

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Granulomatose sarcoïdose-like chez les patients traités par anti-TNF α

A. PETROVICI (1), M.J. KAISER (2), R. LOUIS (3), D. NGUYEN DANG (4)

RÉSUMÉ : Depuis plusieurs années, les anti-TNF α sont proposés dans le traitement des maladies inflammatoires articulaires, telle la polyarthrite rhumatoïde. Le principal effet secondaire des anti-TNF α est le développement d'infections, en particulier de la tuberculose. Un nouvel effet paradoxal, rare, mais non exceptionnel, est celui de l'apparition d'une granulomatose sarcoïdose-like. Nous en rapportons une observation chez une patiente de 36 ans traitée par anti-TNF α pendant 9 ans. Nous obtenons une rémission quasi complète de la granulomatose après arrêt de l'éta nercept, l'anti-TNF α qui est le plus souvent incriminé dans ce type de réaction.

MOTS-CLÉS : *Anti-TNF α - Etanercept - Granulomatose sarcoïdose-like*

GRANULOMATOSE SARCOÏDOSE-LIKE CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR ANTI-TNF α

Nous rapportons le cas d'une patiente de 36 ans, non fumeuse, dont le diagnostic de polyarthrite juvénile a été posé à l'âge de 14 ans. Sa maladie a tout d'abord été traitée par des corticostéroïdes systémiques et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. En 2002, suite à la dégradation de la maladie rhumatologique sur le plan clinique et biologique, un traitement par un anti-TNF α , à savoir infliximab (Remicade[®]), en association avec du méthotrexate (Ledertrexate[®]) est débuté. Une radiographie du thorax et un test à la tuberculine sont préalablement réalisés et permettent d'exclure une tuberculose.

En 2004, la patiente consulte pour l'apparition d'une éruption cutanée attribuée au traitement par infliximab qui est alors interrompu et remplacé par un autre anti-TNF α , à savoir l'éta nercept, Enbrel[®]). Au moment du changement d'immunosuppresseur, la patiente se plaint également d'une dyspnée à la marche rapide sur surface plane, qui s'aggrave depuis quelques semaines et est accompagnée d'une toux sèche. Avant l'instauration du nouveau traitement, un scanner thoracique est réalisé, mettant en évidence de multiples micronodules au niveau des lobes supérieurs, sans adénopathie médiastinale. Une endoscopie bronchique

SARCOID-LIKE GRANULOMATOSIS IN PATIENTS TREATED WITH ANTI-TNF α

SUMMARY : Over recent years, anti-TNF α have been used to treat rheumatoid arthritis. The principal secondary effect of anti-TNF α is tuberculosis infections. Another paradoxical effect, previously less well understood, is the development of sarcoid-like granulomatous reactions. We report the case of a 36 year old woman who had been treated for 9 years with anti-TNF alpha. She developed a pulmonary sarcoid-like granulomatosis, complication that is rare but not exceptional in patients treated with TNF-blockers. Discontinuation of anti TNF usually led to recovery. It has been suggested that these reactions mainly occur with etanercept, but this requires further confirmation.

KEYWORDS : *Anti-TNF α - Etanercept - Sarcoid-like granulomatosis*

ne révèle pas de lésion endobronchique, mais révèle une muqueuse inflammatoire. Le lavage broncho-alvéolaire est également peu contributif, ne décelant pas de cellules inflammatoires particulières et un rapport CD4/CD8 dans les limites de la normale. Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent une capacité de la diffusion du CO diminuée à 55 % avec des volumes pulmonaires statiques et dynamiques normaux. Nous décidons, dans un premier temps, de considérer les nodules comme des nodules de bronchopneumonie classique et un traitement par antibiothérapie est prescrit.

Après cette cure d'antibiotiques, un second scanner thoracique ne démontre aucune évolution des nodules avec persistance, voire progression, des adénopathies au niveau médiastinal.

