LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Maladie de Crohn induite par l'éтанercept : à propos d'une nouvelle observation

D. MRABET (1), A. SELMI (1), A. FILALI (2), H. SAHLI (1), S. SELLAMI (1)

RESUME : Nous rapportons le cas d'une maladie de Crohn (MC) induite par l'éтанercept et nous essayons, à travers une revue de la littérature, de rechercher des cas similaires et de discuter les mécanismes responsables de ce phénomène. Mr AZ, âgé de 27 ans est suivi dans notre service pour une spondylarthrite ankylosante primitive (SPA) dans sa forme axiale et périphérique évoluant depuis 8 ans. Sa maladie a résisté à différentes classes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et à la salazopyrine, et a nécessité la mise sous éтанercept. A onze mois de traitement, le patient a développé une MC colique sévère ayant bien répondu aux traitements usuels. Pour sa SPA, l'éтанercept a été arrêté et une demande d'infliximab a été formulée. L'apparition d'une maladie de Crohn sous éтанercept est considérée par certains comme étant une atteinte à médiation immunitaire. Le rôle causal de l'éтанercept reste à confirmer à ce stade.

MOTS-CLÉS : *Etanercept - Maladie de Crohn - Effet indésirable - Spondylarthrite ankylosante - anti-TNF alpha*

INTRODUCTION

Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle majeur dans les rhumatismes inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde (PR), le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante primitive (SPA) ainsi que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Cependant, le TNF- α intervient dans les mécanismes de défense de l'organisme par la formation de granulomes éliminant les agents pathogènes, expliquant le risque infectieux majeur lié à l'utilisation des anti-TNF- α .

A côté de ce risque infectieux, d'autres effets secondaires inhabituels ont été observés sous ces traitements, tels que l'apparition d'un lupus systémique, de maladies démyélinisantes, de néphropathies glomérulaires, de sarcoïdose ou de lésions de psoriasis cutané et ce, par un mécanisme à médiation immunitaire.

OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'un homme âgé de 27 ans, sans antécédents personnels ou familiaux particuliers et non tabagique, qui était suivi dans notre service pour une SPA dans sa forme axiale

ONSET OF CROHN'S DISEASE INDUCED BY ETANERCEPT THERAPY : A CASE REPORT

SUMMARY : A 27-year-old-man was diagnosed as having ankylosing spondylitis (AS) in 2003 and received a treatment by etanercept. Typical symptoms of active Crohn's disease (CD) developed 11 months after initiation of etanercept therapy. At colonoscopy, lesions compatible with CD were found endoscopically and histologically. Etanercept was interrupted and CD responded to standard treatment. A switch to infliximab was decided to treat a flare up of AS. New onset CD may be considered an immune mediated injury induced by etanercept, but the causative role of the latter has not been demonstrated at this stage.

KEYWORDS : *Etanercept - Crohn's disease - Side effect - Ankylosing spondylitis - Tumor necrosis factor- α inhibitor*

et périphérique évoluant depuis 8 ans et compliquée d'une coxite droite. Le diagnostic de SPA a été retenu devant l'association d'une sacro-iliite bilatérale au stade 4 et d'une rachialgie inflammatoire. Le patient a été mis sous anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) associés à la Salazopyrine®, mais sa maladie est restée active (BASDAI à 68/100) entraînant un handicap fonctionnel majeur (BASFI à 79/100). L'indication de passage à une biothérapie anti-TNF- α s'est alors posée. Il a été mis sous éтанercept. L'évolution sous anti-TNF- α fut initialement marquée par une diminution nette de ses rachialgies inflammatoires et la disparition du syndrome inflammatoire biologique (SIB). Le BASDAI de contrôle était de 43/100. Le patient a aussi arrêté les AINS vu l'amélioration spectaculaire de ses rachialgies. A onze mois de traitement par éтанercept, le patient a développé des douleurs abdominales diffuses associées à une diarrhée glairo-sanglante à raison de 8 selles par jour et à une ré-ascension du syndrome inflammatoire biologique. Une échographie abdominale a montré une atteinte inflammatoire du côlon gauche. Une colonoscopie totale a alors été pratiquée et a mis en évidence, à partir du mi-transverse gauche, de larges espaces de muqueuse pathologique, congestive, boursouflée, siège d'ulcérations creusantes occupant 70% de la surface, associées à des ulcérations en puits de l'angle colique gauche. L'examen microscopique des biopsies coliques a mis en évidence des pertes de substance muqueuse, des distorsions glandulaires et une infiltration lympho-plasmocytaire du chorion muqueux, cadrant avec le diagnostic

(1) Service de Rhumatologie. CHU La Rabta, 1007 Tunis, Tunisie.

