

Eczéma induit par les anti-IL-17 et le yin-yang Th2/Th17

Dr ALESSIA NIDEGGER^a, Dr RAPHAEL JENELTEN^a et Pr CURDIN CONRAD^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 574-7 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.775.574

Les biologiques ciblant des cytokines spécifiques ont révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques. Cependant, ces thérapies possèdent leurs propres limites et peuvent – de manière surprenante – induire de nouvelles pathologies inflammatoires. Nous présentons le cas d'un patient psoriasique avec un eczéma induit par anti-IL-17. La coexistence du psoriasis et de l'eczéma atopique chez un même patient est rare, du fait de leurs mécanismes inflammatoires distincts. Le psoriasis est médié par la voie Th17, tandis que l'eczéma atopique est dominé par la voie Th2. Nous proposons un modèle yin-yang entre la voie Th17 et Th2, avec respectivement l'IL-17 et l'IL-4 comme vecteurs opposés. Le blocage de l'une de ces deux cytokines peut perturber cet équilibre dynamique et induire l'expression de la voie inflammatoire opposée par levée du médiateur de contrôle.

Anti-IL17 induced eczema and the yin-yang of Th2 and Th17

Biologics targeting specific cytokines and pathways have revolutionized the management of patients with chronic inflammatory diseases. However, these treatments have their limitations and, surprisingly, can induce novel inflammatory diseases. Here, we present a case of a psoriasis patient developing anti-IL17 induced eczema, an intriguing side effect of IL-17 blockade. The coexistence of psoriasis and eczema in a single patient is uncommon given their distinct and opposing immune mechanisms. Psoriasis is mainly driven by Th17 cells, whereas atopic dermatitis is Th2-dominated. In this article, we propose the yin yang of Th2 and Th17 with IL-4 and IL17 as principal antipodal vectors that control each other. Thus, blocking one of these cytokines can tip the balance between Th2 and Th17 and lead to the induction of the opposing inflammatory pathway via lifting the controlling mediator.

INTRODUCTION

Au cours de ces dernières décennies, la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et le psoriasis a radicalement évolué. Grâce à la connaissance croissante de leur pathogenèse, des traitements plus ciblés ont été développés. Ces médicaments biologiques, principalement des anticorps ciblant des cytokines pathogènes spécifiques, se sont révélés très efficaces et montrent un excellent profil de sécurité. Néanmoins, ces traitements ont leurs limites. Il est reconnu depuis longtemps que le blocage

des facteurs de nécrose tumorale (TNF) est associé à un risque accru d'infections, y compris une réactivation des infections tuberculeuses latentes. Or, le risque de réactivation de la tuberculose chez les patients recevant des traitements biologiques ne ciblant pas le TNF est presque négligeable, ce qui soulève la question de la nécessité d'un dépistage de la tuberculose latente.¹ D'autre part, l'interleukine 17 (IL-17) joue un rôle important dans la surveillance immunitaire au niveau de la barrière muco-cutanée, des voies gastro-intestinales et respiratoires ainsi que de la peau. En particulier, l'IL-17 est cruciale pour la défense de l'hôte contre les agents pathogènes extracellulaires, tels que les champignons. En conséquence, les infections à *Candida* associées à l'IL-17 sont un effet secondaire courant des traitements anti-IL-17. En outre, les anti-TNF ont été associés à un risque légèrement accru de tumeurs malignes.² De manière plus surprenante, le blocage de certaines cytokines peut également aggraver des maladies autoimmunes préexistantes ou en induire de nouvelles: le lupus érythémateux et le psoriasis paradoxal sont des effets secondaires bien connus des traitements par anti-TNF, tandis que les traitements par anti-IL-17 ont été notamment associés à des poussées de maladies inflammatoires de l'intestin.

