



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Lésions psoriasiformes sévères du scalp induites par les anti-TNF chez
des patients traités pour une maladie inflammatoire chronique de
l'intestin : 18 cas.**

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2014 à 18h
au Pôle Recherche

Par Aïcha Chaddouki

JURY

Président :

Monsieur le Professeur E. Delaporte

Assesseurs :

Monsieur le Professeur PY. Hatron

Monsieur le Professeur P. Desreumaux

Madame le Docteur P. Philippe

Monsieur le Docteur S. Buche

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur S. Buche

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ADA	adalimumab
AMM	autorisation de mise sur le marché
ATU	autorisation temporaire d'utilisation
CDAI	Crohn's disease activity index
CER	certolizumab
CI	colite indéterminée
DA	dermatite atopique
DDN	date de naissance
FTA	fausse teigne amiantacée
IC	intervalle de confiance
IFN	interféron
INF	infliximab
IRR	incidence rate ratio
MC	maladie de Crohn
MICI	maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MTX	méthotrexate
RCH	rectocolite hémorragique
SL	soins locaux
TNF	tumor necrosis factor

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Matériels et méthodes.....	4
I. Design de l'étude	4
II. Population de malades	4
A. Sélection des malades	4
B. Description de l'atteinte psoriasiforme du scalp.....	5
1. Formes cliniques de l'atteinte psoriasiforme du scalp	5
2. Sévérité de l'atteinte psoriasiforme du scalp.....	5
III. Recueil des données	5
IV. Evaluation de l'efficacité des traitements.....	6
Résultats	7
I. Population de malades	7
II. Caractéristiques de l'atteinte psoriasiforme du scalp.....	8
III. Prise en charge thérapeutique de l'atteinte psoriasiforme du scalp.....	10
A. Soins locaux	10
B. Méthotrexate.....	10
C. Arrêt du traitement anti-TNF.....	11
IV. Activité de la maladie digestive.....	12
Discussion	14
Conclusion.....	26
Références bibliographiques	27
Annexes	32
Annexe 1 : Formes cliniques d'atteinte psoriasiforme du scalp.....	32
Annexe 2 : Questionnaire standardisé	35
Annexe 3 : Indice de Harvey-Bradshaw	36
Annexe 4 : Algorithme thérapeutique pour la prise en charge d'une atteinte psoriasiforme sévère du scalp induite par les anti-TNF chez les malades traités pour une MICI	37

RESUME

Contexte : En 15 ans, les anti-TNF sont devenus un traitement de choix de nombreuses affections inflammatoires dermatologiques, rhumatologiques et digestives. L'apparition de lésions psoriasiformes est un effet secondaire survenant chez les malades traités pour une maladie de Crohn (MC) ou une rectocolite hémorragique (RCH) avec une incidence voisine de 5%. L'atteinte du scalp peut être sévère en surface et/ou en intensité et conduire à une demande d'interruption du traitement par le patient et son gastro-entérologue.

Méthode : Etude rétrospective entre juin 2006 et juin 2014 dans le Service de Dermatologie de Lille incluant l'ensemble des malades traités par anti-TNF pour MC et RCH et présentant des lésions psoriasiformes du scalp.

Résultats : Dix-huit patients, dont 14 femmes, d'âge moyen 23 ans, (16 MC, 1 RCH et 1 colite indéterminée) traités par infliximab (n=10), adalimumab (n=7) et certolizumab (n=1) ont été inclus. Quatre malades avaient un antécédent familial de psoriasis et 2 malades avaient un antécédent personnel d'atopie. La maladie digestive était active pour 4 patients. Le délai moyen entre le début du traitement et la survenue des lésions psoriasiformes était de 12,3 mois. L'atteinte était alopeciante pour 6 patients. Huit patients étaient contrôlés par des soins locaux (kératolytiques, dermocorticoïdes). L'ajout de méthotrexate (MTX) a été nécessaire chez 5 patients, permettant une évolution favorable de l'atteinte du scalp et le maintien de l'anti-TNF chez 2 d'entre eux. Huit patients (44%) ont été contraints d'arrêter le traitement anti-TNF. Une récurrence a été observée chez 3 patients ayant repris par la suite le même ou un autre anti-TNF.

Conclusion : Les soins locaux pour le traitement des lésions psoriasiformes du scalp induites par les anti-TNF suffisent dans près de la moitié des cas. En cas de non-contrôle de l'atteinte cutanée, l'arrêt de l'anti-TNF doit se discuter collégalement entre dermatologues et gastro-entérologues. En cas d'obtention de l'AMM dans les MICI, l'ustekinumab représentera une alternative de choix. La place d'un relai par vedolizumab reste à définir.

INTRODUCTION

Les anti-TNF (tumor necrosis factor) ont révolutionné la prise en charge de nombreuses affections inflammatoires dermatologiques, rhumatologiques et digestives. Paradoxalement, la survenue de lésions psoriasiformes est un effet indésirable décrit chez les malades traités pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) comme la maladie de Crohn (MC) ou la rectocolite hémorragique (RCH) avec une incidence de 4,8 %.¹

Les facteurs de risque de survenue de lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF ont précédemment été décrits : le tabac,¹ le sexe féminin, les antécédents personnels ou familiaux de psoriasis et/ou d'atopie.² Le délai de survenue de cette complication varie de 1 à 105 mois avec un délai moyen de 6 mois.³

L'atteinte du scalp peut toucher jusqu'à 42 % des malades présentant une éruption psoriasiforme induite par les anti-TNF.³ Cette atteinte apparaît nettement plus sévère que dans le psoriasis « classique » par son caractère décalvant pouvant conduire à une alopécie parfois totale. En conséquence, le malade et son gastro-entérologue peuvent être amenés à vouloir arrêter le traitement anti-TNF en prenant le risque d'une reprise évolutive de la maladie digestive.

Nous ne disposons pas dans la littérature de données concernant la proportion de malades contraints d'arrêter leur traitement anti-TNF du fait de la sévérité de cet effet indésirable. Il n'existe pas non plus de *guidelines* quant à la conduite à tenir face à cette complication.

L'objectif de cette étude était d'étudier l'évolution des lésions psoriasiformes sévères du scalp chez les malades traités par anti-TNF pour une MICI et de proposer un algorithme thérapeutique afin de faciliter leur prise en charge.

MATERIELS ET METHODES

I. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique, menée dans le service de Dermatologie de l'hôpital Claude Huriez du CHRU de Lille sur une période allant de juin 2006 à juin 2014.

II. Population de malades

Ont été inclus tous les malades suivis pour une MICI ayant présenté une atteinte psoriasiforme sévère du scalp induite par les anti-TNF.

A. Sélection des malades

Les malades suivis en gastro-entérologie pour une MICI (MC, RCH ou CI) traités par anti-TNF et présentant une atteinte psoriasiforme du tégument étaient adressés en consultation de dermatologie. Le diagnostic d'éruption psoriasiforme induite par les anti-TNF était porté cliniquement. Parmi ces malades, l'étude portait sur ceux présentant une atteinte isolée ou non du cuir chevelu.

