment été décrit (33).

Des troubles muqueux (stomatite, conjonctivite) sont une autre complication possible du traitement par rituximab. L'alopécie est deux fois plus fréquente chez les patients recevant l'association rituximab-CHOP plutôt qu'une chimiothérapie CHOP sans rituximab. Une légère augmentation du taux global d'infections est rapportée chez les patients traités pour arthrite rhumatoïde avec quelques cas décrits d'infections graves. Une augmentation d'incidence d'infections par herpès zoster a été observée dans un groupe de patients âgés traités par rituximab et chimiothérapie de type CHOP pour lymphome B diffus à larges cellules. Trois cas d'activation d'un carcinome spinocellulaire cutané sous traitement prolongé par rituximab ont aussi été observés (34).

ANTICORPS IMMUNOSUPPESSEURS

AGENTS ANTI-IL2 R α

Le basiliximab (Simulect[®], Novartis Pharma) et le dacliximab (Zenapax[®]) sont deux Ac monoclonaux dirigés contre la chaîne α du récepteur à l'interleukine 2 (CD25), utilisés dans la prévention du rejet aigu de la greffe de rein. Le CD25 caractérise les lymphocytes T activés.

Les effets cutanés indésirables de ces deux molécules sont rares. A côté d'un risque infectieux théorique et de retards de cicatrisation, on a décrit pour le basiliximab un risque d'hypersensibilité immédiate, de syndrome de fuite capillaire ainsi que l'induction d'une hypertrichose chez l'enfant; le dacliximab peut induire une xérose avec prurit ainsi qu'une acné.

ANTICORPS ANTI-CD3

Le muromonab CD3 (Orthoclone OKT3, Janssen-Cilag) est indiqué dans le traitement du rejet aigu de greffe d'organe (rein, foie, cœur). C'est un Ac monoclonal de souris dirigé contre le CD3, marqueur de tous les lymphocytes T. Ses effets cutanés indésirables sont fréquents et potentiellement graves : syndrome de libération cytokinique, réactions d'hypersensibilité IgE dépendante et parfois tardives par formation de complexes immuns, syndrome de Stevens-

Johnson, risque infectieux, risque néoplasique théorique.

ANTICORPS AVEC INDICATIONS DIVERSES

Le palivizumab (Synagis[®], Abbott) est un Ac monoclonal contre le virus syncytial respiratoire (VSR). Il est utilisé en prévention chez le prématuré et l'enfant à risque en cas d'épidémie à VSR. Ses effets cutanés indésirables sont rares : réaction au site d'injection, hypersensibilité immédiate, éruptions inflammatoires transitoires peu spécifiques.

L'omalizumab (Xolair[®], Novartis Pharma) est un autre Ac monoclonal humanisé, fabriqué par ADN recombinant. Dirigé contre les IgE humaines, il a été développé pour le contrôle de l'asthme allergique. Les réactions aux points d'injection sont fréquentes. Urticaire, rash, prurit et photosensibilité sont considérés comme des effets aduerses peu fréquents. Angioœdème et réactions anaphylactiques sont rares, mais peuvent survenir même après une longue période de traitement et, parfois, plusieurs heures après l'injection; le risque d'anaphylaxie est cependant minimisé par le fait que l'omalizumab ne se lie qu'aux IgE libres. Des cas d'angéite granulomateuse allergique de Churg et Strauss ont été décrits sous traitement par omalizumab (35); les signes cliniques cutanés, une biopsie cutanée, la recherche de pANCA et d'une hyperéosinophilie peuvent être de précieux éléments de diagnostic précoce.

CONCLUSION

L'emploi thérapeutique d'Ac monoclonaux n'échappe pas à son cortège de réactions cutanées indésirables. Chaque groupe de ces médicaments ciblés est responsable de quelques réactions qui sont, pour la plupart, prévisibles, certaines typiques, d'autres aspécifiques. Le patient doit être prévenu et le médecin doit les connaître et y être attentif pour éviter une morbidité excessive ou une issue plus dramatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agero ALC, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, et al.— Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*, 2006, **55**, 657-670.
2. Piérard-Franchimont C, Blaise G, Paquet P, et al.— Acné iatrogène paroxystique et les inhibiteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR). *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 11-14.
3. Salama JK, Seiwert TY, Vokes EE.— Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 2008, **135**, 148-153.