ECZÉMA INDUIT PAR LES ANTI-IL-17

Nous présentons ici le cas d'un patient de 50 ans adressé en dermatologie au CHUV pour la suite de la prise en charge d'un psoriasis sévère connu depuis plus de 10 ans, sans atteinte unguéale ni arthrite psoriasique associée. Le patient a bénéficié, dans le passé, de nombreuses thérapies, incluant notamment la photothérapie, le méthotrexate et des thérapies biologiques (anti-TNF, anti-IL-12/anti-IL-23) avec une efficacité jugée insuffisante. Cependant, de 2016 à 2019, il a été traité par sécukinumab (anti-IL-17A) avec une bonne efficacité. À noter que le patient a arrêté de lui-même son traitement malgré l'obtention d'un PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 100 (disparition complète de toutes les lésions) en raison de l'apparition nouvelle d'un important prurit, diffus et persistant. Suite à l'arrêt de cette thérapie, de nouvelles plaques de psoriasis réapparaissent et le patient reconseille en 2020. Au vu de l'excellente efficacité obtenue sous traitement anti-IL-17, l'ixékizumab (anti-IL-17A) a été introduit. Après 5 mois de traitement, le patient présente une disparition complète des lésions psoriasiques, mais développe cependant de nouvelles plaques eczématiformes associées à des nodules excoriés accompagnés d'un prurit sévère (figure 1). Une biopsie cutanée est réalisée qui montre une dermatite spongi-forme chronique compatible avec un eczéma. Au vu de la symptomatologie clinique et du résultat histologique, le diagnostic d'un eczéma induit par l'anti-IL-17 a été posé.

^aService de dermatologie et vénéréologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
alessia.nidegger@chuv.ch | raphael.jenelten@chuv.ch | curdin.conrad@chuv.ch

FIG 1 Présentation clinique du cas

A. Plaques érythémato-squameuses bien délimitées caractéristiques d'un psoriasis vulgaire, avant l'introduction du traitement par anti-IL-17 (ixékizumab).
B. Disparition des lésions psoriasiques sous traitement par anti-IL-17, accompagnée de l'apparition de plaques et papules excoriées et lichénifiées, compatibles avec un eczéma.



L'eczéma induit par les anti-IL-17 est un effet secondaire fréquent, qui touche environ 5% des patients recevant ces traitements. Les patients présentent généralement une nouvelle apparition de lésions eczématiformes malgré la bonne réponse initiale de la maladie sous-jacente au traitement par anti-IL-17. Trois types de manifestations différentes ont été décrites: a) l'eczéma aigu classique (40%); b) des lésions semblables à celles de la dermatite atopique (40%) et c) l'eczéma psoriasiforme (20%). Cependant, tous les patients présentent à l'histologie une dermatite spongiforme.³

Cela soulève des questions sur la pathogénèse de l'eczéma induit par les anti-IL-17, d'autant plus que la coexistence du psoriasis et de la dermatite atopique est rare et que leurs voies pathogéniques sous-jacentes sont opposées.⁴ Alors que le psoriasis est causé par une réponse immunitaire principalement médiée par les cellules Th17 qui sécrètent des niveaux élevés d'IL-17A, d'IL-17F et d'IL-22,⁵ l'eczéma atopique résulte d'un changement immunitaire systémique dominé par les cellules Th2 et caractérisé par des élévations fréquentes des niveaux d'immunoglobulines E (IgE) totaux et spécifiques aux allergènes.⁶

MÉCANISMES PATHOGÈNES

Nous avons précédemment montré que deux cytokines de voies distinctes peuvent se contrôler mutuellement et représenter des vecteurs opposés dans un équilibre dynamique.⁷ Le blocage du TNF, qui est généralement très efficace dans le traitement du psoriasis, peut induire de nouvelles lésions cutanées res-

semblant au psoriasis – un effet secondaire appelé «psoriasis paradoxal».^{8,9} En outre, le traitement anti-TNF peut également aggraver des maladies préexistantes ou induire de nouvelles maladies autoimmunes, comme le lupus érythémateux. Ces effets secondaires sont spécifiques à l'inhibition du TNF et proviennent d'un déséquilibre entre le TNF et les interférons de type I. En effet, le TNF limite la durée de production de l'IFN (interféron) de type I par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC), alors qu'à l'inverse, le blocage du TNF diminue la maturation des pDC et prolonge leur capacité à produire l'IFN de type I.⁷ Sur la base de ces résultats, nous avons proposé le yin-yang du TNF et de l'IFN de type I.