B. Description de l'atteinte psoriasiforme du scalp

1. Formes cliniques d'atteinte psoriasiforme du scalp

L'atteinte psoriasiforme du scalp était définie par la présence de lésions inflammatoires érythémato-squameuses du cuir chevelu s'accordant avec un aspect de psoriasis. Cette atteinte pouvait se présenter sous une forme hyperkératosique plus ou moins diffuse pouvant prendre un aspect de fausse teigne amiantacée (FTA), ou sous une forme érosive, les deux formes pouvant évoluer vers une forme alopecique partielle ou totale (annexe 1).

2. Sévérité de l'atteinte psoriasiforme du scalp

La sévérité de l'atteinte du scalp était définie par une surface de cuir chevelu atteint de plus de 50 % ou par une atteinte décalvante, qu'elle soit partielle et a fortiori totale. En cas d'atteinte jugée sévère, une hospitalisation dans le service de dermatologie pouvait être proposée pour l'intensification des soins locaux.

III. Recueil des données

Les données nécessaires à l'étude ont été recueillies à partir du dossier informatisé des patients et ont été collectées dans un questionnaire standardisé créé pour l'étude (annexe 2). Il s'agissait de données démographiques et de données médicales concernant la MICI, le traitement anti-TNF, les facteurs de risque de présenter une atteinte psoriasiforme induite par les anti-TNF, le type d'atteinte psoriasiforme du scalp, les modalités de prise en charge mises en place, l'évolution

de l'atteinte du scalp. Ces données ont été recueillies jusqu'à la date des dernières nouvelles, allant jusqu'à Aout 2014.

IV. Evaluation de l'efficacité des traitements

La réponse au traitement qu'il soit local ou systémique était évaluée cliniquement. Une réponse favorable au traitement était définie comme une réduction de plus de 50 % de l'atteinte du scalp et/ou par une repousse des cheveux en cas d'atteinte alopeciante. Une évolution défavorable initiale pouvait conduire le dermatologue à proposer une hospitalisation dans le service de dermatologie pour l'intensification des soins locaux.

Les malades étaient régulièrement suivis en consultation de dermatologie par le même dermatologue expérimenté. Le rythme des consultations était fixé selon l'appréciation du dermatologue.

La nécessité du recours à un traitement systémique pour la prise en charge de l'atteinte sévère du scalp était évaluée par le même dermatologue expérimenté. L'éventuel arrêt du traitement anti-TNF était le plus souvent décidé collégalement par le gastro-entérologue en charge du patient et le dermatologue.

RESULTATS

I. Population de malades

Entre juin 2006 et juin 2014, parmi les patients suivis en gastro-entérologie pour une MICI et adressés à la consultation de dermatologie pour une éruption psoriasiforme induite par les anti-TNF, 18 malades présentaient une atteinte sévère du scalp. Leurs caractéristiques sociodémographiques et cliniques sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des 18 malades traités par anti-TNF pour une MICI et présentant des lésions sévères du scalp induites par les anti-TNF.

Caractéristiques sociodémographiques de la population	
▪ femme, n	14
▪ homme, n	4
▪ âge moyen, années (IC)	23 (15-46)
▪ antécédent personnel de psoriasis	-
▪ antécédent familial de psoriasis	4
▪ antécédent personnel d'atopie	2
▪ antécédent familial d'atopie	-
▪ tabagisme actif, n	6
Type de MICI	
▪ maladie de Crohn	16
▪ rectocolite hémorragique	1
▪ colite indéterminée	1
Traitement anti-TNF	
▪ infliximab	10
▪ adalimumab	7
▪ certolizumab	1

(IC, intervalle de confiance ; MICI, maladie inflammatoire chronique de l'intestin)

II. Caractéristiques de l'atteinte psoriasiforme du scalp (tableau 2)

Le délai entre l'initiation du traitement anti-TNF et la survenue d'une éruption psoriasiforme du scalp était en moyenne de 12,3 mois (intervalle de confiance, IC, 1-60), avec un délai moyen de 8 mois (IC, 4-12) pour les malades traités par adalimumab et de 15 mois pour ceux traités par infliximab (IC, 1-60). Ce délai était de 3 mois pour le malade traité par certolizumab.

L'atteinte psoriasiforme du scalp se présentait sous une forme hyperkératosique chez 13 malades, sous la forme d'une FTA chez 5 malades, sous une forme érosive chez 2 malades et l'atteinte du scalp évoluait vers une forme alopécique chez 6 malades, dont 2 alopecies totales du cuir chevelu.

L'atteinte du cuir chevelu était isolée chez deux malades. Elle s'associait à la présence de lésions psoriasiformes en plaques sur le tégument chez 2 patients, à une atteinte pustuleuse palmo-plantaire chez 7 malades, à une atteinte des plis chez 6 malades et à une éruption prenant un aspect plutôt eczématiforme chez 9 patients (plusieurs types d'atteinte cutanée pouvaient exister de façon concomitante).

Tableau 2 : Caractéristiques de l'atteinte psoriasiforme du scalp et signes cutanés associés des 18 malades traités par anti-TNF pour une MICI.

Délai moyen entre le début du traitement et l'atteinte du scalp (mois, IC)	12,3 (1-60)
• adalimumab	8 (4-12)
• infliximab	15 (1-60)
• certolizumab	3
Types d'atteinte psoriasiforme du scalp (n)	
• forme hyperkératosique	13
• aspect de fausse teigne amiantacée	5
• aspect érosif	2
• alopecie partielle ou totale	6
Atteinte cutanée associée	
• psoriasis en plaques	2
• atteinte pustuleuse palmo-plantaire	7
• atteinte des plis	6
• éruption eczématiforme	9

(IC, intervalle de confiance ; MICI, maladie inflammatoire chronique de l'intestin)

III. Prise en charge thérapeutique de l'atteinte psoriasiforme du scalp (tableaux 3 et 4)

A. Soins locaux

Tous les malades avaient bénéficié initialement de soins locaux par dermocorticoïdes (classe forte à très forte) et préparations kératolytiques (crème à l'urée, préparation à base d'acide salicylique). L'évolution a été favorable sous soins locaux chez 8 malades (6 patients sous infliximab, 1 patient sous adalimumab et 1 patient sous certolizumab) dont 3 présentaient une forme alopécique. Une hospitalisation en Dermatologie, d'une durée moyenne de 5 jours, pour intensifier les soins locaux a été nécessaire chez 8 patients. Malgré des soins locaux bien conduits, en ambulatoire ou au cours d'une hospitalisation, 10 des 18 malades ont nécessité une prise en charge complémentaire.