(2) Service de Gastro-entérologie. CHU La Rabta, 1007 Tunis, Tunisie.

de MC colique en poussée sévère. Par ailleurs, il n'y avait pas de signes histologiques évocateurs d'une infection colique, en particulier tuberculeuse, et l'enquête bactériologique à la recherche d'une tuberculose était négative. Il est important de noter que le patient a eu, un an avant sa mise sous anti-TNF- α , une colonoscopie totale, dans le cadre d'exploration d'une anémie; elle s'était révélée normale. L'éta-nercept a été alors arrêté. Le patient a été transféré au service de Gastro-entérologie où il a été mis sous bolus de corticoïdes, sous inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et double antibiothérapie pendant 10 jours avec relais par une corticothérapie orale à la dose de 1mg/kg/jour et par l'Imurel® à la dose de 100 mg/jour. Sous ce traitement, il y a eu amélioration partielle de sa MC avec disparition des douleurs abdominales, diminution du nombre de selles à 4 par jour. La colonoscopie de contrôle a également démontré une guérison des ulcérations muqueuses et une disparition de l'infiltrat inflammatoire du chorion muqueux. Par contre, le patient a présenté une recrudescence nette de ses rachialgies et des douleurs inguinales droites. Un changement vers l'infliximab a alors été décidé, ce qui a permis un meilleur contrôle de la maladie rhumatologique et une rémission prolongée de la MC. Le recul actuel est de 6 mois.

DISCUSSION

Neuf observations de MC induites par un traitement par éta-nercept ont été rapportées dans la littérature. Huit de ces patients avaient initialement une SPA primitive (1-5) et un présentait un rhumatisme psoriasique (6).

La relation entre spondylarthropathies et MICI a été bien décrite dans la littérature. L'iléocolonoscopie totale permet dans 24 à 49 % des cas de révéler une inflammation intestinale infraclinique chez des patients atteints de SPA (7, 8). Parmi ces derniers, 50 à 60 % présentent déjà des lésions intestinales microscopiques ressemblant à une MC. De plus, chez les patients suivis pour une MC, le fait de contracter une infection bactérienne digestive (*Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*...) semble être un facteur de risque de développer une spondylarthrite et ce, au bout de 10 à 20 ans environ (9).

Selon Rudwaleit et al, 40 à 60 % des patients connus porteurs d'une SPA primitive, présentent une inflammation intestinale démontrée par des données endoscopiques et/ou histologiques (10). A l'inverse, selon Mielants et al, seuls 7% des patients atteints de SPA associée à une MC

infraclinique, évoluent vers une authentique MICI (11).

Il en ressort que l'évolution naturelle d'une inflammation intestinale infraclinique vers une véritable MICI n'est pas exclue, mais semble peu probable.

Notre patient, avant sa mise sous éta-nercept, n'avait jamais présenté de signes cliniques orientant vers une MICI et avait bénéficié d'une colonoscopie qui était révélée normale.

La question est de savoir si l'apparition de la MC était due à un simple hasard ou à l'utilisation de l'éta-nercept. Braun et al ont montré dans une étude contrôlée randomisée en double aveugle, que l'incidence de la MC était légèrement plus élevée dans le groupe SPA sous éta-nercept (14 cas soit 2,2 cas pour 100 patient-année), que dans les groupes placebo (2 cas; 1,3 cas par 100 patient-années) ou SPA sous infliximab (1 cas soit 0.2 cas pour 100 patient-année) (12).