4. Bonner JA, Ang K.— More on severe cutaneous reaction with radiotherapy and cetuximab. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 1872-1873.
5. Harari PM, Allen GW, Bonner JA.— Biology of interactions : anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 4057-4065.
6. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al.— Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human EGFR2 positive metastatic breast cancer administered as first line treatment. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 4265-4274.
7. Cohen AD, Mermershtain W, Geffon DB, et al.— Cutaneous photosensitivity induced by paclitaxel and trastuzumab therapy associated with aberrations in the biosynthesis of porphyrins. *J Dermatol Treat*, 2005, **16**, 19-21.
8. Autier J, Mateus C, Wechsler J, et al.— Effets secondaires cutanés de sorafénib et du sunitinib. *Ann Dermatol Venereol*, 2008, **135**, 148-153.
9. Lee HH, Song IH, Friedrich M, et al.— Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol*, 2007, **156**, 486-491.
10. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al.— Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine*, 2007, **86**, 242-251.
11. Tutar E, Ekici F, Naçar N, et al.— Delayed maculopapular, urticarial rash due to infliximab in two children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2004, **43**, 674-675.
12. Vergara G, Silvestre JF, Betlloch I, et al.— Cutaneous drug eruption to infliximab : report of 4 cases with an interface dermatitis pattern. *Arch Derm*, 2002, **138**, 1258-1259.
13. Ettetfagh L, Nedorost S, Mirmirani P.— Alopecia areata in a patient using infliximab : new insights into the role of tumor necrosis factor on human hair follicles. *Arch Derm*, 2004, **140**, 1012.
14. Ranganathan P.— Infliximab-induced scleredema in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheum*, 2005, **11**, 319-322.
15. Gilaberte Y, Coscojuela C, Vázquez C, et al.— Perforating folliculitis associated with tumour necrosis factor-alpha inhibitors administered for rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol*, 2007, **156**, 368-371.
16. Deng A, Harvey V, Sina B, et al.— Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Arch Derm*, 2006, **142**, 198-202.
17. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al.— 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, **295**, 2275-2285.
18. Curtis JR, Patkar N, Xie A, et al.— Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*, 2007, **56**, 1125-1133.
19. Lee HH, Song IH, Friedrich M, et al.— Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol*, 2007, **156**, 486-491.

20. Asano Y, Kano Y, shiohara T.— Atypical cutaneous tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Acta Derm Venereol*, 2008, **88**, 183-184.
21. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, et al.— Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 1959-1966.
22. Fabre S, Gibert C, Lechiche C, et al.— Primary cutaneous Nocardia otitidiscaviarum infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *J Rheum*, 2005, **32**, 242-243.
23. Dixon WG, Watson K, Lunt M, 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. *Arth Rheum*, 2006, **54**, 2368-2376.
24. Smith KJ, Skelton HG.— Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor alpha receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *JAAD*, 2001, **45**, 953-956.
25. Esser AC, Abril A, Fayne S, Doyle JA.— Acute development of multiple keratoacanthomas and squamous cell carcinomas after treatment with infliximab. *JAAD*, 2004, **50**, S75-S77.
26. Lebowhl M, Blum R, Berkowitz E, 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 Derm*, 2005, **141**, 861-864.
27. Bovenschen HJ, Tjioe M, Vermaat H, et al.— Induction of eruptive benign melanocytic naevi by immune suppressive agents, including biologicals. *Br J Derm*, 2006, **154**, 880-884.
28. Tximberidou AM, Giles FJ, Duvic M, Kurzrock R.— Pilot study of etanercept in patients with relapsed cutaneous T cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol*, 2004, **51**, 200-204.
29. Passarini B, Infusino SD, Barbieri E, et al.— Cutaneous manifestations in inflammatory bowel diseases: eight cases of psoriasis induced by anti-tumor-necrosis-factor antibody therapy. *Dermatology*, 2007, **215**, 295-300.
30. Wollina U, Hansel G, Koch A, et al.— 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**, 1-14.
31. Gellrich S, Muche JM, Wilks A, et al.— Systemic eight cycle anti CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas – an applicational observation. *Br J Dermatol*, 2005, **153**, 167-173.
32. Perez-Gala S, Delgado-Jimenez Y, Goirez R, et al.— Cytokine-release syndrome related to rituximab limited to lesions and excision scars of lesions of primary cutaneous lymphoma. *Arch Dermatol*, 2006, **142**, 1516-1517.
33. Lowndes S, Darby A, Read G, Lister A.— Stevens Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol*, 2002, **13**, 1948-1950.
34. Fogary GB, Bayne M, Bedford P, et al.— Three cases of activation of cutaneous squamous cell carcinoma during treatment with prolonged administration of rituximab. *Clin Oncol (R. Coll Radiol)*, 2006, **18**, 155-156.
35. Puechal X, Rivereau P, Vinchon F.— Churg-Strauss syndrome associated with omalizumab. *Eur J Intern Med*, 2008, **19**, 364-366.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be,