B. Méthotrexate

En raison de l'insuffisance des soins locaux pour améliorer l'atteinte du scalp, 5 malades ont nécessité l'ajout d'un traitement par méthotrexate, dont 3 patients présentant une atteinte alopécique du cuir chevelu. La posologie était de 15 mg/semaine chez 1 malade, de 20 mg/semaine chez 1 autre malade et de 25 mg/semaine chez 3 malades. La durée du traitement allait de 6 mois à 1 an. L'évolution de l'atteinte du cuir chevelu a été favorable chez ces 5 malades dont 2 avaient pu maintenir le traitement anti-TNF (1 malade sous infliximab avec une forme

hyperkératosique et 1 malade sous infliximab avec une atteinte à type de FTA ayant évoluée vers une forme alopécique).

C. Arrêt du traitement anti-TNF

L'arrêt du traitement anti-TNF a été nécessaire chez 8 des 18 patients (6 malades sous adalimumab et 2 malades sous infliximab). Une évolution favorable de l'atteinte du scalp, avec une régression complète des lésions et une repousse des cheveux en cas d'atteinte alopécique, était systématiquement constatée après l'arrêt de l'anti-TNF.

Un malade a repris secondairement son traitement anti-TNF et une récurrence de l'atteinte du cuir chevelu était rapidement constatée, conduisant à nouveau à interrompre le traitement. Deux malades ont bénéficié d'un 2^{ème} anti-TNF et une récurrence de l'atteinte du cuir chevelu était constatée dans les 2 cas, amenant à arrêter le traitement.

Tableau 3 : Prise en charge thérapeutique de l'atteinte psoriasiforme du scalp des 18 malades traités par anti-TNF pour une MICI

Evolution favorable sous soins locaux, (n)	8
Nécessité d'une hospitalisation pour optimisation des soins locaux, (n)	8
Ajout de MTX, (n)	5
Evolution favorable sous MTX, (n)	5
Arrêt du traitement anti-TNF	8

(MICI, maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; MTX, méthotrexate)

IV. Activité de la maladie digestive

La maladie digestive était quiescente chez 14 des 18 malades (78 %) après introduction de l'anti-TNF. La maladie digestive était considérée comme active chez 4 patients (MC dans les 4 cas) selon l'indice de Harvey-Bradshaw (annexe 3). Parmi les 8 malades ayant arrêté leur traitement anti-TNF en raison de la sévérité de l'atteinte cutanée, deux patients avaient une MC considérée comme active.

Tableau 4 : Séquences thérapeutiques chez les 18 malades traités par anti-TNF pour une MICI et présentant une atteinte psoriasiforme sévère du scalp.

malade	Anti-TNF	Evolution sous soins locaux	Prise en charge complémentaire
1	INF	évolution favorable sous SL (hospitalisation)	
2	INF	évolution favorable sous SL	
3	INF	évolution favorable sous SL	
4	CER	évolution favorable sous SL	
5	INF	pas d'évolution favorable sous SL (hospitalisation)	→ ajout MTX → évolution favorable
6	ADA	pas d'évolution favorable sous SL (hospitalisation)	→ ajout MTX et arrêt ADA → évolution favorable
7	INF	pas d'évolution favorable sous SL	→ ajout MTX et arrêt INF → évolution favorable
8	ADA	pas d'évolution favorable sous SL (hospitalisation)	→ arrêt ADA → évolution favorable → 2 ^{ème} anti-TNF → récurrence
9	ADA	pas d'évolution favorable sous SL	→ ajout MTX et arrêt ADA → évolution favorable
10	INF	évolution favorable sous SL (hospitalisation)	
11	ADA	pas d'évolution favorable sous SL	→ arrêt ADA → évolution favorable → 2 ^{ème} anti-TNF → récurrence
12	ADA	évolution favorable sous SL	
13	ADA	pas d'évolution favorable sous SL	→ arrêt ADA → évolution favorable
14	ADA	pas d'évolution favorable sous SL (hospitalisation)	→ arrêt ADA → évolution favorable
15	INF	pas d'évolution favorable sous SL (hospitalisation)	→ ajout MTX → évolution favorable
16	INF	évolution favorable sous SL	
17	INF	pas d'évolution favorable sous SL (hospitalisation)	→ arrêt INF → évolution favorable → reprise INF → récurrence
18	INF	évolution favorable sous SL	

(ADA, adalimumab ; CER, certolizumab ; INF, infliximab ; MICI, maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; MTX, méthotrexate ; SL, soins locaux)

DISCUSSION

Les soins locaux ont permis le maintien du traitement anti-TNF chez près de la moitié de notre population d'étude, ayant présenté une atteinte psoriasiforme sévère du scalp induite par les anti-TNF, instauré pour le traitement d'une MICI. L'ajout d'un traitement systémique par méthotrexate a permis le maintien de l'anti-TNF chez 2 des 5 patients ayant reçus ce traitement. L'arrêt du traitement anti-TNF a été nécessaire chez 8 des 18 malades (44 %).

Il n'existe pas dans la littérature de *guidelines* concernant la prise en charge de cet effet indésirable, dont la sévérité peut conduire à arrêter le traitement anti-TNF avant même d'avoir initié les traitements dermatologiques.

Une définition des lésions psoriasiformes du scalp induites par les anti-TNF a été proposée par Doyle et *al* et requiert 3 critères : (1) la survenue de lésions psoriasiformes du scalp après l'introduction d'un traitement anti-TNF, (2) l'absence d'antécédent de psoriasis avant l'instauration du traitement anti-TNF et (3) la survenue de lésions psoriasiformes sur le reste du tégument après le début du traitement anti-TNF.⁴ Cette définition exclue donc les malades ayant un antécédent personnel de psoriasis alors que cet élément a été identifié comme étant un facteur de risque de survenue de cette complication, tout comme les antécédents familiaux de psoriasis et les antécédents personnels et familiaux d'atopie.² Par contre, d'autres auteurs ont observé que cet effet indésirable survenait plus fréquemment en l'absence d'antécédent personnel ou familial de psoriasis. C'était le cas de Denadai et *al* dans leur revue de la littérature portant sur 222 cas de psoriasis induit par les anti-TNF chez

des malades traités pour une MICI.⁵ Dans notre étude, aucun malade n'avait d'antécédent personnel de psoriasis.

Par ailleurs, le tabac a également été identifié comme un des principaux facteurs de risque de survenue de cet effet indésirable.¹ Seuls 6 des 18 malades de notre série présentaient un tabagisme actif.

La survenue de lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF a été rapportée avec les différents anti-TNF utilisés pour le traitement des maladies inflammatoires digestives et rhumatologiques (adalimumab, certolizumab, etanercept et infliximab), avec toutefois un taux d'incidence plus élevé sous adalimumab dans la population rhumatologique selon Harrison et *al.*⁶ Dans leur étude portant sur 9 826 patients traités par anti-TNF pour une polyarthrite rhumatoïde sévère, 25 malades ont présenté des lésions psoriasiformes induites par le traitement. Les malades traités par adalimumab avaient un taux d'incidence de cet effet indésirable plus élevé que les malades traités par etanercept (IRR 4.6, 95 % IC 1.7-12.1) et que ceux traités par infliximab (IRR 3.5, 95 % IC 1.3-9.3). Cette donnée n'a pas été vérifiée chez les malades atteints de MICI. Denadai et *al.*, quant à eux, suggéraient que l'infliximab était le plus souvent impliqué dans la survenue de cet effet indésirable dans la population de malades traités pour une MICI, probablement parce que cette molécule était la première à avoir obtenue l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la maladie de Crohn.⁵ Il ne s'agit donc pas d'un effet indésirable lié à une molécule mais à une classe pharmacologique dont la fréquence de survenue en fonction des différentes molécules dépendrait plus des habitudes de prescriptions.

