



# Que faire en cas d'apparition d'intolérance systémique, de réactions cutanées ou de réactions paradoxales aux anti-TNF ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

**Plusieurs manifestations d'intolérance systémique et de nombreuses réactions cutanées peuvent être observées lors du traitement par anti-TNF <sup>(1)</sup>.**

## Réactions systémiques

- Ces réactions sont observées essentiellement lors du traitement par infliximab IV, mais sont en théorie, possibles avec les autres anti-TNF. En pratique, les réactions systémiques, et notamment leurs manifestations cutanées, sont exceptionnelles sous étanercept et adalimumab.
- Une prémédication systématique n'est pas recommandée en l'absence d'antécédent de réaction d'hypersensibilité.

### Réactions immédiates

#### **1. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?**

- Les réactions immédiates surviennent pendant ou au décours immédiat de la perfusion, dans les 2 heures qui suivent.
- Elles sont observées chez 3 à 6% des patients traités par infliximab IV. Elles sont essentiellement observées au début du traitement, lors des 3 à 4 premières perfusions, mais peuvent aussi survenir plus tardivement.
- Leur apparition a été corrélée à la présence d'anticorps anti-infliximab.
- Des symptômes de gravité variable peuvent être observés :
  - fièvre, frissons, nausées, vomissements, céphalées,
  - prurit, exanthème allant d'un érythème discret avec sensation de cuisson à un tableau « d'homme rouge », flushs, urticaire,
  - douleur thoracique, palpitation, dyspnée, poussée tensionnelle,
  - réactions graves à type d'hypotension ou d'état de choc, pouvant engager le pronostic vital.
- Les réactions sévères sont rares, observées chez moins de 1% des patients. Des stratégies d'induction de tolérance ont permis chez certains patients ayant développé une forme sévère de reprendre le traitement.
- **La majorité de ces réactions correspondrait à un processus inflammatoire plutôt qu'à une réelle réaction anaphylactique.**

## 2. Conduite à tenir en cas de réaction systémique immédiate

- Les symptômes bénins cèdent le plus souvent au ralentissement du rythme de la perfusion ou à la suspension provisoire, de quelques minutes à 1 ou 2 heures, du traitement. Les symptômes plus graves nécessitent l'arrêt immédiat de la perfusion. Les mesures thérapeutiques varient selon la gravité des symptômes :
  - anti-histaminiques dans les réactions bénignes,
  - corticothérapie dans les réactions sévères,
  - techniques de réanimation dans les formes les plus sévères.
- Les réactions systémiques immédiates bénignes autorisent dans la majorité des cas la poursuite du traitement. Leur récurrence n'est pas systématique.
- En complément d'une réduction de la vitesse de perfusion, un traitement préventif par anti-histaminiques, corticoïdes ou paracétamol peut être utilisé lors des perfusions suivantes. Son efficacité prophylactique n'a cependant pas été démontrée. Les arrêts de traitement pour ce type de réaction surviennent dans moins de 5% des cas. Une réaction sévère (avec hypotension ou bronchospasme) contre-indique formellement la poursuite du traitement.
- L'instauration ultérieure d'un autre traitement anti-TNF (autre molécule) est possible, mais elle devra se faire sous surveillance médicale.

## Réactions retardées

### 1. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

- Ils sont rares. Quand ils apparaissent, ils se manifestent 3 à 12 jours après la perfusion <sup>(2)</sup>. Différents signes cliniques apparaissant sous traitement peuvent faire évoquer le diagnostic :
  - arthralgies, myalgies,
  - fièvre,
  - prurit,
  - éruption cutanée (urticairique),
  - œdème de la face ou des mains,
  - céphalées,
  - gêne douloureuse à la déglutition.
- Ces réactions ont été principalement rapportées lors du traitement de la maladie de Crohn par infliximab IV. La physiopathologie de ces réactions s'apparente à celle de la maladie sérique. Leur incidence serait comprise entre 1 et 2%. Leur apparition a été corrélée à la présence d'anticorps anti-infliximab, que l'on peut désormais doser (de même que ceux dirigés contre l'adalimumab). Ces réactions se manifestent volontiers lors de la reprise du traitement faisant suite à une période d'interruption.
- Cette réaction a également été décrite avec un biosimilaire de l'infliximab, dans le cas d'un switch vers le biosimilaire <sup>(3)</sup>.

