

ENL et Pentoxifylline : revue de la littérature

G.Y. de Carsalade (1), A. Achirafi (1) et B. Flageul (2)

*L'érythème noueux lépreux (ENL) est une complication immunologique fréquente des patients lépromateux multibacillaires. Le caractère récidivant des épisodes d'ENL et/ou sa chronicité peuvent entraîner des complications sévères (déficits neurologiques, cécité, stérilité, amylose et insuffisance rénale). Les deux médicaments classiquement les plus efficaces sur l'ENL ont un médiocre rapport efficacité /effets secondaires : le thalidomide (TH) avec ses effets tératogènes et sa neurotoxicité est de maniement délicat et il n'est pas disponible dans la majorité des pays d'endémie, la corticothérapie générale (CG) entraîne très souvent une cortico-dépendance de l'ENL. Pour ces raisons, certains auteurs ont testé d'autres molécules comme alternative thérapeutique : l'aspirine, la colchicine, l'hydroxychloroquine peuvent avoir un effet mais sur des ENL peu intenses, les immunosuppresseurs (azathioprine, cyclosporine A...) ont un effet mais souvent suspensif et ne sont pas non plus de maniement simple (CI chez la femme enceinte, surveillance hématologique ou rénale obligatoire, coût...). La **pentoxifylline (PTX)**, classiquement utilisée comme vasodilatateur artériel, a été essayée récemment par plusieurs équipes dans l'ENL après l'observation de son efficacité dans d'autres maladies dermatologiques liée, comme l'ENL, à une vascularite (aphtose buccale, maladie de Behçet, périartérite noueuse...). Son efficacité serait due principalement à l'inhibition de la production in vivo du TNF α , supposé être à l'origine de l'ENL. Nous nous proposons de faire la revue de la littérature sur les résultats des essais de la PTX dans le traitement de l'ENL.*

Tableau : Récapitulatif des études publiées sur l'efficacité de la PTX dans l'ENL

	Moreira (1)	Welsh (2)	Nery (3)	Dawlah (4)	De Carsalade (5)
Nbre total de patients	16	4	14	8	15
Nbre de patients avec des signes généraux	13	4	10	ND	14
Dose de PTX(en mg/J)	1200 - 2400	1200	1200	1200-2400	1200-2400
Durée du Tt par PTX	7J	X mois	2 mois	8 mois	21J à plusieurs mois
Nbre de patients ayant bien répondu à la PTX	12/16° (75%)	4/4 (100%)	11/14 (79%)	7/8 (88%)	11/15°° (73%)
Durée moyenne de la disparition des signes généraux	7 J	4-10 J	7 J	ND	7 J
Durée moyenne de la disparition des lésions cutanées	21 J	7-11 J	10-14 J	ND	20 J
Durée du suivi	ND	7-18 mois	ND	ND	3 mois-4 ans
Nbre de patients ayant fait des récurrences (%)	8/12 (66%)	0	ND	ND	5/11 (45%)
Nbre de patients ayant eu des effets secondaires	ND	0	1/14 [§]	1/8 ^{§§}	5/15 ^{§§§}
% d'arrêt de la PTX			0%	12%	7%
Dose de Clofazimine /J	50 mg	300 mg	50 mg	0-100 mg	100 mg
Nbre de patients avec TH ou CG associés	0	0	0	3/8	4/15

Abréviations : ND : non disponible ; TH : Thalidomide ; CG : Corticothérapie générale.

° Les patients ne répondant pas au traitement au bout de 7 jours recevaient du TH ou une CG à la place de la PTX.

°° Des 4 patients non répondants, 3 avaient un ENL cortico-dépendant depuis de nombreux mois et le quatrième une mauvaise compliance au traitement par PTX due aux effets secondaires gastro-intestinaux.

§ Les effets secondaires gastro-intestinaux n'ont pas empêché la poursuite du traitement et ont disparu spontanément en quelques jours.

§§ Les effets secondaires gastro-intestinaux ont nécessité l'interruption du traitement.

§§§ Les effets secondaires gastro-intestinaux n'ont conduit à l'arrêt du traitement que dans 1 cas.