Les localisations des lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF les plus fréquemment rapportées sont le cuir chevelu (42 %), les paumes et les plantes (42 %),

le tronc (32 %) et les plis (31 %).³ Les types d'atteinte du scalp décrits sont la forme hyperkératosique, la fausse teigne amiantacée^{7, 8} et l'alopecie^{9, 10} avec une combinaison possible des différents types d'atteinte. En cas d'atteinte alopeciante, la question du diagnostic différentiel avec une pelade induite par les anti-TNF se pose. Tauber et *al* ont recueillis tous les cas de pelades survenus sous anti-TNF dans plusieurs centres français de Dermatologie, Rhumatologie et Gastro-entérologie entre janvier 2011 et décembre 2012.¹¹ Vingt-neuf cas ont été recensés (11 patients atteints de psoriasis, 11 patients atteints de rhumatisme inflammatoire et 7 patients atteints de MICI) chez des malades traités par infliximab (n=10), adalimumab (n=11) ou etanercept (n=8). Le traitement anti-TNF a été arrêté chez 14 patients et maintenu chez 15 patients. Il n'y avait pas de différence significative entre les malades ayant arrêté et ceux ayant poursuivi leur anti-TNF quant à l'évolution de la pelade, avec un nombre d'aggravation (respectivement 21 et 27 %), de rémission partielle (respectivement 28 et 27 %) ou de rémission complète (respectivement 50 et 47 %) similaire dans les deux groupes. La pelade induite par les anti-TNF évoluerait pour son propre compte malgré l'arrêt du traitement, à la différence de l'atteinte psoriasiforme du scalp induite par les anti-TNF qui évolue systématiquement favorablement après l'arrêt du traitement dans notre étude.

Rahier et *al* ont décrit une variation de la distribution des lésions en fonction de l'existence d'antécédents personnels de psoriasis.² Sur une série de 62 patients traités par anti-TNF pour une MICI, les malades ayant un antécédent personnel de psoriasis présentaient une atteinte prédominante sur les zones « bastion » du psoriasis (43 %) et une atteinte du scalp (50 %) tandis que les malades n'ayant pas d'antécédent personnel de psoriasis présentaient une atteinte prédominante sur le scalp (69 %) et dans les plis (46 %).

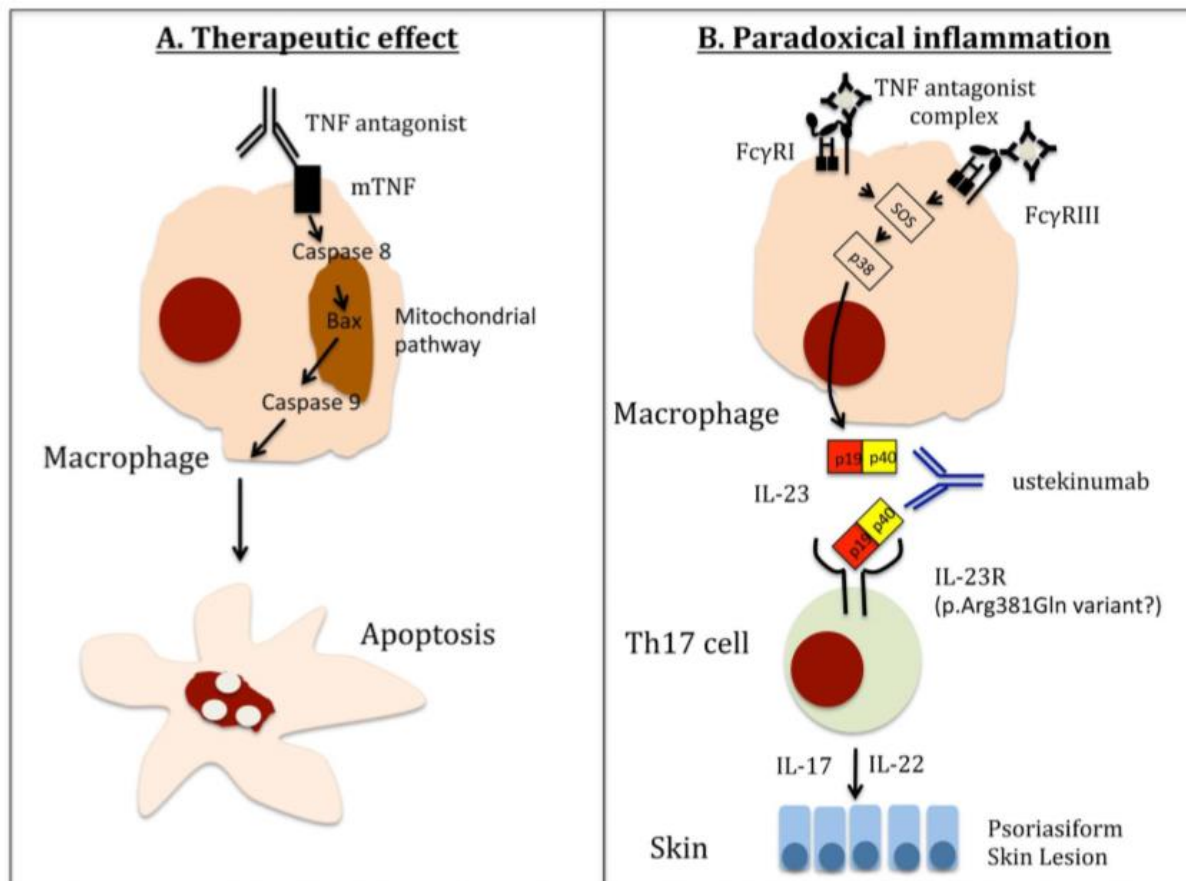
Le délai de survenue de cette complication variait selon une large fourchette comprise entre 1 et 60 mois dans notre étude, avec un délai moyen de 12,3 mois. Ce délai pouvait aller jusqu'à 105 mois.³ Il était en moyenne de 9,5 mois dans une série de 120 patients traités par anti-TNF (adalimumab, etanercept ou infliximab) pour une maladie inflammatoire rhumatologique ou digestive.¹² Ce délai semblait plus court sous adalimumab. Il était en moyenne de 8 mois dans notre étude. Cette donnée a également été rapportée par Rahier et al qui observaient un délai moyen de 17 mois pour la survenue des lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF dans une population de malades traités pour une MICI, avec un délai moyen de 12 mois pour l'adalimumab.²

La physiopathologie des lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF n'est pas complètement élucidée. Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle clé dans le développement de maladies inflammatoires comme le psoriasis ou la MC. L'inhibition de cette cytokine par les anti-TNF a révolutionnée la prise en charge de ces maladies. Les deux molécules ayant une indication dans la MC sont l'infliximab (anticorps monoclonal chimérique humain/murin) et l'adalimumab (anticorps monoclonal humanisé). Le certolizumab pégol est utilisé hors AMM, il s'agit d'un fragment Fab (fraction de l'anticorps se liant à l'antigène, ayant la même affinité pour l'antigène que l'anticorps complet) d'anticorps humanisé recombinant conjugué au polyéthylène glycol, dépourvu de la région Fc (fraction cristallisable) telle qu'elle existe normalement dans un anticorps complet.