### 2. Conduite à tenir en cas de réaction retardée

- Hospitaliser en urgence les formes sévères
- Arrêter le traitement par anti-TNF
- Doser les anticorps antinucléaires, les ANCA, le complément et la cryoglobulinémie
- Faire des explorations infectieuses selon l'orientation clinique
- Un traitement par corticoïdes peut s'avérer nécessaire dans les formes sévères.

- **Ces réactions allergiques retardées contre-indiquent dans la majorité des cas la poursuite du traitement par anti-TNF en raison de leur gravité potentielle.**
- L'utilisation ultérieure d'un autre anti-TNF est possible, mais il doit être introduit avec prudence sous surveillance médicale (éventuellement hospitalisation).

## Réactions cutanées au site d'injection

Elles sont observées avec les traitements administrés par voie sous-cutanée (éta-nercept, adalimumab, certolizumab pegol et golimumab). Elles surviennent chez moins de 10 à 20% des patients.

### 1. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Il s'agit d'un érythème, parfois accompagné de douleurs, d'un prurit et d'une réaction inflammatoire locale. Ces réactions surviennent essentiellement en début de traitement, au cours des premières semaines et s'épuisent après quelques injections. Elles ont une durée médiane de quelques jours. Chez un petit nombre de patients, des réactions se développent aux précédents sites d'injections à l'occasion des nouvelles injections.

### 2. Conduite à tenir en cas de découverte de réactions cutanées au point d'injection

- Aucun examen complémentaire n'est utile.
- Un traitement anti-histaminique ou une corticothérapie locale sont parfois utilisés.
- Avant les injections suivantes, laisser le produit revenir à température ambiante 1 heure avant l'injection et l'injecter lentement (en 1 minute) sont des mesures qui peuvent permettre de limiter les réactions cutanées locales.
- Ces réactions ne nécessitent pas habituellement l'arrêt du traitement par anti-TNF.
- Leur survenue sauf exception ne contre-indique pas la poursuite du traitement par anti-TNF.

## Autres réactions cutanées au cours du traitement par anti-TNF

**De nombreuses manifestations cutanées ont été rapportés sous anti-TNF <sup>(1, 4)</sup>.**

### Eczémas

- Dans deux études prospectives totalisant 424 patients recevant un anti-TNF pour une PR, 27 cas de dermatose eczématiforme ont été observés <sup>(5, 6)</sup>. Les aspects cliniques sont variables : dyshidrose, eczéma nummulaire, lésions papuleuses, et prennent parfois un aspect non spécifique. Chez certains patients, la distribution des lésions est du type de celles observées dans la dermatite atopique. Le plus souvent ces réactions sont modérées, et peuvent être contrôlées par les dermocorticoïdes sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement.

### Réactions lichénoïdes

- Elles ont été décrites avec les trois premiers anti-TNF et sont histologiquement caractérisées par un aspect de dermatite d'interface associant un infiltrat diffus du derme superficiel, une vacuolisation de la basale et des foyers de nécrose kératinocytaire. Cliniquement, elles peuvent prendre l'aspect d'exanthèmes papuleux et érythémateux, mais aussi psoriasique.

### **Sarcoïdose**

- Plusieurs cas de sarcoïdose survenant chez des patients atteints de PR ou de SA traités essentiellement par étanercept, mais aussi par infliximab ou adalimumab ont été rapportés <sup>(7)</sup>. Chez ces patients, l'atteinte était essentiellement pulmonaire, mais parfois aussi cutanée ou parotidienne. La sarcoïdose survenait entre 2 et 60 mois après le début du traitement par anti-TNF. L'enzyme de conversion de l'angiotensine était parfois élevée. L'histologie montrait des granulomes épithélioïdes sans nécrose caséuse typique. Dans la plupart des cas, le seul arrêt de l'anti-TNF permettait la guérison de la sarcoïdose. Dans quelques cas, une corticothérapie était nécessaire.