Commentaires

Cinq séries ont été publiées à ce jour, ce qui correspond à un total de 57 patients traités. Il existe une hétérogénéité certaine des séries. La PTX n'a pas toujours été testée seule. Dans la série de Welsh *et al*, 300mg/j de clofazimine a été systématiquement associée alors que dans les autres séries les patients ont gardé la même posologie de clofazimine que celle qu'ils avaient avant le début de l'ENL. Dans les 2 séries (4,5), une minorité de patients recevait une CG et/ou du TH au long cours, alors que dans les 3 autres séries ce type de patients a été exclus (1-3). La durée, la posologie (quelquefois lors d'un même épisode) et les modalités d'arrêt du traitement par la PTX ont été différentes.

Malgré ces réserves, il apparaît que 73 à 100% des patients ont répondu au traitement avec un délai moyen, pour obtenir la disparition des signes généraux, d'1 semaine et celui pour observer une nette amélioration ou une guérison d'environ 3 semaines. Pour mémoire, dans la littérature, le délai de guérison est de 7 jours pour le TH et de 20 jours pour la CG. Les échecs observés dans la série de Nery *et al* ont été des échecs partiels qui se sont traduits par une aggravation tardive (à J30 et J60) sans réapparition de signes généraux, des lésions cutanées après une amélioration initiale. Dans la suite de notre série (données non publiées) 2 patients ont rechuté avec des lésions cutanées lors de la décroissance posologique, la reprise du traitement à la posologie initiale a permis de juguler cette rechute. Dans la série de Moreira *et al*, les échecs pourraient s'expliquer par la durée brève du traitement (7 jours). Dans notre série, 4 échecs sur 5 correspondaient à des patients ayant un ENL sévère chronique cortico- et/ou TH-dépendant et le dernier à un patient non compliant.

Dans 2 études, dont la nôtre, les récurrences ont été apparemment fréquentes (respectivement 66% et 45%) mais, dans l'étude de Moreira *et al*, la PTX a été systématiquement arrêtée à 7 jours et dans notre étude les récurrences ont été observées chez les patients chez lesquels la PTX avait été arrêtée brutalement dès la disparition des lésions d'ENL. La constatation de ces récurrences nous a amené à modifier le schéma de traitement et à proposer une diminution lente sur 4 mois de la posologie de la PTX ce qui a permis d'éviter les récurrences. Il est à noter que l'arrêt progressif du traitement est également nécessaire lors des traitements par TH ou CG. Dans notre expérience, les récurrences ont toujours répondu à la reprise de la PTX.

Les effets secondaires, surtout gastro-intestinaux, quoique fréquents, ont été bénins et ont disparu le plus souvent en quelques jours malgré la poursuite du traitement à la même dose. Ils n'ont imposé que rarement un arrêt définitif du traitement (0 à 12%).

En conclusion, en raison de sa sécurité d'emploi, la PTX nous semble d'ores et déjà pouvoir être utilisée en première intention dans les épisodes d'ENL. La réalisation d'essais standardisés sur un plus grand nombre de patients devrait permettre de confirmer son action et de préciser les modalités exactes de son utilisation optimale.

Références

1. MOREIRA AL, KAPLAN G. Comparison of pentoxifylline, thalidomide and prednisone in the treatment of ENL. *Int. J. Lepr.* 1998 ; 66 : 61- 65.
2. WELSH O, GOMEZ M, Mancias C et al. A new therapeutic approach to type II leprosy reaction. *Int. J. Dermatol.* 1999 ; 38: 931-933.
3. NERY JAC, PERISSE ARS, SALES AM et al. The use of pentoxifylline in the treatment of type 2 reactional episodes in leprosy. *Indian J Lepr.* 2000 ; 72 : 457-467.
4. DAWLAH Z, CABRERA A, AHERN K et al. A phase 2 open trial of Pentoxifylline for the treatment of leprosy reactions. *Int. J. Lepr.* 2002 ; 70 : 38-43.
5. De CARSALADE GY, ACHIRAFI A, FLAGEUL B. Efficacité de la Pentoxifylline dans le traitement de l'érythème noueux lépreux. *Acta Leprol.* 2003-2004 ; 12 : 117-123.

1) *Dispensaire de Mamoudzou, DASS de Mayotte, BP 104, 97600, Mamoudzou, Mayotte, France ; (2) Service de Dermatologie du Pr Dubertret, Hôpital Saint-Louis, 1 Avenue Claude Vellefaux, 75475, Paris, Cedex 10, France.*