Une des hypothèses expliquant la survenue de lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF repose sur le rôle de l'interféron alpha (IFN- α) produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes présentes dans la peau. Ces cellules sont régulées par le TNF alpha qui inhibe la maturation de leurs précurseurs hématopoïétiques.

L'inhibition du TNF alpha par les anti-TNF conduit donc à une prolifération des cellules dendritiques plasmacytoïdes et à une augmentation du taux d'IFN- α , qui joue un rôle dans le développement du psoriasis (en favorisant la prolifération des kératinocytes). De l'IFN- α a été mis en évidence dans les prélèvements biopsiques des lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF, confortant cette hypothèse.¹

Les cytokines IL-17 et IL-22 produites par les cellules Th17 jouent un rôle important dans la formation des lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF (figure 1).¹³ Les anticorps anti-TNF comme l'infliximab et l'adalimumab se fixent au TNF membranaire (mTNF) des monocytes et des macrophages via leur fraction Fab et activent une voie de signalisation mitochondriale conduisant à la mort cellulaire. Il s'agit du schéma classique de l'effet thérapeutique des anti-TNF. Dans le cas de la survenue de lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF, la fraction Fc des anticorps anti-TNF jouerait un rôle clé. Cette dernière se lie aux récepteurs Fc γ RI et Fc γ RII/III situés sur les monocytes et les macrophages impliqués dans la réaction inflammatoire. Cette liaison conduit à l'activation de voie de signalisation permettant la production d'IL-23, cytokine favorisant la différenciation et la prolifération des cellules Th17, responsables de la production d'IL-17 et IL-22, impliquées dans la formation des lésions psoriasiformes. Cette hypothèse est confortée par Tillack et *al* qui ont mis en évidence dans les prélèvements biopsiques de lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF la présence d'infiltrats de cellules Th17 sécrétant de l'IL-17 et de l'IL-22 et des cellules Th1 sécrétant de l'IFN- γ .¹ Cependant, le rôle exclusif de la fraction Fc des anticorps anti-TNF ne peut être retenu puisque des éruptions psoriasiformes ont été décrites sous certolizumab, alors qu'il s'agit d'un anticorps dépourvu de la fraction Fc.



(A). L'anti-TNF se lie au TNF membranaire (mTNF) et active une voie de signalisation conduisant à l'apoptose. (B). L'anti-TNF se lie via sa fraction Fc aux récepteurs FcγRI et FcγRII/III exprimés par les monocytes et les macrophages, conduisant à la sécrétion d'IL-23, qui entraîne la production par les lymphocytes T d'IL-17 et IL-22, favorisant le développement des lésions psoriasiformes. L'ustekinumab se lie à la sous-unité p40 de l'IL-12 et de l'IL-23 et les inhibe.

Figure 1. Schéma représentant la physiopathologie du développement des lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF.¹³

Le rôle d'une prédisposition génétique serait également à prendre en considération. Tillack et al ont montré que tous les malades de leur série ayant présenté des lésions psoriasiformes sévères et ayant nécessité un traitement par ustekinumab, étaient porteurs du variant rs11209026 (p.Arg381Gln) du gène du récepteur à l'IL-23. Ce variant serait associé à une augmentation de sécrétion d'IL-17/IL-22 par les cellules Th17.¹

L'IL-23 jouerait donc également un rôle central dans la physiopathologie des lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF, justifiant l'utilisation de l'ustekinumab,

un anticorps anti-IL12/IL-23, dans leur prise en charge. La question de la place des anti-IL-17 comme l'ixekizumab, le brodalumab et le secukinumab, ayant montré leur efficacité dans la prise en charge du psoriasis,¹⁴ se pose également mais il semblerait que ces molécules aggravent la MC.¹⁵

La réponse aux traitements topiques était de 44 % dans notre étude (dont 2 malades ayant nécessité une intensification des soins locaux au cours d'une courte hospitalisation, d'environ 5 jours en moyenne). Ce chiffre était similaire (41 %) dans l'étude de Cullen et *al*, regroupant 148 malades issus de diverses études³ et un peu plus élevé (62 %) dans la série de 21 malades issus de l'étude de Tillack et *al*.¹

L'association méthotrexate et anti-TNF n'est pas classique au cours de la prise en charge des MICI contrairement aux pathologies rhumatologiques, notamment pour limiter l'immunogénicité des anti-TNF. Le recours au méthotrexate se justifie par sa place dans la prise en charge du psoriasis (c'est le traitement systémique de référence du psoriasis en plaque sévère) et par son efficacité dans les MICI.¹⁶

Mais certains auteurs considèrent que le méthotrexate n'est pas efficace dans la prise en charge des lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF.¹⁷ Dans leur étude, Buisson et *al* ont évalué l'efficacité du méthotrexate pour la prise en charge de lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF chez 8 patientes traitées pour une MICI (dont 4 malades présentant une atteinte du scalp). La posologie du méthotrexate variait de 7,5 à 25 mg par semaine : 7 malades bénéficiaient d'une dose de 25 mg/semaine par voie sous-cutanée (dont 3 malades ayant une atteinte du scalp), 1 malade (avec atteinte du scalp) bénéficiait d'une dose de 10 mg/semaine par voie orale et 1 malade bénéficiait d'une dose de 7,5 mg/semaine par voie sous-cutanée. Seules 3 malades sur 8 étaient considérées comme répondeurs après 3 mois de

traitement, et poursuivaient le traitement anti-TNF mais seule une malade maintenait cette réponse complète après un suivi moyen de 29 mois. Cependant, la petite taille de l'échantillon de malades de cette étude ne permet pas de conclure formellement à l'inefficacité du méthotrexate dans la prise en charge des lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF. Dans notre étude, 5 malades ont bénéficié d'un traitement par méthotrexate du fait de la sévérité de l'atteinte psoriasiforme du scalp. Tous les malades ont répondu favorablement et deux d'entre eux ont pu poursuivre leur traitement anti-TNF mais il s'agit également d'une petite série. Des études complémentaires à plus grande échelle sont nécessaires pour évaluer la place du méthotrexate dans la prise en charge des lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF et plus particulièrement de l'atteinte du scalp.