### **Granulome annulaire**

- Le granulome annulaire (GA) est caractérisé histologiquement par un centre nécrobiotique entouré d'un infiltrat cellulaire. Plusieurs cas de GA apparus sous anti-TNF ont été rapportés, dont une série de neuf patients <sup>(8)</sup>. Cette série ne comprenait que des femmes, toutes atteintes de PR de longue date, sans antécédent de GA et sans facteur prédisposant au GA (diabète, pathologie thyroïdienne). Le GA apparaissait en moyenne six mois après le début du traitement avec des extrêmes allant de 4 à 14 mois et se présentait, le plus souvent, sous une forme généralisée touchant les membres supérieurs. Sur les 9 cas, l'adalimumab était impliqué six fois, l'infliximab deux fois et l'étanercept une fois. La guérison du GA survenait chez les deux patientes chez lesquelles l'anti-TNF était arrêté, les sept autres ont continué leur traitement en appliquant des dermocorticoïdes, avec un bon résultat <sup>(8)</sup>.

### **Dermatite interstitielle granulomateuse**

- La dermatite interstitielle granulomateuse (DIG) est caractérisée en histologie par un infiltrat inflammatoire diffus du derme, composé d'histiocytes et de polynucléaires neutrophiles se disposant de façon palissadique autour de zones de dégénérescence du collagène. Cinq cas de DIG apparus sous anti-TNF ont été rapportés, chez des patients ayant une PR ou un rhumatisme psoriasique <sup>(9, 10)</sup>.
- Bien que la DIG soit un phénomène réactionnel qui peut s'observer dans la PR, l'apparition rapide des lésions après l'introduction du traitement était en faveur de son rôle inducteur. Chez trois patients traités par infliximab ou adalimumab, le traitement a été arrêté et les lésions cutanées ont guéri <sup>(9)</sup>. Les deux autres patients étaient traités par étanercept et ont poursuivi le traitement : dans un cas, la rémission était obtenue sous propionate de clobétasol ; dans l'autre cas, où l'étanercept ne pouvait pas être arrêté compte tenu de la sévérité de la PR, les lésions ont persisté <sup>(9, 10)</sup>.

### **Nodules rhumatoïdes**

- Les nodules rhumatoïdes sont présents chez environ 25% des patients atteints de PR. Une apparition accélérée de nodules rhumatoïdes a été rapportée chez des patients traités pour une PR par anticorps anti-TNF, en dépit d'une amélioration ou d'une rémission contemporaine de leur rhumatisme. Cela a été décrit sous étanercept <sup>(11)</sup>, sous infliximab <sup>(12)</sup> et sous adalimumab. De plus, l'apparition de ces nodules cutanés est parfois associée à l'apparition de nodules pulmonaires <sup>(11)</sup>.

### **Autres dermatoses**

- **De nombreuses autres affections de la peau et des phanères ont été rapportées chez des patients recevant des anti-TNF, dont des cas de dermatoses bulleuses auto-immunes, d'alopécies, de pelade, de vitiligo et d'hidradénite suppurée <sup>(13-17)</sup>. Ces situations restent rares.**

## Réactions paradoxales au cours du traitement par anti-TNF

Une réaction paradoxale est définie comme étant l'apparition sous anti-TNF d'une pathologie normalement traitée ou améliorée par les anti-TNF. Ce terme consacré par l'usage, isole au sein de la liste des réactions cutanées au cours d'un traitement par anti-TNF, une dermatose dont le mécanisme physiopathologique est en lien avec une sécrétion accrue d'interféron de type I et est indépendant des lymphocytes T <sup>(16)</sup>.