Un PET scan est alors réalisé, démontrant de nombreux foyers intensément hypermétaboliques pulmonaires, hilaires, médiastinaux et périclaviculaires gauches, le tout évoquant une maladie granulomateuse de type sarcoïdose. Une biopsie de la graisse préscalénique de Daniels est réalisée; son examen histologique met en évidence la présence de granulomes non caséux, compatibles avec une sarcoïdose. Aucune atteinte cardiologique ou ophtalmologique n'est décelée.

Au moment du diagnostic, les effets secondaires rares des anti-TNF α ne sont pas encore bien connus et le diagnostic de sarcoïdose n'est pas mis en rapport direct avec le traitement par anti-TNF α (infliximab). La sarcoïdose est

(1) Assistante, (3) Chef de Service, (4) Chef de Clinique, Service de Pneumologie-Allergologie, CHU de Liège.

(2) Chef de Clinique, Service de Rhumatologie, CHU de Liège.

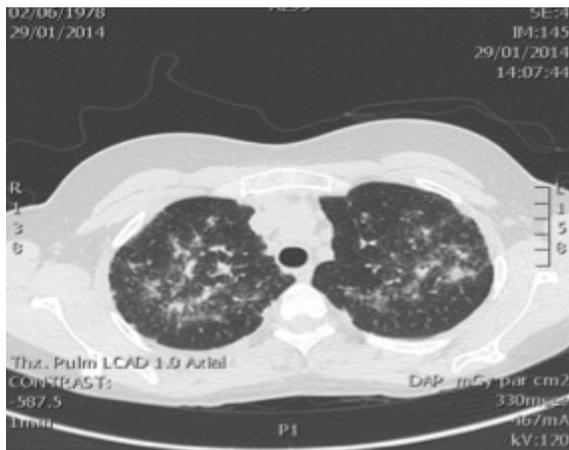


Figure 1. Scanner réalisé en janvier 2014. Opacités nodulaires solides parfois confluentes, avec micronodules péri-broncho-vasculaires, prédominant au niveau des champs supérieurs.

considérée comme une pathologie concomitante à la polyarthrite juvénile.

Le traitement qui associe le méthotrexate (20 mg/semaine) et l'étanercept (25 mg 2 x / semaine) est introduit et poursuivi jusqu'en 2014. On note toutefois deux interruptions du traitement rendues indispensables en raison de deux grossesses (2003 et 2007). Lors de poussées douloureuses ou inflammatoires de la maladie rhumatismale, le traitement a été associé à des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des corticoïdes (Medrol®, 8 mg maximum).

En 2014, la patiente récidive des lésions cutanées compatibles avec un érythème noueux. Un traitement par corticoïdes topiques est instauré et suivi d'une amélioration clinique.

Au même moment, la patiente constate une aggravation de sa dyspnée et une nouvelle TDM pulmonaire démontre l'apparition de nombreuses opacités nodulaires solides, parfois confluentes, avec micronodules péri-broncho-vasculaires, prédominant au niveau des champs supérieurs (Figure 1). Il existe également de multiples adénopathies médiastinales et hilaires bilatérales. Ces lésions radiologiques sont compatibles avec une sarcoïdose pulmonaire de stade II. Elles sont en aggravation par rapport au dernier scanner, réalisé en 2012 lors d'un bilan de routine.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent une capacité de la diffusion du CO diminuée à 51 % (Figure 2) avec des volumes pulmonaires statiques et dynamiques normaux.

Afin d'exclure une infection pulmonaire opportuniste (mycobactérie non tuberculeuse, tuberculose ou mycose) liée à l'immunosuppression, une endoscopie bronchique, un lavage broncho-alvéolaire et des biopsies transbronchiques sont réalisés. Tous ces prélèvements reviennent négatifs, même après 6 mois de mise en culture. Le diagnostic de granulomatose sarcoïdose-like causée par les anti-TNFα est soupçonné. Le traitement par étanercept (Enbrel®) est interrompu durant 6 semaines, puis l'abatacept (Orencia®) (IgG CTLA-4 un inhibiteur du signal de costimulation lymphocytaire) est introduit en raison de l'acutisation de la polyarthrite se manifestant par une récurrence d'une symptomatologie algique majeure.

