



HAL
open science

Démence réversible à l'arrêt d'un traitement par anti-TNF α

Camille Hou, Emmanuel Azzi, Anne Salmon, Marie-Noëlle Osmont, Aleth
Perdriger

► **To cite this version:**

Camille Hou, Emmanuel Azzi, Anne Salmon, Marie-Noëlle Osmont, Aleth Perdriger. Démence réversible à l'arrêt d'un traitement par anti-TNF α . *Revue du Rhumatisme*, 2020, 87, pp.486 - 488. 10.1016/j.rhum.2020.09.012 . hal-03492654

HAL Id: hal-03492654

<https://hal.science/hal-03492654>

Submitted on 8 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Démence réversible à l'arrêt d'un traitement par anti-TNF α : à propos d'un cas

Camille Hou¹, Emmanuel Azzi², Anne Salmon¹, Marie-Noëlle Osmont³, Aleth Perdriger²

1 Service de neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Rennes

2 Service de rhumatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Rennes

3 Centre Régional de Pharmacovigilance, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Rennes

Correspondant : Aleth Perdriger
aleth.perdriger@chu-rennes.fr

Résumé :

Nous présentons un cas de démence rapidement progressive, réversible, survenue quelques mois après l'instauration d'un traitement par anti-TNF α , chez un patient suivi pour une spondyloarthrite. Les explorations neurologiques, bien qu'exhaustives, sont revenues négatives. Aucune étiologie infectieuse ou tumorale n'a été identifiée. Une amélioration lente, mais spectaculaire a été obtenue après l'arrêt du traitement anti-TNF α . La chronologie des événements suggère une responsabilité du traitement anti-TNF α dans la survenue de cet épisode de démence.

Mots clés :

Anti-TNF α , démence rapidement progressive, démence induite par les médicaments

Introduction

Les anti-TNF α ont transformé la prise en charge de nombreux rhumatismes inflammatoires chroniques. Leur utilisation croissante au cours des deux dernières décennies a mis en évidence différents effets indésirables. Les complications neurologiques des anti-TNF sont rares mais bien connues (1), mais la survenue d'une démence réversible n'a jamais été observée. Nous présentons le cas d'un patient souffrant d'une spondyloarthrite axiale (SpA), traité par adalimumab, qui a présenté une démence rapidement progressive (DRP), totalement réversible à l'arrêt du traitement. A notre connaissance, cet effet indésirable médicamenteux (EIM) n'avait jamais été décrit dans la littérature à ce jour avec les anti-TNF.

Présentation du cas clinique

En septembre 2014, le diagnostic de SpA active a été retenu chez un homme de 50 ans, devant des lombalgies inflammatoires chroniques et une sacro-iliite bilatérale radiographique de grade 3. Aucun antécédent médical, ni aucune consommation d'alcool ou de drogue n'étaient connus. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'ont pas permis de contrôler la maladie. Un traitement par adalimumab a été instauré en janvier 2015, à la posologie de 40 mg, toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée, avec une amélioration rapide des symptômes. Mais progressivement le patient a présenté des troubles de mémoire à court terme, des difficultés à trouver ses mots, des troubles de la concentration et un ralentissement idéo-moteur. En mai 2015, une dépression a été suspectée. Un traitement par escitalopram a été instauré, sans aucune amélioration. En juillet 2015, tous les examens neurologiques réalisés sont revenus négatifs. L'IRM (imagerie par résonance magnétique) n'a montré, ni atrophie cérébrale, ni élément en faveur d'un accident vasculaire cérébral ou d'une encéphalite (fig. 1). Aucune maladie infectieuse n'a été mise en évidence (sérologies virales, l'Elispot de la tuberculose, sérologie de Lyme, TPHA, VRDL négatifs), l'exploration de l'auto-immunité était normale (ANA, ANCA, et cryoglobulinémie négatifs, pas de consommation du complément) et aucun trouble endocrinien ou glycémique ou lipidique n'a été observé. Le taux de TSH, homocystéine, vitamines B1, B6, B9 et B12 étaient normaux. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien était sans particularité. Le liquide céphalorachidien (LCR) était normal. Le dosage des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le LCR était dans les normes (A-Beta1-42 1399 ng/l, TAU protein 242 ng/l, phospho-TAU 44 ng/l). Le dosage de la protéine 14.3.3 dans le LCR était normal.