Un mécanisme pathogénique similaire pourrait-il être la base de l'eczéma induit par un traitement anti-IL-17? Le blocage de l'IL-17 pourrait-il induire une perturbation de l'équilibre entre deux réponses antagonistes, les voies Th2 et Th17? En effet, plusieurs observations cliniques soutiennent cette hypothèse:

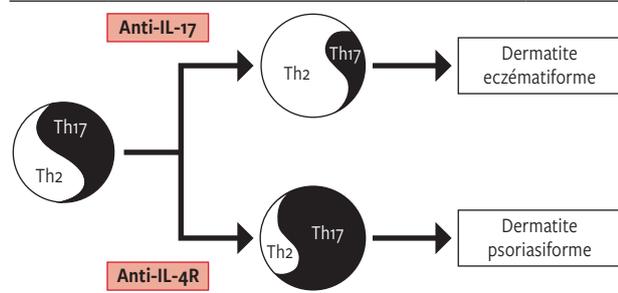
- Comme mentionné ci-dessus, plusieurs séries de cas ont été publiées à propos de patients développant des lésions eczémateuses sous traitement anti-IL-17.^{3,10} En particulier, chez un patient, l'eczéma s'est résolu avec l'arrêt du traitement mais est réapparu dans un second temps à la reprise de ce dernier, confirmant le lien entre le blocage de l'IL-17 et la symptomatologie cutanée.¹⁰ À l'inverse, plusieurs cas de patients atteints de dermatite atopique ayant développé des lésions cutanées psoriasiformes suite à l'instauration d'un traitement par anti-IL-4R (dupilumab) ont été rapportés.^{11,12} De manière intrigante, l'analyse moléculaire de ces lésions a démontré qu'elles étaient caractérisées par une forte expression d'IL-23 associée à une faible expression d'IL-4, tandis que la peau non lésionnelle de ces patients montrait une tendance inversée avec des niveaux élevés d'IL-4 et faibles d'IL-23.¹³
- Chez certains patients, l'arrêt du traitement anti-IL-4R a été nécessaire et des récurrences de lésions psoriasiformes lors de la reprise ou de la poursuite du dupilumab ont été rapportées.^{14,15} En outre, plusieurs cas d'arthropathies et d'enthésites séronégatives d'apparitions nouvelles ont été décrits sous traitement anti-IL-4R par le dupilumab.¹⁶

Ces observations cliniques indiquent qu'il existe bel et bien un équilibre dynamique entre l'IL-4 et l'IL-17 (yin-yang des voies Th2 et Th17). Il est notamment établi que la réponse Th2 contrôle la voie Th17: l'IL-4 inhibe la production d'IL-23 dans les cellules dendritiques activées, bloquant de ce fait la différenciation des cellules Th17.¹⁷ De même, il a été récemment démontré que l'IL-13 promeut le développement des cellules dendritiques de type 2, qui induisent la polarisation Th2 et inhibent la polarisation Th17 au sein des lymphocytes.¹⁸

L'apparition d'un eczéma induit par l'IL-17 suggère que la réponse Th17 peut également contrôler la voie Th2. En effet, il a été démontré que l'IL-17 inhibe la production de la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) par les kératinocytes, une cytokine qui entraîne l'activation des cellules dendritiques et favorise la polarisation Th2.¹⁹ Ainsi, le blocage de l'IL-4/IL-13 (en ciblant l'IL-4R) ou de l'IL-17 pourrait faire pencher la balance du côté Th17 ou Th2 respectivement, favorisant l'induction de la voie inflammatoire opposée par la levée du médiateur de contrôle (figure 2).

FIG 2 Yin-yang des voies Th2 et Th17

Les réponses Th2 et Th17 s'opposent mutuellement et représentent deux vecteurs antagonistes d'un équilibre dynamique. Le blocage de l'une de ces voies en ciblant l'IL-4/IL-13 (via l'IL-4R) ou l'IL-17 fait pencher la balance respectivement du côté Th17 ou Th2, favorisant l'induction de la voie inflammatoire opposée par la levée du médiateur de contrôle et induisant la symptomatologie cutanée relative.



CONCLUSION

Les traitements biologiques ciblant des cytokines et des voies pathogéniques spécifiques sont très efficaces et présentent un excellent profil de sécurité. Néanmoins, ces traitements ont leurs limites. Parmi d'autres effets secondaires, le blocage d'une cytokine sélective peut entraîner l'apparition de nouvelles maladies inflammatoires et aggraver celles préexistantes par un déséquilibre entre deux voies opposées. Comme ces effets secondaires sont spécifiques à une certaine classe de produits biologiques et que les options thérapeutiques alternatives sont rares dans certaines indications, il est

important de comprendre les mécanismes pathogéniques sous-jacents afin d'éviter de futures récurrences. L'identification des potentiels biomarqueurs permettrait éventuellement de prédire ces effets secondaires et pourrait contribuer à orienter le choix du traitement initial afin d'optimiser la prise en charge des patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'induction d'une nouvelle lésion cutanée eczématiforme au cours d'un traitement par un inhibiteur de l'IL-17 doit faire évoquer un eczéma induit par les anti-IL-17
- L'eczéma induit par les anti-IL-17 représente un effet secondaire cliniquement pertinent, car il peut nécessiter un arrêt du traitement et un changement de la classe de biologiques selon la maladie sous-jacente
- Le yin-yang des voies Th2 et Th17 avec l'IL-4 et IL-17 comme vecteurs antipodaux explique :