### Psoriasis et éruptions psoriasiformes

- L'incidence de l'apparition de psoriasis ou d'éruptions psoriasiformes chez les patients porteurs d'une PR traités par anti-TNF a été évaluée dans deux registres :
  - Le registre britannique BSRBR l'évalue à 1,04 (IC95% 0,67-1,54) pour 1000 patients-année traités. L'incidence est plus élevée sous adalimumab par rapport à l'étanercept (IRR=4,6 ; IC95% 1,7-12,1) et par rapport à l'infliximab (IRR=3,5 ; IC95% 1,3-9,3) <sup>(17)</sup>.
  - Le registre espagnol BIOBADASER retrouve une incidence un peu plus élevée de l'ordre de 3,0 pour 1000 patients-année traités <sup>(18)</sup>.
- Les lésions apparaissent le plus souvent au cours du 1<sup>er</sup> trimestre après initiation du traitement. Des cas ont été rapportés après l'arrêt de l'anti-TNF. Il s'agit le plus souvent de femmes (70%) atteintes de PR (50%), spondyloarthrites (22%) ou de maladies inflammatoires chroniques du tube digestif (16%) <sup>(19)</sup>. Dans une revue de 200 cas publiée par Collamer et al, on retrouve que les trois anti-TNF adalimumab, étanercept, infliximab sont impliqués. Le délai moyen d'apparition des lésions était de 10,5 mois <sup>(20)</sup>.

### 1. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

- Les éruptions psoriasiformes induites par les anti-TNF reproduisent les différentes formes cliniques de psoriasis avec en particulier :
  - une prédominance des atteintes pustuleuses palmo-plantaires (> 50% des cas)
  - psoriasis en plaques (environ 50%) avec parfois localisations atypiques (périnée, plis inguinaux)
  - psoriasis en gouttes (environ 10%)
  - lésions multiples coexistant chez un même patient (15%)
  - une rareté des atteintes unguéales.
- Les patients ayant des antécédents de psoriasis développent souvent un psoriasis de morphologie et de localisation différente de celui de leur pathologie habituelle.
- Dans la revue publiée par Collamer et al <sup>(20)</sup>, il s'agissait d'une pustulose palmoplantaire dans 56% des cas et d'un psoriasis vulgaire dans 50% des cas. Des localisations atypiques étaient retrouvées.
- Si ces réactions reproduisent parfois de réels psoriasis en plaques en goutte ou inversés, elles sont souvent des éruptions psoriasiformes polymorphes, caractérisées par une composante neutrophilique variable (pustuloses palmoplantaires, pustuloses alopeciantes du scalp), et associées à des éléments eczématiformes avec spongiose (donnant lieu parfois à une présentation franchement eczématiforme) et à des éléments lichénoïdes avec foyers de dermatoses de l'interface (qui ne sont pas observés dans les différentes formes conventionnelles de psoriasis) <sup>(16)</sup>.

## 2. Conduite à tenir en cas d'apparition de lésions cutanées

### Diagnostic du type de lésions

- Préciser les antécédents dermatologiques du patient
- Préciser la chronologie d'installation des lésions par rapport à l'instauration du traitement par anti-TNF et des autres prises médicamenteuses
- Décrire le type de lésions, leur localisation, leur aspect
- Décrire les signes associés : prurit, fièvre, arthralgie
- Rechercher un contage infectieux éventuel
- En cas de lésions cutanées atypiques : avis dermatologique +/- biopsie
- Selon l'aspect des lésions, dosage des anticorps anti noyaux, dosage des ANCA, recherche d'un syndrome inflammatoire, d'une hyperéosinophilie.

### **Si confirmation d'éruption psoriasiforme**

- Evaluation de la sévérité de l'atteinte cutanée (étendue des lésions, présence d'une atteinte alopeciante du scalp, impact sur la qualité de vie)
- Evaluation de la sévérité et de l'activité de la pathologie initialement traitée par anti-TNF.

