



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Lésions psoriasiformes paradoxales du cuir chevelu induites par anti-TNF α dans une population de patients traités pour une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin : à propos de 30 cas.

Présentée et soutenue publiquement le 29 mai 2019 à 18h

Au Pôle Recherche
Par Charlotte FIEVET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur MORTIER Laurent

Assesseurs :

Madame le Professeur STAUMONT- SALLE Delphine

Monsieur le Professeur PARIENTE Benjamin

Monsieur le Docteur BUCHE Sébastien

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur BUCHE Sébastien

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

CAE : Conduit auditif externe

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

IFN : Interféron

IFX : Infliximab

IL : Interleukine

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

PASI : Psoriasis Area and Severity Index

RCH : Rectocolite Hémorragique

TNF : Tumor Necrosis Factor

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	2
1) Place des anti-TNF α dans la prise en charge des MICI	2
2) Effets indésirables paradoxaux.....	2
3) Données rhumatologiques.....	3
4) Impact dans la prise en charge.....	4
a) Ajout de Méthotrexate	4
b) Arrêt de la biothérapie	5
c) Relais par une autre biothérapie non anti-TNF α	5
5) Objectifs	6
METHODES	7
1) Méthodologie et aspects réglementaires de l'étude.....	7
2) Population de malades.....	7
a) Sélection des patients	7
b) Description de l'atteinte psoriasiforme.....	8
3) Prise en charge et évaluation	9
a) Soins locaux.....	9
b) Méthotrexate	11
c) Arrêt de la biothérapie	11

d) Reprise d'une biothérapie	11
e) Evaluation	12
4) Recueil des données	12
RESULTATS	14
1) Caractéristiques socio-démographiques	14
2) Caractéristiques thérapeutiques initiales	15
3) Manifestations cliniques	17
a) Cuir chevelu	17
b) Autre atteinte psoriasiforme	17
c) Atteinte eczématiforme.....	17
d) Manifestations systémiques associées	18
4) Prise en charge proposée, évolution	19
a) Soins locaux.....	19
b) Ajout Méthotrexate	19
c) Arrêt biothérapie.....	21
d) Changement de biothérapie	23
5) Activité de la maladie digestive	26
DISCUSSION	27
1) Caractéristiques socio-démographiques	27
2) Utilisation concomitante d'immunosuppresseur	29

3)	Caractéristiques de l'atteinte cutanée psoriasiforme ou eczématiforme	29
4)	Autres atteintes cutanées paradoxales.....	32
5)	Physiopathologie de la réaction paradoxale	33
6)	Evolutivité sous soins locaux.....	36
7)	Apport du Méthotrexate	36
8)	Arrêt de l'anti-TNF α	41
9)	Remplacement du traitement par Ustekinumab	42
10)	Remplacement du traitement par Védolizumab.....	44
11)	Place des anti-IL17.....	45
12)	Perspectives thérapeutiques : les anti-IL23.....	46
13)	Forces et faiblesses.....	47
	CONCLUSION.....	48
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	50
	ANNEXE 1 : ATTEINTE CLINIQUE DU SCALP	58
	ANNEXE 2 : AUTRE ATTEINTE CUTANEE	62

RESUME

Contexte : Les anti-TNF α sont utilisés de manière courante dans les pathologies inflammatoires dermatologiques, rhumatologiques et gastro-entérologiques. Un des effets secondaires bien décrit chez les patients atteints de Maladie Chronique Inflammatoire de l'Intestin (MICI) est l'apparition de lésions psoriasiformes paradoxales, dont la prise en charge n'est pas codifiée et dont l'impact est important, conduisant parfois à l'arrêt de la biothérapie en dépit de son efficacité sur la pathologie princeps.

Méthodes : Etude rétrospective, observationnelle, descriptive, monocentrique réalisée au CHU (Centre hospitalier universitaire) de Lille de juin 2006 à mars 2019 concernant les patients suivis pour une MICI avec atteinte psoriasiforme paradoxale sévère du cuir chevelu.

Résultats : Trente patients dont 70% de femmes suivis pour une Maladie de Crohn (90%) ou une Rectocolite Hémorragique et présentant une atteinte sévère du scalp, traités par Infliximab (n=17), Adalimumab (n=12) et Certolizumab (n=1) ont été inclus. Les soins locaux étaient suffisants pour 6 patients. Du Méthotrexate a été ajouté chez 15 patients et était efficace chez 9 d'entre eux. La biothérapie était arrêtée chez 17 patients. La reprise d'un autre anti-TNF α chez 7 patients provoquait la réapparition des lésions. Un remplacement par Ustekinumab chez 8 patients permettait la disparition des lésions, ne persistait que l'atteinte plantaire chez 3 d'entre eux ; un remplacement par Vedolizumab chez 5 patients permettait d'obtenir une guérison cutanée.

Conclusion : La prise en charge des lésions psoriasiformes paradoxales nécessite d'envisager l'instauration de traitements topiques ou systémiques disponibles dans le traitement du psoriasis. A eux seuls ils peuvent suffire à améliorer l'atteinte cutanée et permettre la poursuite de l'anti-TNF α ; en cas d'échec d'autres molécules sont à présent disponibles dans le traitement des MICI, elles semblent moins responsables d'effets indésirables cutanés et peuvent représenter une bonne option thérapeutique dans les cas les plus sévères et complexes.