Les troubles cognitifs du patient se sont progressivement majorés (fig. 2). En l'absence d'une autre étiologie, la responsabilité de l'adalimumab dans les troubles cognitifs a été suspectée et le traitement interrompu en octobre 2015. L'etanercept, 50 mg, toutes les deux semaines, a été débuté en octobre et également arrêté en janvier 2016 devant la persistance des troubles cognitifs.

Après l'interruption des anti-TNF α , les troubles cognitifs du patient ont progressivement régressé. En septembre 2016, le patient présentait des troubles cognitifs majeurs mis en évidence lors de l'évaluation neuropsychologique avec un score total à l'échelle cognitive globale de Mattis (2) de 90/144. L'évaluation retenait des troubles attentionnels et exécutifs mais aussi des troubles d'encodage en mémoire épisodique. Des troubles du comportement étaient par ailleurs observés, comme une impulsivité.

Mais en mars 2017, soit 14 mois après l'interruption du traitement anti-TNF α , l'amélioration des fonctions cognitives était spectaculaire. L'évaluation du fonctionnement comportemental et cognitif montrait un score total de 141/144 sur l'échelle cognitive globale de Mattis. Il persistait cependant de ténues anomalies mnésiques et attentionnelles. En février 2018, le score à l'échelle cognitive globale de la Mattis était stable (fig. 1).

Une Tomographie par Emissions de Positons au FluoroDésoxy-Glucose (TEP-FDG), réalisée en juillet 2016, montrait des anomalies avec un hypométabolisme fronto-temporal bilatéral modéré (fig. 3). Aucun élément vasculaire n'a été observé. En juillet 2017, une deuxième TEP cérébrale a été réalisée et retrouvait des anomalies comparables.

Discussion

A notre connaissance, il s'agit du premier cas de démence rapidement progressive induite par un traitement anti-TNF α , complètement réversible à l'arrêt du traitement, (cas enregistré en pharmacovigilance sous le numéro RS20160096).

Contrairement aux maladies neurodégénératives dont l'apparition se fait insidieusement, sur des années, la DRP évolue vers un état démentiel en 1 à 2 ans (3). Les DRP les plus caractéristiques sont les maladies à prions, telle que la maladie de Creutzfeld-Jacob, mais d'autres causes de DRP sont observées chez 35 % des patients (4). L'étiologie de certaines DRP offre des possibilités de traitement et donc une potentielle réversibilité des symptômes. Les causes les plus courantes de DRP réversibles sont les maladies infectieuses, les démences d'origine auto-immune et les maladies néoplasiques (4). Toutes ces causes ont été recherchées chez notre patient. Les résultats étaient négatifs. En l'absence d'autres étiologies, une DRP d'origine médicamenteuse a été suspectée, et l'adalimumab a été interrompu, avec une amélioration très progressive mais significative de la symptomatologie.

De nombreuses publications ont étudié le risque de développer une démence au sein de cohortes de malades exposés ou non à un traitement. Une augmentation du risque de voir apparaître une démence a pu ainsi être observée avec différents traitements, tels que les anticholinergiques (5). Au cours du suivi de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PR), le risque de développer une démence était 1,63 plus élevé chez les patients recevant un traitement de fond conventionnel, comme le méthotrexate ou le léflunomide, que chez ceux sans traitement de fond conventionnel (6). Mais la description de démences induites par un médicament et réversible à l'arrêt reste rare (3). Un cas de démence réversible a été rapporté chez un patient de 78 ans traité par méthotrexate pour une PR (7). L'imputabilité du méthotrexate était élevée compte tenu de la récupération cognitive complète à l'arrêt du traitement de fond. Une carence en acide folique induite par méthotrexate a été suspectée.