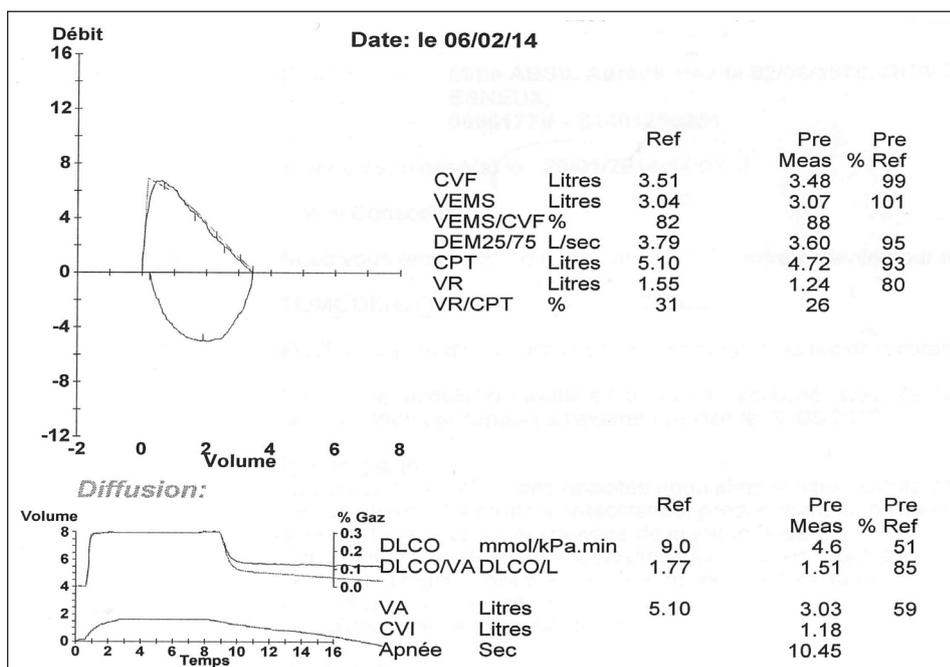


Figure 2. DLCO à 51 % à la fin du traitement par anti TNF

Ref : mesure de référence chez des sujets avec les mêmes caractéristiques anthropométriques que le patient testé -sexe, âge et taille- et appartenant au même groupe ethnique;
Pre Meas: valeurs réellement mesurées, exprimées en litre;
Pre % Ref : valeurs mesurées, exprimées en % des valeurs de référence;
Post : valeurs mesurées après un test de bronchodilatation, test non réalisé dans notre cas.

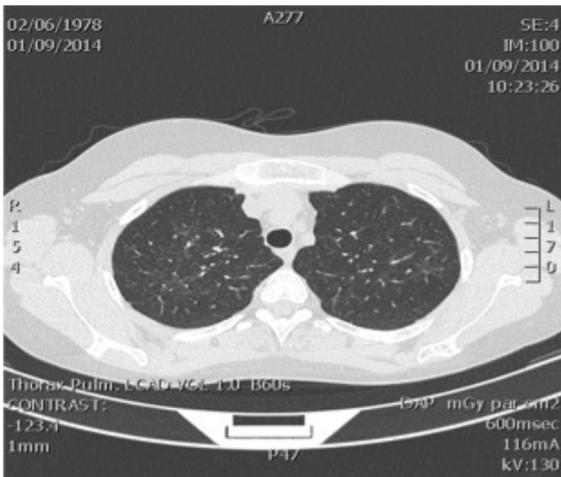


Figure 3. Scanner thoracique réalisé 6 mois après l'arrêt de l'éтанercept. Nette régression des infiltrats micronodulaires au niveau des sommets et disparition complète des adénopathies.

Le méthotrexate est poursuivi à la dose habituelle de 20 mg /semaine.