L'arrêt du traitement anti-TNF a donc été nécessaire chez 44 % des malades de notre étude. Ce chiffre était de 43 % dans l'étude de Cullen et *al*³ et de 33,3 % dans l'étude de Tillack et *al*.¹ L'arrêt du traitement anti-TNF a permis une résolution complète de l'atteinte cutanée chez tous les malades de notre étude. Dans la revue de la littérature de Denadai et *al* portant sur 222 malades, sur les 86 malades ayant arrêté leur anti-TNF, 71 ont eu une régression complète de leur atteinte cutanée.⁵ Il s'agit bien d'un effet indésirable cutané réversible.

Plusieurs auteurs^{5, 18-20} sont favorables au maintien du traitement anti-TNF et à la prise en charge de ce type de complication par l'instauration de traitements « conventionnels » du psoriasis, d'abord par voie topique (dermocorticoïdes, préparations kératolytiques, analogues de la vitamine D, photothérapie) puis par voie systémique (acitrétine, méthotrexate, ciclosporine). L'arrêt définitif du traitement anti-TNF ne sera envisagé qu'en cas de lésions étendues et résistantes à un traitement bien conduit et à un retentissement important sur la qualité de vie des malades.⁵

Collamer et *al* proposaient un algorithme thérapeutique dans lequel l'anti-TNF serait arrêté en cas d'atteinte cutanée sévère, jugée intolérable ou en cas de demande d'interruption du traitement formulée par le patient. Les auteurs suggéraient également de recourir un autre anti-TNF en cas de surface corporelle touchée supérieure à 5 % mais jugée comme tolérable.²¹ Le switch vers un autre anti-TNF conduit le plus souvent à la récurrence des lésions psoriasiformes. Dans la revue de la littérature de Denadai et *al* portant sur 222 malades, 29 patients ont bénéficié d'un autre anti-TNF, conduisant à une récurrence ou une aggravation des lésions chez 21 d'entre eux. En revanche, la reprise ultérieure du même anti-TNF n'était pas suivie d'une récurrence des lésions dans l'étude de Fiorino et *al*, mais la petite taille de leur échantillon (6 malades sur 18 ayant repris le même anti-TNF) ne permet pas de conclure.¹⁸

Dans notre étude, la reprise d'un autre ou du même anti-TNF était suivie d'une récurrence des lésions psoriasiformes. La constatation d'une récurrence des lésions psoriasiformes malgré le changement d'anti-TNF suggère un effet-classe, décrit par plusieurs auteurs.^{1, 12, 22-26}

L'IL-12 et l'IL-23 jouent un rôle dans la physiopathologie du psoriasis et de la maladie de Crohn en favorisant respectivement la différenciation Th1 et Th17.²⁷ L'ustekinumab, un anticorps dirigé contre la sous-unité p40 de l'IL-12 et de l'IL-23, a démontré son efficacité dans le traitement du psoriasis sévère et il est en cours d'évaluation dans la prise en charge de la maladie de Crohn, avec des résultats encourageants.²⁸

La place de l'ustekinumab dans la prise en charge des lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF chez les malades traités pour une MICI a été évaluée par Tillack et *al*.¹ Dans leur étude, l'incidence de l'atteinte psoriasiforme induite par les anti-TNF chez les malades traités pour une MICI était de 4,8 %. Dans leur série de 434

malades atteints de MICI traités par anti-TNF, 21 d'entre eux ont présenté une atteinte psoriasiforme induite par le traitement, dont 9 malades avaient une atteinte du scalp (dont 2 formes alopéciques). Deux tiers des 21 malades ont présenté une amélioration de l'atteinte cutanée sous soins locaux uniquement. Sept des 21 malades (33,3 %) ont été contraints d'arrêter leur traitement anti-TNF en raison de la sévérité de l'atteinte cutanée et du manque d'efficacité des soins locaux. Parmi les 9 malades ayant présenté une atteinte du scalp, 6 ont bénéficié d'un traitement par ustekinumab avec un taux de réponse sur l'atteinte cutanée de 100%. La proportion de patients présentant une maladie digestive active (définie par un CDAI, Crohn's Disease Activity Index, supérieur à 150) avant l'instauration de l'ustekinumab était de 1/3 et elle était similaire après 16 semaines de traitement par ustekinumab. D'autres auteurs²⁸ soutiennent l'efficacité de l'ustekinumab dans la prise en charge des lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF chez les malades traités pour une MICI et particulièrement en cas d'atteinte alopécicante du scalp.

Le caractère rétrospectif et le faible échantillon de notre étude représentent deux limites de ce travail. Cependant, la survenue de lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF est un effet indésirable peu fréquent et l'atteinte du scalp n'est pas systématique.

Devant l'importante hétérogénéité dans la prise en charge de cet effet indésirable, conduisant souvent à interrompre le traitement par manque de connaissance ou par manque de discussion avec le dermatologue, nous proposons un algorithme thérapeutique visant à en améliorer la prise en charge (annexe 4). En premier lieu, il s'agit de recourir à des soins locaux notamment par dermocorticoïdes et kératolytiques. En l'absence d'évolution favorable après 1 à 3 mois de traitement

bien conduit (après avoir éliminé une mauvaise observance du malade pouvant être liée à une corticophobie ou au caractère contraignant de l'application pluriquotidienne des traitements topiques), nous proposons d'ajouter un traitement par méthotrexate tout en maintenant l'anti-TNF. La posologie du méthotrexate sera à augmenter progressivement jusqu'à atteindre au moins 20mg par semaine (le choix de la voie d'administration, orale ou sous-cutanée, est laissée à l'appréciation du médecin selon le contexte clinique du malade). En cas d'évolution défavorable après au moins 3 mois de traitement bien conduit par méthotrexate, l'arrêt de l'anti-TNF doit se discuter de façon collégiale entre les gastro-entérologues et les dermatologues. La question du switch au profit de l'ustekinumab sera également discutée selon la nécessité de maintenir un traitement de fond de la MICI en fonction de son degré d'activité.

Par ailleurs, une autre molécule est en cours d'évaluation dans le traitement des MICI.^{30, 31} Il s'agit du vedolizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'intégrine $\alpha4\beta7$ présente sur la muqueuse digestive. Le vedolizumab est disponible en ATU pour la prise en charge de la MC et de la RCH, modérées à sévères, ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse à un traitement conventionnel et par anti-TNF. Sands et al ont très récemment montré que le vedolizumab permettait d'obtenir une rémission clinique de la MC après 10 semaines de traitement chez des patients ayant fait l'expérience de l'échec d'un traitement anti-TNF.³²

Le vedolizumab pourrait donc également représenter une alternative thérapeutique pour le traitement de la MC et de la RCH en cas d'impossibilité de poursuivre les anti-TNF chez des patients ayant présenté une atteinte psoriasiforme sévère.

Ce travail fait par ailleurs l'objet d'un article qui est actuellement en cours de rédaction.