La récupération cognitive complète observée dans notre cas suggère également la responsabilité du traitement anti-TNF α . Les mécanismes sous-jacents ne sont toutefois pas clairement identifiés. L'inflammation chronique, comme on peut l'observer dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, favorise la survenue des maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer (MA) (8). Chez les patients atteints SA et de PR, le risque de développer une MA est plus élevé que dans la population générale (6, 8, 9). Tous les médicaments qui permettent de contrôler l'inflammation, pourraient donc ralentir la progression de la MA. De ce point de vue, les AINS et les anti-TNF pourraient avoir un

effet neuro-protecteur. Cependant, dans la littérature, l'efficacité des anti-TNF α dans la protection contre les maladies neurodégénératives n'a pas été établie (6). De plus, l'utilisation à long terme d'AINS ou de corticothérapie peut même avoir des effets indésirables, notamment neuro-toxiques (10).

Mais la neuro-inflammation peut également avoir un rôle protecteur sur la survenue d'une MA. Par son rôle dans la stimulation des cellules de la microglie, elle pourrait favoriser l'élimination des protéines amyloïdes et activer des mécanismes compensatoires de neurogénèse au niveau de l'hippocampe (10, 11). Il a été suggéré que l'efficacité des traitements anti-inflammatoires et des biothérapies pourrait dépendre du moment d'administration (10). Nous avons encore beaucoup à apprendre sur les relations entre les traitements anti-TNF et les fonctions cognitives.

Une TEP-FDG a été effectuée chez notre patient et a mis en évidence un hypométabolisme fronto-temporal bilatéral, qui va persister à un an, malgré une récupération cognitive complète. Nous n'avons pas d'explications claires sur ces anomalies à l'imagerie. Néanmoins, une semblable dissociation a également été décrite, chez un patient de 74 ans traité par lithium. Des altérations cognitives, survenues sous lithium, ont totalement disparu à l'arrêt du traitement mais les anomalies observées sur la TEP ont persisté malgré la normalité des fonctions supérieures, avec des hypofixations comparables à celles observées chez les patients présentant une MA (12). Des anomalies du métabolisme du glucose liées au traitement ont été suspectées. L'hypothèse de faux positif dans l'interprétation de la TEP, en faveur d'une MA, a été évoquée.

Cette observation décrit le premier cas de démence liée à l'adalimumab, survenue 6 mois après l'introduction du traitement, et totalement réversible après un an d'arrêt. Aucune autre étiologie ou traitement n'a été identifié comme pouvant être responsable des troubles cognitifs du patient. La chronologie et la sémiologie plaident en faveur de l'imputabilité du traitement anti-TNF (13). Les professionnels de santé doivent être informés du risque potentiel de survenue de cet événement indésirable grave dont le diagnostic nécessite un arrêt du traitement.

Conflit d'intérêt : Aucun

Références

- 1) Tejera-Segura B, Ferraz-Amoro I. Biological therapy and neurological manifestations. What do we know ? *Rheumatol Clin* 2017 ; 13 : 102-106.
- 2) Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In Bellak I, Karasu TB, editors *Geriatric psychiatry : a hand book for psychiatrics and primary care physicians*. New York : Grune and Stratton 1976 ; 77-121.
- 3) Geschwind MD. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum* 2016 ; 22 : 510-37.
- 4) Anuja P, Venugopalan V, Darakhshan N et al. Rapidely progressive dementia : an eight year (2008-2016) retrospective study. *Plos one* 2018 ; 18 : 1-13.
- 5) Coupland CAC, Hill T, Dening T et al. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia : A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med* 2019;179:1084-93.
- 6) Chou MH, Wang J-Y, Lin CL, Chung WS. DMARDs use is associated with a higher risk of dementia in patients with rheumatoid arthritis: a propensity score-matched case-control study. *Toxicology and applied Pharmacology*. 2017 ; 334 : 217-22.
- 7) Dautzenberg L, Jessurum N, Dautzenberg P. Reversible methotrexate-induced dementia : a case report. *JAGS* 2015 ; 63 : 1273-4.
- 8) Chen KT, Chen YC, Fan YH et al. Rheumatic diseases are associated with a higher risk of dementia : a nation-wide, population-based, case-control study. *Intern J Rheum dis* 2018 ; 21 : 373-80.
- 9) Jang HD, Park JS, Kim DW et al. Relationship between dementia and ankylosing spondylitis : A nationwide, population-based, retrospective longitudinal cohort study. 2019 ; 31;14 : e0210335.
- 10) Kempuraj D, Thangavel R, Natteru PA et al. Neuroinflammation induces neurodegeneration. *J Neurol Neurosurg Spine* 2016 ; 1 : 1003.
- 11) Mandrekar S, Jiang Q, Lee CY, Koenigsnecht-Talboo J, et al. Microglia mediate the clearance of soluble Abeta through fluid phase macropinocytosis. *J Neurosci*. 2009 ; 29:4252-62
- 12) Riepe MW, Walther B, Vonend C, Beer AJ. Drug-induced cerebral glucose metabolism resembling alzheimers's disease: a case study. *BMC Psychiatry*. 2015 ; 15 : 157.
- 13) Arimone Y, Bidault I, et al. Official French method : Cercle de Reflexion sur l'Imputabilite, [Update of the French drug reaction assessment method]. *Therapie* 2011; 66 : 517-25.