### **Prise en charge thérapeutique**

- La grande majorité des patients développant ce type de dermatose peut poursuivre un traitement par anti-TNF, soit avec la molécule initialement prescrite soit avec une autre.
  - En cas d'atteinte légère à modérée : traitement local (émollients, dermocorticoïdes, dérivés de la vitamine D) ou général (photothérapie, acitrétine, méthotrexate)
  - En cas d'atteinte sévère :
    - En cas d'alternative aux anti-TNF, changement d'immunosuppresseur
    - En cas d'absence d'alternative aux anti-TNF : remplacement d'un anticorps monoclonal par un récepteur soluble en 1<sup>ère</sup> intention, par un autre anticorps monoclonal en 2<sup>nde</sup> intention, ou adjonction d'un traitement par voie générale (photothérapie, méthotrexate).
- Dans la revue publiée par Collamer et al <sup>(20)</sup>, les lésions disparaissaient spontanément dans 26% des cas et persistaient malgré l'arrêt des traitements dans 5% des cas. 66% des patients pouvaient poursuivre le traitement.

Parmi les patients pour lesquels un changement de traitement vers un autre anti-TNF est réalisé, 52% n'ont pas eu de récurrence des lésions <sup>(21)</sup>.

### **Manifestations digestives**

- L'apparition ou la récurrence d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) sous anti-TNF a été décrite uniquement dans les spondyloarthrites et les arthrites juvéniles idiopathiques. Celle-ci est de 0,8 nouveau cas pour 100 patients-année traités dans la SA <sup>(22)</sup> et de 1,9 nouveaux cas pour 100 patients-année dans les arthrites juvéniles idiopathiques <sup>(23)</sup>.
- La revue de la littérature de Braun et al <sup>(22)</sup> reprend les données de 9 études, incluant 1130 patients traités par anti-TNF pour une spondyloarthrite. Parmi ceux-ci, 6% ont un antécédent de MICI, quel que soit l'anti-TNF évalué.
- Un appel à observations français a permis d'identifier 16 cas sur 2 ans. La fréquence des MICI survenant sous anti-TNF était estimée à 0,15% dans une population de patients avec spondylarthrite traitée par anti-TNF <sup>(24)</sup>. L'étanercept était le plus souvent mis en cause.

- Sous étanercept, les auteurs révèlent 14 cas de MICI dont 9 récurrences (4 Crohn, 5 RCH) et 5 de novo (4 Crohn, 1 RCH). L'incidence est de 2,2 nouveaux cas pour 100 PA traités (IC95% : 1,2-3,8).
- Sous infliximab IV, 1 cas d'exacerbation de Crohn est décrit, soit une incidence de 0,2 pour 100 PA traités (IC95% : 0-0,9).
- Sous adalimumab, 4 cas sont décrits, 3 récurrences (1 Crohn, 2 RCH) soit 2,3 cas pour 100 PA traités (IC95% : 0,5-6,6).
- Sous placebo sont rapportés 1 Crohn et 1 RCH soit 1,3 cas pour 100 PA traités. Le délai moyen d'apparition des symptômes est de 242 jours avec des extrêmes allant de 57 à 545 jours.

### 1. Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de MICI ?

- Chez un patient candidat aux anti-TNF pour un rhumatisme inflammatoire, il est nécessaire de rechercher un antécédent de MICI.
- Chez un patient asymptomatique, il n'y a pas de rationnel scientifique pour réaliser une endoscopie à titre systématique.
- En cas de suspicion de maladie digestive associée, il est nécessaire de la confirmer par endoscopie et biopsie.
- En cas d'atteinte confirmée et d'indication d'un traitement par anti-TNF, il est nécessaire de rechercher un antécédent de MICI et son activité.
- **En cas de MICI active, il faut préférer un anticorps monoclonal en fonction de l'indication et de l'AMM.**
- En cas de MICI bien contrôlée, les autres anti-TNF peuvent être proposés, mais le certolizumab devra l'être hors AMM en France (bien que l'ayant dans cette indication aux USA, au Canada et en Suisse) et l'étanercept n'aura pas d'efficacité sur celle-ci.
- Toutefois, parmi les patients aux antécédents de MICI, le risque de résurgence est supérieur sous étanercept et adalimumab par rapport à l'infliximab avec un OR respectivement de 18 (IC95% 2,1-154,4) et de 4,2 (IC95% 0,4-44,2).