1. La raison pour laquelle la coexistence du psoriasis et de la dermatite atopique est rare
2. Comment le blocage de ces cytokines peut conduire, en levant le médiateur de contrôle, à l'induction d'une voie inflammatoire opposée responsable de certains effets secondaires

1 Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: From Pathogenesis to Targeted Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54:102-13. DOI: 10.1007/s12016-018-8668-1.

2 Fiorentino D, Ho V, Leibold MG, et al. Risk of Malignancy with Systemic Psoriasis Treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:845-54.e5.

3 Caldarola G, Pirro F, Di Stefani A, et al. Clinical and Histopathological Characterization of Eczematous Eruptions Occurring in Course of Anti-IL-17 Treatment: A Case Series and Review of the Literature. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20:665-72.

4 **Eyerich S, Onken AT, Weidinger S, et al. Mutual Antagonism of T Cells Causing Psoriasis and Atopic Eczema. *N Engl J Med* 2011;365:231-8.

5 Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet* 2021;397:1301-15.

6 Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1136-43.

7 Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, et al. TNF Blockade Induces a Dysregulated Type I Interferon Response without Autoimmunity in Paradoxical Psoriasis. *Nat Commun* 2018;9:25.

8 *Nidegger A, Mylonas A, Conrad C. Psoriasis paradoxal induit par anti-TNF – un challenge en clinique. *Rev Med Suisse* 2019;15:668-71.

9 Mylonas A, Conrad C. Psoriasis: Classical vs. Paradoxical. The Yin-Yang of TNF and Type I Interferon. *Front Immunol* 2018;9:2746.

10 Lai FYX, Higgins E, Smith CH, Barker JN, Pink A. Morphologic Switch from Psoriasisiform to Eczematous Dermatitis after Anti-IL-17 Therapy: A Case Series. *JAMA Dermatol* 2019;155:1082-4.

11 Ferrucci S, Tavecchio S, Berti E, Angileri L. Acute Onset of Psoriasis in a Patient with Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab. *Clin Exp Dermatol* 2020;45:625-6.

12 *Napolitano M, Caiazza G, Fabbrocini G, et al. Increased Expression of Interleukin-23A in Lesional Skin of Patients with Atopic Dermatitis with Psoriasisiform Reaction during Dupilumab Treatment. *Br J Dermatol* 2021;184:341-3.

13 Napolitano M, Scalvenzi M, Fabbrocini G, Cinelli E, Patruno C. Occurrence of Psoriasisiform Eruption during Dupilumab Therapy for Adult Atopic Dermatitis: A Case Series. *Dermatol Ther* 2019;32:e13142.

14 Kim HS, Yeung J. Psoriasis Appearing after Dupilumab Therapy in Atopic Dermatitis: A Case Report. *SAGE Open Med Case Rep* 2020;8:2050313X20940458.

15 Parker JJ, Sugarman JL, Silverberg NB, et al. Psoriasisiform Dermatitis during Dupilumab Treatment for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Children. *Pediatr Dermatol* 2021;38:1500-5.

16 Willmore ZN, Woolf RT, Hughes C, et al. Development of Inflammatory Arthritis and Enthesitis in Patients on

Dupilumab: A Case Series. *Br J Dermatol* 2019;181:1068-70.

17 Guenova E, Skabytska Y, Hoetzneccker W, et al. IL-4 Abrogates T(H)17 Cell-Mediated Inflammation by Selective Silencing of IL-23 in Antigen-Presenting Cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:2163-8.

18 Mayer JU, Hilligan KL, Chandler JS, et al. Homeostatic IL-13 in Healthy Skin Directs Dendritic Cell Differentiation to Promote TH2 and Inhibit TH17 Cell Polarization. *Nat Immunol* 2021;22:1538-50.

19 Bogatzki S, Guillot-Delost M, Cappuccio A, et al. Multiple-Checkpoint Inhibition of Thymic Stromal Lymphopoietin-Induced TH2 Response by TH17-Related Cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:233-40.e5.

* à lire

** à lire absolument