L'éta-nercept et l'infliximab sont également utilisés dans le traitement des manifestations rhumatologiques des MICI. Cependant, l'éta-nercept n'a jamais prouvé son efficacité sur les signes digestifs de la MC contrairement à l'Adalimumab et à l'infliximab (13, 14). En effet, il a été montré que les patients atteints d'une MC répondent mieux à l'infliximab avec un taux de réponse de 61% et de 65% au bout de 2 et de 4 semaines, respectivement. A l'inverse, le taux de réponse à l'éta-nercept ne diffère pas significativement de celui du placebo (13, 14).

Cette réponse variable suggère une différence dans les mécanismes d'action de l'éta-nercept et de l'infliximab au cours des MICI qui restent mal élucidés.

Il semble, selon certains, qu'une anomalie de l'apoptose des lymphocytes T (LcT) soit incriminée dans le déclenchement de l'inflammation chez les patients atteints de MC (16). Ces mêmes auteurs ont démontré que, seule, la liaison au TNF- α membranaire semble affecter l'apoptose des LcT et ce, grâce à des études sur des monocytes et des cellules de la *lamina propria* de patients atteints de MC (15).

D'un autre côté, les anti TNF- α influencent différemment la production cytokinique par les LcT. Zou et al ont mis en évidence que, après 3 mois de traitement par infliximab chez des patients atteints de SPA, la production du TNF- α et de l'INF gamma par les LcT CD4+ et CD8+ semble être réduite, alors que sous éta-nercept, elle augmente de manière significative (16). Ce même résultat a été confirmé par Berg et al qui démontrent une augmentation significative du

taux d'INF gamma chez un patient traité par étanercept pour une polyarthrite rhumatoïde (17).

L'hypothèse qui en ressort est que l'étanercept, en neutralisant uniquement le TNF- α soluble, augmente par un mécanisme de contre-régulation la production des cytokines par les LcT puisque ces derniers restent non affectés par l'étanercept (18).

Ainsi, chez les patients atteints de SPA et présentant une prédisposition à développer une inflammation de l'intestin, l'utilisation d'étanercept peut induire une authentique MICI, en augmentant la production de cytokines pro-inflammatoires (18).

Les anti-TNF- α sont également responsables de lésions à médiation immunitaire dont les mécanismes restent mal élucidés. En effet, selon de rares données de la littérature, les anti TNF- α peuvent, dans certaines circonstances, activer les LcT auto-réactifs entraînant des altérations tissulaires et ce, selon un mécanisme auto-immun (19). Ce dernier explique l'apparition, sous anti TNF- α , d'anticorps anti-nucléaires ainsi que de certains syndromes auto-immuns tel que le lupus systémique (20). Toutes ces lésions à médiation immunitaire disparaissent à l'arrêt de l'anti TNF- α et ce, avec ou sans corticothérapie (20). Le concept d'inflammation paradoxale pourrait, en dehors de l'apparition de lésions psoriasiformes, aussi expliquer certains cas d'échappement aux anti-TNF dans la maladie de Crohn (21). Toutefois ce mécanisme n'expliquerait pas pourquoi l'étanercept semble induire plus de maladies de Crohn que les autres anti-TNF alpha. Il pourrait plutôt porter sur une perturbation de l'immunité innée qui constitue une des bases génétiques de la maladie de Crohn (CARD15, ATG16L1, IRGM...). Sur le chromosome 16, au sein du locus PSORS8/IBD1, se trouve le gène CARD15 (ou NOD2) impliqué dans l'immunité innée (22) dont les mutations confèrent un risque relatif de 40% de développer une MC et s'observe chez 30 à 40% des malades (23). L'association de maladies inflammatoires à médiation immunitaire chez un même malade est connue (24). C'est avec la maladie de Crohn et les spondyloarthropathies que le lien est le plus fort. Il est sous-tendu par, d'une part, des données génétiques obtenues par les études de liaisons qui montrent des locus et/ou des gènes communs impliqués dans l'immunité innée. D'autre part, ce lien entre maladie de Crohn et spondyloarthropathies est soutenu par des données immunologiques, ces affections partageant des cellules effectrices dont les lymphocytes Th17 et des médiateurs de l'inflammation (TNF-alpha; Il-1, 17, 23...), ce qui explique

l'efficacité conjointe de certaines molécules biologiques comme les anti-TNF- α , l'anticorps anti-IL-12/23 et le rôle certain de quelques cofacteurs environnementaux parmi lesquels les infections bactériennes dans la genèse de ces maladies (21).