### 2. Prise en charge thérapeutique

- Il faut d'abord apporter la confirmation de l'origine inflammatoire des symptômes digestifs.  
Les données de la littérature sont actuellement insuffisantes.
- Des cas d'exacerbation ou d'apparition de MICI ont été rapportés chez des patients porteurs d'une spondyloarthrite ou d'une arthrite juvénile idiopathique essentiellement sous étanercept.
- Nous pouvons proposer les mesures suivantes :
  - Réévaluation de l'indication de l'étanercept, s'il s'agit du traitement en cours
  - Bascule de traitement de l'étanercept vers un anticorps monoclonal
  - Discussion d'introduction d'un traitement de fond efficace sur les MICI (Imurel ou salazopyrine)
  - Traitement médical +/- chirurgical de la poussée de MICI.

### Uvéites

- **Parmi les anti-TNF, certains anticorps monoclonaux ont montré leur efficacité dans le traitement des uvéites chroniques non-infectieuses mais l'étanercept n'a pas démontré d'efficacité dans cette indication. L'étanercept, récepteur soluble qui empêche la fixation du TNF à ses récepteurs p75 et p55 n'a plus d'indication dans l'uvéite en raison de sa mauvaise pénétration intra-oculaire et de son absence d'efficacité. Il a été démontré qu'il était inférieur à l'adalimumab et à l'infliximab pour le traitement de l'uvéite.**

● **Peut-on parler de réaction paradoxale pour autant chez les patients qui développent une uvéite sous étanercept ?**

- Il a été démontré dans une cohorte américaine que les patients débutant un anti-TNF dans le cadre du traitement de leur spondyloarthrite sans uvéite associée avaient plus de risque de présenter une uvéite dans l'année s'ils débutaient de l'étanercept (4,5%) que s'ils débutaient de l'adalimumab (2,4%) (HR = 1,91 ; IC95% : 1,1-3,31) <sup>(25)</sup>.
- Une étude française a retrouvé des résultats dans le même sens, démontrant que les uvéites pouvaient survenir sous anti-TNF, et ce plus fréquemment si les patients étaient sous étanercept <sup>(26)</sup>. Tout récemment, une étude observationnelle montre que le risque d'uvéite chez les patients atteints de SA ne semble pas être plus élevé avec l'étanercept qu'avec les monoclonaux. L'apparition d'uvéite chez les patients recevant un agent anti-TNFα semblerait plus liée à l'uvéite qu'à la molécule prescrite <sup>(27)</sup>.

- Cette association systématique avec l'anti-TNF qui a la moins bonne pénétration oculaire laisse penser qu'il ne s'agit pas d'une réaction paradoxale, mais bien d'un défaut de couverture par le traitement <sup>(28)</sup>.

**Manifestations articulaires**

- Des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques rapportent parfois, au décours de l'introduction d'un traitement par anti-TNF, l'apparition de douleurs articulaires. Cette notion a été rapportée dans la littérature, et pourrait intéresser plus de 10% des patients atteints de MICI <sup>(29, 30)</sup>.

Plusieurs étiologies peuvent expliquer ces douleurs :

- L'activité d'un rhumatisme inflammatoire sous-jacent
- Le développement d'une dysimmunité lupus-like
- Un déconditionnement physique compliquant l'altération de l'état général de la maladie inflammatoire chronique sous-jacente
- Un syndrome douloureux chronique secondaire (douleurs neuroplastiques).

**1. Conduite à tenir en cas d'apparition de manifestations articulaires**

- Rechercher des signes cliniques objectifs en faveur de l'activité d'un rhumatisme inflammatoire, et si nécessaire s'aider de biomarqueurs ou d'examens radiologiques (échographie ostéo-articulaire, IRM rachidienne et des sacro-iliaques...)
- Rechercher des signes cliniques en faveur d'une dysimmunité, par exemple un rash cutané. Compléter par un bilan biologique à la recherche d'anticorps anti-noyaux (qui seront si possible comparés à ceux du bilan d'entrée) ou d'autres auto-anticorps suivant les premiers résultats
- Interroger le patient sur son activité physique et le vécu de la pathologie (syndromes douloureux chroniques).