CONCLUSION

Les soins locaux pour le traitement des lésions psoriasiformes du scalp induites par les anti-TNF suffisent dans près de la moitié des cas. En cas de non-contrôle de l'atteinte cutanée par les traitements topiques et par les traitements systémiques (méthotrexate notamment), l'arrêt de l'anti-TNF doit se discuter collégalement entre dermatologues et gastro-entérologues. En cas d'obtention de l'AMM dans les MICI, l'ustekinumab représentera une alternative de choix. La place d'un relai par vedolizumab reste à définir.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2013;00:1–21.
2. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Duclos B, Louis E, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:1048-55.
3. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1318-27.
4. Doyle LA, Sperling LC, Baksh S, Lackey J, Thomas B, Vleugels RA, et al. Psoriatic alopecia/alopecia areata-like reactions secondary to anti-tumor necrosis factor- α therapy: a novel cause of noncicatricial alopecia. *Am J Dermatopathol*. 2011;33:161-6.
5. Denadai R, Vieira Teixeira F, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- α therapy for inflammatory bowel disease: A systemic literature review based on 222 cases. *J of Crohn's and colitis* 2013;7:517-524.
6. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, 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.

7. Ettler J, Wetter DA, Pittelkow MR. Pityriasis amiantacea: a distinctive presentation of psoriasis associated with tumour necrosis factor- α inhibitor therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37:639-41.
8. Perman MJ, Lovell DJ, Denson LA, Farrell MK, Lucky AW. Five cases of anti-tumor necrosis factor alpha-induced psoriasis presenting with severe scalp involvement in children. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:454–459.
9. Osorio F, Magro F, Lisboa C, Lopes S, Macedo G, Bettencourt H, et al. Anti-TNF-Alpha Induced Psoriasiform Eruptions with Severe Scalp Involvement and Alopecia: Report of Five Cases and Review of the Literature. *Dermatology*. 2012;225:163–167.
10. El Shabrawi-Caelen L, La Placa M, Vincenzi C, Haidn T, Muellegger R, Tosti A. Adalimumab-induced psoriasis of the scalp with diffuse alopecia: a severe potentially irreversible cutaneous side effect of TNF-alpha blockers. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:182–183.
11. Tauber M, Buche S, Reygagne P, Berthelot JM, Aubin F, Ghislain PD et al. Alopecia areata occurring during anti-TNF therapy: a national multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:1146-9
12. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:1-14.
13. Niess JH, Danese S. Anti-TNF and skin inflammation in IBD: a new paradox in gastroenterology? *Gut*. 2014;63:533-5.
14. Reich K. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;367:274
15. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe

Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61:1693-700.

16. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8.

17. Buisson A, Cuny JF, Barbaud A, Schmutz JL, Bigard MA, Guéant JL, et al. Methotrexate for psoriasiform lesions associated with anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1175-1180.

18. Fiorino G, Allez M, Malesci A, Danese S. Review article: anti TNF- α induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:921-7.

19. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immune-pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:233-240.

20. Shmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998–2010. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:179-85.

21. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2008;59:996-1001.

22. Hawryluk EB, Linskey KR, Duncan LM, Nazarian RM. Broad range of adverse cutaneous eruptions in patients on TNF- α antagonists. *J Cutan Pathol*. 2012;39:481-92.

23. 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;20:100–108.

24. Avila Alvarez A, Garcí'a-Alonso L, Solar Boga A, García-Silva J. Flexural psoriasis induced by infliximab and adalimumab in a patient with Crohn's disease. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:278–281.
25. Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot M et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol*. 2007;34:380-5.
26. Papadavid E, Gazi S, Dalamaga M, Stavrianeas N, Ntelis V. Palmoplantar and scalp psoriasis occurring during anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: a case series of four patients and guidelines for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:380-2.
27. Duvallet E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier MC. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med*. 2011;43:503-11.
28. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1519–28.
29. Sansó Sureda A, Rocamora Durán V, Sapiña Camaró A, Royo Escosa V, Bosque López MJ. Ustekinumab in a patient with Crohn's disease and anti-TNF- α -induced psoriasis. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:546-50.
30. Haddley K. Vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drugs Today (Barc)*. 2014;50:309-19.
31. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711-21.

32. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Had Failed. *Gastroenterology*. 2014 May 21.

ANNEXES

Annexe 1 : Formes cliniques d'atteinte psoriasiforme du scalp.



Photo 1. Forme hyperkératosique : aspect érythémato-squameux du cuir chevelu.



Photo 2. Aspect de fausse teigne amiantacée : agglutination compacte de squames à la base du scalp qui engainent des touffes de cheveux.



Photo 3. Aspect de fausse teigne amiantacée.



Photo 4. Alopecie partielle et cuir chevelu inflammatoire.

Annexe 2 : Questionnaire standardisé.

NOM : PRENOM :
 DDN :/...../.....

Type de MICI : MC RCH CI

Année du diagnostic :

Traitement anti-TNF : infliximab adalimumab certolizumab

Date d'initiation du traitement anti-TNF :

Antécédent personnel de psoriasis : oui non
 Antécédent familial de psoriasis : oui non
 Antécédent personnel d'atopie : oui non
 Antécédent familial d'atopie : oui non

Tabagisme actif : oui non

Atteinte psoriasiforme du cuir chevelu :

- Type d'atteinte :
- Délai entre l'initiation du traitement anti-TNF et la survenue de l'atteinte psoriasiforme du scalp :
- Type de soins locaux mis en place :
- Evolution initiale sous soins locaux :
- Nécessité d'une hospitalisation en dermatologie pour intensification des soins locaux : oui non
- Nécessité d'ajout d'un traitement systémique, lequel et évolution :