Six mois après le changement du traitement, le scanner de contrôle montre une nette régression des infiltrats micronodulaires au niveau des sommets et la disparition complète des adénopathies (Figure 3). Il persiste néanmoins des zones séquellaires au niveau des lobes supérieurs.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent une amélioration de la diffusion du CO qui passe de 51 % à 63 % (Figure 4)

L'amélioration radiologique et fonctionnelle associée à la résolution des symptômes respira-

toires, après l'arrêt du traitement par anti-TNF α nous permet de confirmer le lien entre la pathologie pulmonaire interstitielle et l'administration de l'éтанercept.

DISCUSSION

Les inhibiteurs du TNF α représentent une révolution thérapeutique en rhumatologie dans le traitement des rhumatismes inflammatoires.

Aujourd'hui, les indications retenues des anti-TNF α sont: la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et l'arthrite psoriasique pour l'infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), éтанercept (Enbrel®), certolizumab (Cimzia®) et golimumab (Simponi®), mais aussi la maladie de Crohn et la recto-colite ulcéro-hémorragique pour infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®) et certolizumab (Cimzia®). Cependant, il convient de rappeler que les anti-TNF α , dans leurs indications reconnues et rappelées ci-dessus, ont pu entraîner des effets secondaires de type infectieux (en particulier, la tuberculose) et, plus récemment, on a observé le déclenchement d'autres maladies auto-immunes ou l'apparition sérologique d'auto-anticorps. D'autres effets secondaires ont encore été décrits avec les anti-TNF α : c'est notamment le cas de réactions cutanées, principalement observées au site d'injection, d'infections des voies aériennes supérieures, principalement observées en début de traitement, mais surtout aussi de tuberculose ou autres infections opportunistes (1).

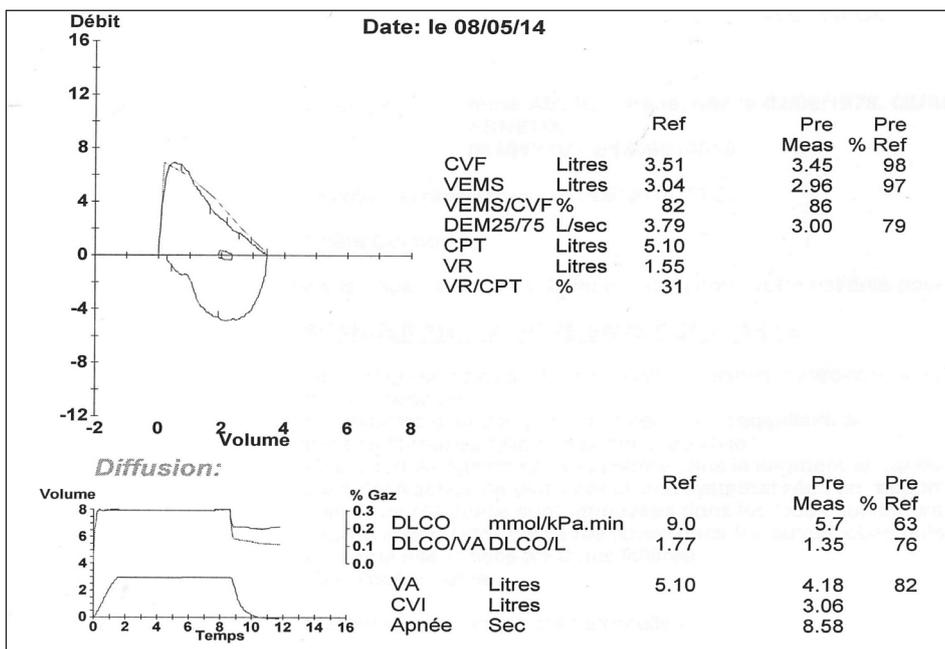


Figure 4. Amélioration de la DLCO 6 mois après arrêt du traitement par anti TNF α .

Ref : mesure de référence chez des sujets avec les mêmes caractéristiques anthropométriques que le patient testé -sexe, âge et taille- et appartenant au même groupe ethnique;
 Pre Meas: valeurs réellement mesurées, exprimées en litre;
 Pre % Ref : valeurs mesurées, exprimées en % des valeurs de référence;
 Post : valeurs mesurées après un test de bronchodilatation, test non réalisé dans notre cas.