CONCLUSION

Le rôle de l'étanercept dans l'apparition de la MC chez notre patient est très probable, mais non certain. Au vu de ces données, les facteurs de risque de développer une MICI doivent être systématiquement recherchés chez les patients atteints de SPA. Si l'indication du passage aux anti-TNF- α se pose, ce léger risque potentiel doit être pris en compte dans le choix de l'anti-TNF à utiliser.

BIBLIOGRAPHIE

1. Song IH, Appel H, Haibel H, et al.— New onset of Crohn's disease during treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept. *J Rheumatol*, 2008, **35**, 532-536.
2. Brandt J, Listing J, Haibel H, et al.— Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 2005, **44**, 342-348.
3. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P.— Efficacy of etanercept for the treatment of Crohn's-related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis*, 2003, **62**, 74-76.
4. Davis JC, Van Der Heijde D, Braun J, et al.— Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis : a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 3230-3236.
5. Haraoui B, Krelbaum M.— Emergence of Crohn's disease during treatment with the anti-tumor necrosis factor ggent etanercept for ankylosing spondylitis : possible mechanisms of action. *Semin Arthritis Rheum*, 2009, **39**, 176-181.
6. Oh J, Arkfeld DG, Horwitz DA.— Development of Crohn's disease in a patient taking etanercept. *J Rheumatol*, 2005, **32**, 752-753.
7. De Keyser F, Elewaut D, De Vos M, et al.— Bowel inflammation and the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*, 1998, **24**, 785-813.
8. Mielants H, Veys EM.— The bowel and spondylarthritis: a clinical approach In : Calin A, Taurog JD, editors. *The spondyloarthropathies*. New York, Oxford University Press, 1998, 129-157.
9. Leirisalo-Repo M.— Prognosis, course of disease and treatment of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*, 1998, **24**, 737-751.
10. Rudwaleit M, Baeten D.— Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006, **20**, 451-471.
11. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al.— The evolution of spondylarthropathies in relation to gut histology. *J Rheumatol*, 1995, **22**, 2279-2284.

12. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al.— Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum*, 2007, **57**, 639-647.
13. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al.— A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 1029-1035.
14. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al.— Efficacy and safety of retreatment with antitumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1999, **117**, 761-769.
15. Sieper J, Van Den Brande J.— Diverse effects of infliximab and etanercept on T lymphocytes. *Semin Arthritis Rheum*, 2005, **34**, 23-27.
16. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, et al.— Down-regulation of the nonspecific and antigen-specific T cell cytokine response in ankylosing spondylitis during treatment with infliximab. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 780-790.
17. Berg L, Lampa J, Rogberg S, et al.— Increased peripheral T cell reactivity to microbial antigens and collagen type II in rheumatoid arthritis after treatment with soluble TNF- α receptors. *Ann Rheum Dis*, 2001, **60**, 133-139.
18. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, et al.— Up-regulation of the production of tumor necrosis factor alpha and interferon gamma by T cells in ankylosing spondylitis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis*, 2003, **62**, 561-564.
19. Sfikakis PP, Illiopoulos A, Elezoglou A, et al.— Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy : a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum*, 2005, **52**, 2513-2518.
20. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al.— Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine*, 2007, **86**, 242-251.
21. Delaporte E.— Affections inflammatoires à médiation immunitaire et psoriasis. *Ann Dermatol*, 2008, **135**, S269-S274.
22. Gregersen PK.— Modern genetics, ancient defenses, and potential therapies. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 1263-1265.
23. Xavier RJ, Podolsky DK.— Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2007, **448**, 427-434.
24. Ho P, Bruce IN, Silman A, et al.— Evidence for common genetic control in pathways of inflammation for Crohn's disease and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2005, **52**, 3596-3602.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Dalila Mrabet. Service de Rhumatologie, CHU La Rabta, 1007 Tunis, Tunisie.
Email : mrabetdalila@yahoo.fr