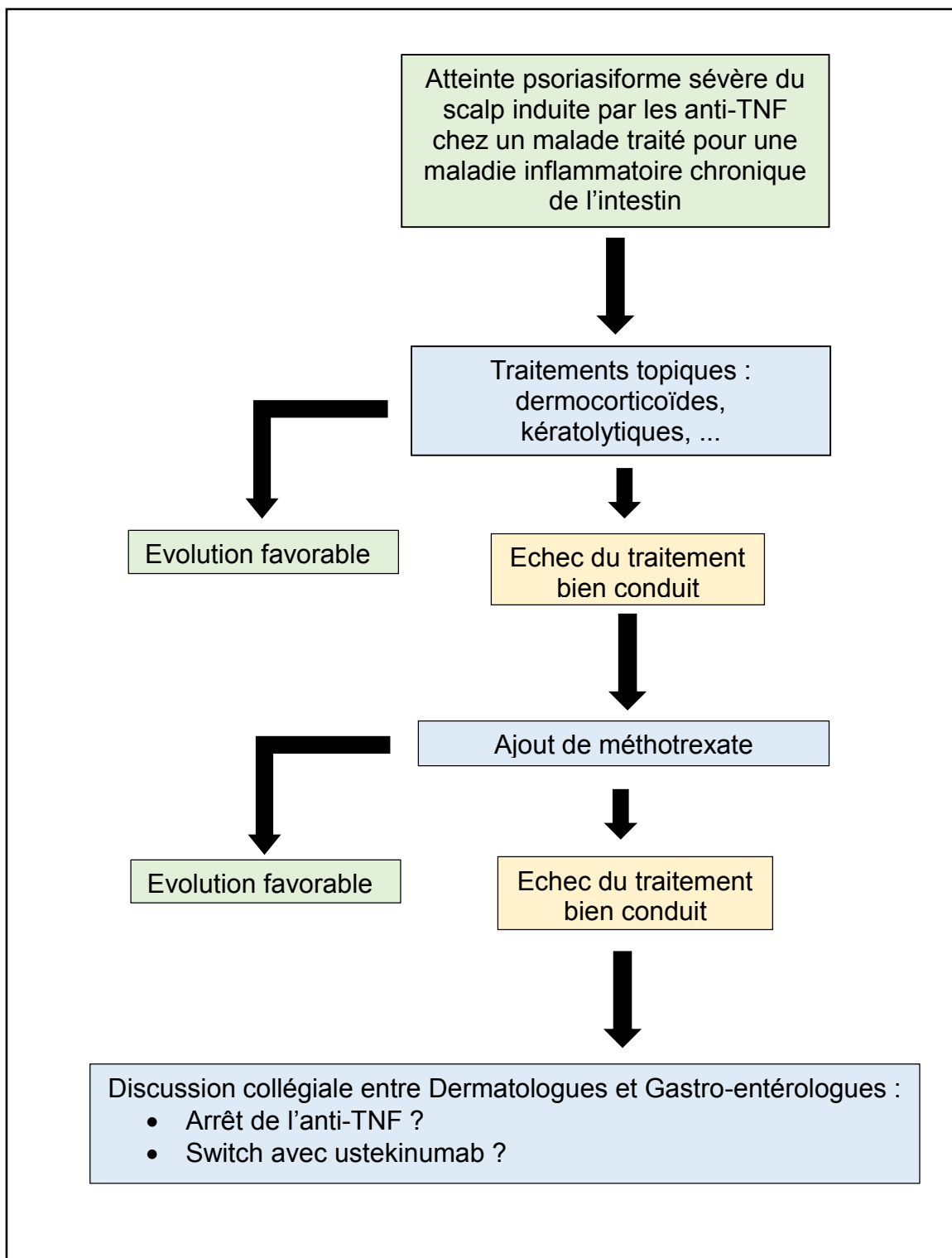
- Nécessité de l'arrêt de l'anti-TNF en raison de la sévérité de l'atteinte du scalp et évolution à l'arrêt du traitement :

- Activité de la MICI à l'arrêt du traitement anti-TNF :

Annexe 3 : Indice de Harvey-Bradshaw (score de gravité clinique de la MC).

	Valeur
1. Bien-être général <ul style="list-style-type: none"> • Bon = 0 • Moyen = 1 • Médiocre = 2 • Mauvais = 3 • Très mauvais = 4 	
2. Douleurs abdominales <ul style="list-style-type: none"> • Aucune = 0 • Faibles = 1 • Moyennes = 2 • Intenses = 3 	
3. Nombre de selles liquides ou molles par jour	
4. Masse abdominale <ul style="list-style-type: none"> • Aucune = 0 • Douteuse = 1 • Certaine = 2 • Certaine et sensible à la palpation = 3 	
5. Complications (1 point par item) <ul style="list-style-type: none"> • Arthralgie • Uvéite • Erythème noueux • Stomatite aphteuse • <i>Pyoderma gangrenosum</i> • Fissure anale • Nouvelle fistule • abcès 	
Somme	
Rémission < 5	Maladie modérée : 8 à 16
Maladie légère : 5 à 7	Maladie grave > 16

Annexe 4 : Algorithme thérapeutique pour la prise en charge d'une atteinte psoriasiforme sévère du scalp induite par les anti-TNF chez les malades traités pour une MICI.



AUTEUR : Nom : CHADDOUKI

Prénom : Aïcha

Date de Soutenance : Lundi 29 Septembre 2014

Titre de la Thèse : Lésions psoriasiformes sévères du scalp induites par les anti-TNF chez des patients traités pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin : 18 cas.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Dermatologie

DES + spécialité : DES de Dermatologie - Vénérologie

Mots-clés : anti-TNF, éruption psoriasiforme, scalp, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique.

Résumé :

Contexte : En 15 ans, les anti-TNF sont devenus un traitement de choix de nombreuses affections inflammatoires dermatologiques, rhumatologiques et digestives. L'apparition de lésions psoriasiformes est un effet secondaire survenant chez les malades traités pour une maladie de Crohn (MC) ou une rectocolite hémorragique (RCH) avec une incidence voisine de 5%. L'atteinte du scalp peut être sévère en surface et/ou en intensité et conduire à une demande d'interruption du traitement par le patient et son gastro-entérologue.

Méthode : Etude rétrospective entre juin 2006 et juin 2014 dans le Service de Dermatologie de Lille incluant l'ensemble des malades traités par anti-TNF pour MC et RCH et présentant des lésions psoriasiformes du scalp.

Résultats : Dix-huit patients, dont 14 femmes, d'âge moyen 23 ans, (16 MC, 1 RCH et 1 colite indéterminée) traités par infliximab (n=10), adalimumab (n=7) et certolizumab (n=1) ont été inclus. Quatre malades avaient un antécédent familial de psoriasis et 2 malades avaient un antécédent personnel d'atopie. La maladie digestive était active pour 4 patients. Le délai moyen entre le début du traitement et la survenue des lésions psoriasiformes était de 12,3 mois. L'atteinte était alopeciante pour 6 patients. Huit patients étaient contrôlés par des soins locaux (kératolytiques, dermocorticoïdes). L'ajout de méthotrexate (MTX) a été nécessaire chez 5 patients, permettant une évolution favorable de l'atteinte du scalp et le maintien de l'anti-TNF chez 2 d'entre eux. Huit patients (44%) ont été contraints d'arrêter le traitement anti-TNF. Une récurrence a été observée chez 3 patients ayant repris par la suite le même ou un autre anti-TNF.

Conclusion : Les soins locaux pour le traitement des lésions psoriasiformes du scalp induites par les anti-TNF suffisent dans près de la moitié des cas. En cas de non-contrôle de l'atteinte cutanée, l'arrêt de l'anti-TNF doit se discuter collégialement entre dermatologues et gastro-entérologues. En cas d'obtention de l'AMM dans les MICI, l'ustekinumab représentera une alternative de choix. La place d'un relai par vedolizumab reste à définir.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur E. Delaporte

Assesseurs : Monsieur le Professeur P.Y. Hatron

Monsieur le Professeur P. Desreumaux

Madame le Docteur P. Philippe

Monsieur le Docteur S. Buche (directeur de thèse)