Figure 1 : Imagerie par résonance magnétique cérébrale. La coupe sagittale ne montre aucune anomalie chez ce patient.

Figure 2 : Evolution du fonctionnement cognitif après l'instauration du traitement par adalimumab

Figure 3 : Tomographie par émissions de positrons cérébrale au fluorodésoxyglucose montrant un hypométabolisme fronto-temporal bilatéral modéré

Figure 1

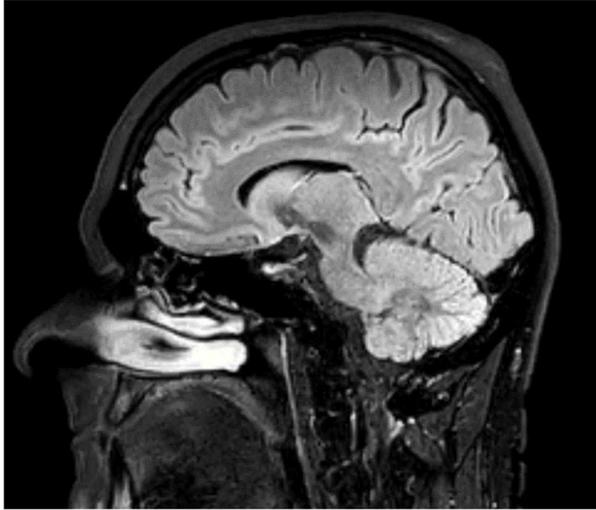


Figure 2

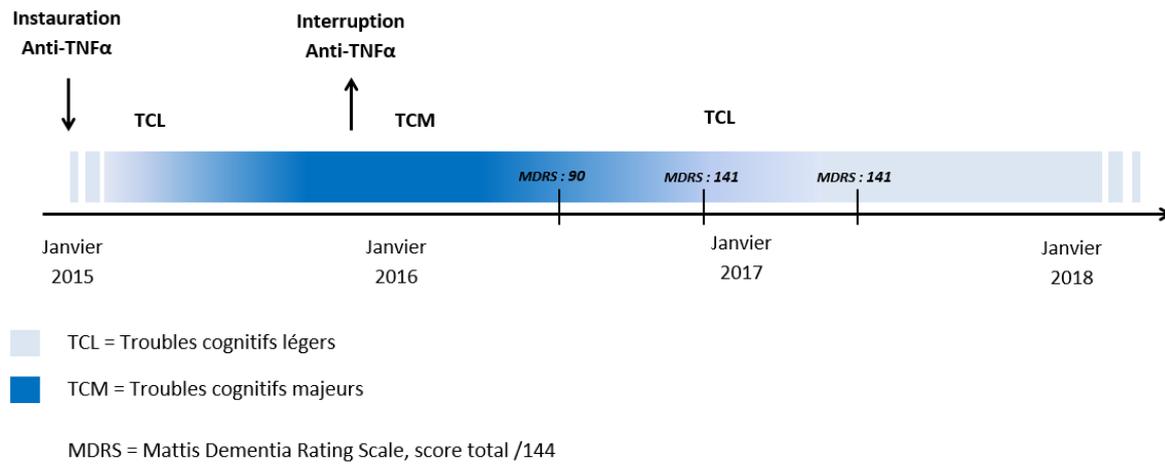


Figure 3