Notre cas décrit l'apparition d'une maladie inflammatoire granulomateuse avec localisation pulmonaire après un traitement par anti-TNF α , à savoir l'infliximab (Remicade[®], 24 mois) et l'éta nercept (Enbrel[®], 85 mois). Un possible lien de cause à effet a été proposé, mais la relation entre les maladies granulomateuses et les anti-TNF α reste encore controversée. Le mécanisme pathogène responsable de l'apparition d'une maladie granulomateuse type sarcoïdose chez les patients traités par des antagonistes TNF α reste débattu. On peut évoquer une hypothèse infectieuse si l'on considère que des agents infectieux (mycobactéries, *Propionibacterium acnes*) pourraient jouer un rôle dans le développement de la sarcoïdose et que les anti-TNF α , de par leurs propriétés immunosuppressives, favoriseraient leur développement (2, 3).

On peut aussi évoquer le rôle majeur de l'interféron γ (INF γ) dont le taux augmente chez les patients sous anti-TNF α . Or, on sait que le taux d'INF γ est élevé dans le sérum des patients atteints de sarcoïdose. De plus, la littérature rapporte aussi des cas de granulomatoses sarcoïdose-like suite au traitement par INF γ chez les patients atteints d'une hépatite virale C (4). Les anti-TNF α modifieraient donc l'environnement cytokinique, avec promotion de la réponse Th1, d'où la formation du granulome (5, 6).

Dans notre cas, le diagnostic de sarcoïdose pulmonaire a été posé par biopsie de la graisse pré-scalénique (dite biopsie de Daniels) 24 mois après un traitement par infliximab (Remicade[®]). Le traitement par infliximab a été changé, vu les réactions allergiques et le mauvais contrôle de la maladie articulaire. Comme la possibilité de développer une sarcoïdose après un traitement par anti-TNF α n'était pas bien connue à cette époque, l'infliximab a été remplacé par de l'éta nercept, afin de contrôler la symptomatologie de la maladie rhumatismale.

Après 85 mois de traitement par éta nercept (Enbrel[®]), le traitement par anti-TNF α a été arrêté en raison de l'aggravation de la symptomatologie respiratoire. On a alors observé une amélioration rapide (en 6 mois) sur le plan clinique et fonctionnel. Ces observations nous permettent de penser que les anti-TNF α sont responsables de l'apparition de la maladie granulomateuse pulmonaire chez notre patiente. Notre observation soulève des questions auxquelles nous n'avons pas de réponse : même s'il existe une forte présomption de lien causal

entre la prescription des anti-TNF α et la survenue d'une granulomateuse pulmonaire, nous ne pouvons pas formellement exclure que l'évolution de la pathologie granulomateuse soit le reflet d'une véritable sarcoïdose qui a débuté après le traitement par infliximab.

Au cours de ces dernières années, les anti-TNF α ont été proposés dans le traitement de la sarcoïdose en cas d'échec ou de contre-indication à la corticothérapie. Doty et coll. (7) ont rapporté les cas de 10 patients traités par infliximab pour sarcoïdose dont le traitement habituel était inefficace ou mal toléré. Après le traitement, ils ont noté une amélioration des symptômes chez 9 patients sur 10, une amélioration objective (clinique, imagerie, biologie) chez tous les patients. De plus une dégression des doses de prednisone chez 5 des 6 patients qui recevaient de l'infliximab a été possible.

Il existe une différence de survenue de granulomatoses sarcoïdose-like en fonction du type d'anti-TNF α utilisé, avec une incidence plus élevée chez les patients traités par éta nercept (molécule hybride composée du récepteur de basse affinité au TNF (TNF-R2) couplé au fragment Fc d'une IgG humaine) (8) par rapport aux patients traités par infliximab (un anticorps monoclonal anti-TNF α). Les anticorps monoclonaux ont une structure, une activité pharmacologique et pharmacodynamique différentes de celles de l'éta nercept, ce qui pourrait expliquer, en partie, les différences d'efficacité, d'effets secondaires et de capacité à produire des lésions granulomateuses. Alors que l'infliximab augmente la lyse du CD4 et CD8 engendrant la diminution de l'INF γ , l'éta nercept diminue moins le nombre de lymphocytes T, mécanisme responsable d'une production plus importante d'INF γ qui est vital dans la formation de granulomes (9,10).