**2. Prise en charge**

En fonction de l'étiologie retenue, on proposera des traitements symptomatiques, le changement ou la modification du traitement anti-TNF (pour optimiser son efficacité articulaire), l'ajout d'un traitement de fond, type méthotrexate ou hydroxychloroquine, une prise en charge physique encadrée, ou une aide psychologique.

## Références

1. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C et al. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:486-504.
2. Riegert-Johnson DL, Godfrey JA, Myers JL et al. Delayed hypersensitivity reaction and acute respiratory distress syndrome following infliximab infusion. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:186-91.
3. Scherlinger M, Schaevebeke T, Truchetet ME; Fédération Hospitalo Universitaire ACRONIM. Serum sickness-like disease after switching to biosimilar infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:2032-34.
4. Viguier M, Richette P, Bachelez H et al. Paradoxical cutaneous manifestations during anti-TNF-alpha therapy M. *Ann Dermatol Vénéréol* 2010;137:64-71.
5. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC et al. Dermatological conditions during TNF alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R666-76.
6. 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;156:486-91.
7. Massara A, Cavazzini L, La Corte R et al. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: A New 'Class Effect' paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:313-9.
8. Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA et al. Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:567-70.
9. Deng A, Harvey V, Sina B et al. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Arch Dermatol* 2006;142:198-202.
10. Hu S, Cohen D, Murphy G et al. Interstitial granulomatous dermatitis in a patient with rheumatoid arthritis on etanercept. *Cutis* 2008;81:336-8.
11. Cunnane G, Warnock M, Fye KH et al. Accelerated nodulosis and vasculitis following etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:445-9.
12. Mackley CL, Ostrov BE, Ioffreda MD. Accelerated cutaneous nodulosis during infliximab therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004;10:336-8.
13. Tauber M, Buche S, Reygagne P et al; Groupe de Recherche sur Psoriasis de Société Française de Dermatologie; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI); Groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID). Alopecia areata occurring during anti-TNF therapy: a national multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:1146-9.
14. Méry-Bossard L, Bagny K, Chaby G et al. New-onset vitiligo and progression of pre-existing vitiligo during treatment with biological agents in chronic inflammatory diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:181-6.
15. Faivre C, Villani AP, Aubin F et al; French Society of Dermatology and Club Rheumatism and Inflammation. Hidradenitis suppurativa (HS): An unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1153-9.
16. 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.
17. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209-15.
18. Pérez-Zafra B et al. Is psoriasis a complication of anti-TNF treatment? *Arthritis Rheumatism* 2008;58(Suppl):S781
19. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996-1001.

20. Collamer AN, Battafarano DF et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996-1001.
21. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat* 2009;20:100-8.
22. 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;57:639-47.
23. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M et al. Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1145-52.
24. Toussirot E, Houvenagel E, Goëb V et al. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- $\alpha$  therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine*. 2012;79:457-63.
25. Wendling D, Joshi A, Reilly P et al. Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: an analysis of a large US claims database. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:251521.
26. Fouache D, Goëb V, Massy-Guillemant N, et al. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):761-764.
27. Khoury G, Morel J, Combe B, Lukas C. Occurrence of anterior uveitis in patients with spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: comparing the soluble receptor to monoclonal antibodies in a large observational cohort. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):94. Published 2020 Apr 26.
28. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM et al. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:503-10.
29. Sondag M, Verhoeven F, Guillot X et al. "Paradoxical" arthralgia occurring under anti-TNF treatment for inflammatory bowel disease. *Joint Bone Spine*. 2018;85:133-34.
30. Thiebault H, Boyard-Lasselien P, Guignant C et al. Paradoxical articular manifestations in patients with inflammatory bowel diseases treated with infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:876-81.