Parmi les effets secondaires, le risque de réactivation de tuberculose chez des patients recevant un anti-TNF α est bien établi. Le taux de tuberculose chez les patients traités par des anticorps anti-TNF α monoclonaux est 3 à 4 fois plus élevé que chez les patients sous éta nercept (11, 12). Ceci peut indiquer que l'éta nercept détruit difficilement les granulomes et qu'il doit être l'anti-TNF α de premier choix chez les patients présentant un risque élevé de tuberculose.

Une autre observation est que l'infliximab inhibe les 2 voies de signalisation du récepteur TNF α (p55 et p57) alors que l'éta nercept laisse une partie de p57 intacte, ce qui implique que

le récepteur TNF α conserve quelques fonctions propres, d'où le risque plus important d'apparition de granulomatoses (13-15).

CONCLUSION

La granulomatose sarcoïdose-like est une complication rare, mais non exceptionnelle, des anti-TNF α . Toutefois, devant un tableau compatible avec une telle atteinte, une infection opportuniste doit d'abord être exclue avant de pouvoir confirmer le diagnostic. L'arrêt du traitement conduit généralement à une résolution des symptômes et des lésions radiologiques dans une majorité de cas, mais des corticoïdes systémiques sont parfois nécessaires (16).

BIBLIOGRAPHIE

1. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: induction of antibodies, autoantibodies, and autoimmune disease-<http://www.uptodate.com>- Consultation du 19/02/2015.
2. Daien C, Monnier A, Claudepierre P et al.— Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumour necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology*, 2009, **48**, 883-886.
3. Eishi Y, Suga M, Ishige I et al.— Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol*, 2002, **40**, 198-204.
4. Butnor KJ.— Pulmonary sarcoidosis induced by interferon alpha therapy. *Am J Surg Pathol*, 2005, **29**, 976-979.
5. O'Shea FD, Marras TK, Inman RD.— Pulmonary sarcoidosis developing during infliximab therapy. *Arthritis Rheum*, 2006, **55**, 978-981.
6. Kerjouan M, Jouneau S, Lena H et al.— Sarcoïdose pulmonaire apparue sous étanercept. *Rev Mal Respir*, 2011, **28**, 360-364.
7. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. et al.— Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest*, 2005, **127**, 1064-1071.
8. Mariette X.— *Les anti-TNF dans les maladies auto-immunes et les vascularites*. Actualités néphrologiques Jean Hamburger. Flammarion, Paris, 2004, 79-87.
9. Bhamra K, Stevens R.— Pulmonary sarcoidosis following etanercept treatment. *Case Rep Rheumatol*, 2012;2012: 724013.
10. Tong D, Manolios N, Howe G et al.— New onset sarcoid-like granulomatosis developing during anti-TNF therapy: an under-recognised complication. *Intern Med J*, 2012, **42**, 89-94.
11. Dixon WG, Hyrich K, Watson KD et al.— Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*, 2010, **69**, 522-528.
12. Mariette X, Gottenberg J.E, Ravaud P et al.— Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology*, 2011, **50**, 222-229.
13. Toussiot, E, Pertuiset E, Kantelip B et al.— Sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment for inflammatory rheumatic diseases: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, **26**, 471-475.
14. Ehlers S.— Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections : Differential modes of action of infliximab and etanercept. *Clin Infect Dis*, 2005, **41**, S199-203.
15. Furst D, Wallis R, Broder M et al.— Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum*, 2006, **36**, 159-167.
16. Peno-Green L, Lluberas G, Kingsley T et al.— Lung injury linked to etanercept therapy. *Chest*, 2002, **122**, 1858-1860.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr D. Nguyen Dang, Service de Pneumologie-Allergologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : delphine.nguyendang@chu.ulg.ac.be