INTRODUCTION

1) Place des anti-TNF α dans la prise en charge des MICI

Les anti-TNF α sont des biothérapies utilisées dans de multiples pathologies auto-immunes, principalement les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), le psoriasis et les rhumatismes inflammatoires comme la spondylarthrite ankylosante, la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique.

Leur efficacité est prouvée depuis longtemps dans les MICI, comprenant la Maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Hémorragique (RCH) (1–4).

Les molécules utilisées en Gastro-Entérologie sont l'Adalimumab (ADA), l'Infliximab (IFX), le Certolizumab et le Golimumab.

2) Effets indésirables paradoxaux

La tolérance de ces molécules est plutôt bonne (5). Les effets secondaires principaux sont les infections (6) notamment ORL, on note dans ce contexte de nombreux patients atteints d'une dermite fissuraire endonarinaire, répondant à un traitement topique par antibiotiques.

Néanmoins dans une petite proportion de cas évaluée à 4,8% (7), les patients présentent des lésions cutanées d'aspect varié, les plus fréquentes étant d'aspect

psoriasiforme ou eczématiforme, dites paradoxales. La première description de cette atteinte était publiée en 2005.(8)

Le terme « paradoxal » est défini par Viguiet et al. (9) comme « l'apparition ou l'exacerbation durant un traitement par un agent biologique d'une condition pathologique qui habituellement répond à cette classe médicamenteuse ».

En effet, les anti-TNF α ont également l'AMM et une efficacité prouvée dans la prise en charge du psoriasis cutané modéré à sévère (10).

Les facteurs de risque des réactions paradoxales sont mal identifiés. Il semblerait toutefois que le tabagisme, le sexe féminin ou encore la MC soient plus fréquemment associés aux éruptions psoriasiformes (7,11,12)

3) Données rhumatologiques

L'incidence de l'éruption psoriasiforme paradoxale chez les patients traités par biothérapie pour un rhumatisme inflammatoire était évaluée à 25 cas dans une cohorte de 9826 patients traités par anti-TNF α suivis sur une période de 6,5 ans, avec un groupe contrôle comprenant 2880 patients traités par thérapies conventionnelles chez qui aucune lésion cutanée n'était apparue (13). Concernant la spondylarthrite ankylosante, Bae et al. (14) retrouvaient dans une cohorte de 44193 malades une incidence de lésions psoriasiformes à 1,8%. L'incidence de l'atteinte paradoxale semble plus élevée chez les patients traités par ADA que par Etanercept

ou IFX selon Harrison et al.(13). Cette comparaison entre molécules n'a pas été étudiée chez les patients atteints de MICI.

4) Impact dans la prise en charge

La prise en charge initiale des lésions paradoxales psoriasiformes consiste en l'application de traitements topiques utilisés habituellement dans le psoriasis. La réponse moyenne varie entre 41 et 94% dans la littérature (7,11), avec une amélioration de l'état cutané satisfaisante permettant la poursuite de l'anti-TNF α .

a) Ajout de Méthotrexate

Une alternative est l'adjonction de Méthotrexate (MTX) à la biothérapie. Ce traitement est connu depuis plus d'un demi-siècle, il est indiqué en première ligne dans la prise en charge du psoriasis cutané pur ou cutané-articulaire. Son efficacité est intéressante, le taux de réponse à 16 semaines est supérieur à 40%, environ 30% des patients traités par MTX par voie sous-cutanée restent répondeurs à 1 an de traitement (15). La tolérance est satisfaisante notamment sur le plan général et digestif (16). Le risque de néoplasie n'est pas majoré par le MTX (15,17,18), sauf s'il est associé à un autre immunosuppresseur (19). Cependant cette option est peu employée dans l'atteinte psoriasiforme du fait d'une efficacité restant à démontrer (58).

b) Arrêt de la biothérapie

En cas de réponse nulle ou insuffisante, la biothérapie par anti-TNF α est définitivement arrêtée, la proportion de patients concernés varie de 33 à 50% selon les études (7,11,20–22). Le caractère fréquent de l'arrêt de la biothérapie, par ailleurs efficace sur la MICI, est un réel enjeu. En effet, pour ce type de réaction il existe un effet classe (7), induisant la récurrence des lésions en cas de remplacement par un autre anti-TNF α . La contre-indication à une molécule est responsable de la contre-indication de toute la classe, limitant donc fortement les options thérapeutiques ultérieures.

c) Relais par une autre biothérapie non anti-TNF α

La biothérapie arrêtée peut être relayée par un autre anti-TNF α ou par une molécule d'une autre classe, comme le Vedolizumab (anti Intégrine $\alpha 4\beta 7$), ou l'Ustekinumab (anti interleukine (IL)12-IL 23).

Le Vedolizumab est utilisé dans le traitement de la MC (23) et de la RCH (24), il n'a pas d'indication dans le psoriasis. Dans l'étude de Pijls et al. (25) une nette amélioration de l'atteinte cutanée était objectivée en cas de remplacement de l'infliximab par le Vedolizumab chez 3 patients présentant une éruption psoriasiforme paradoxale.

En revanche l'Ustekinumab a l'AMM dans le traitement du psoriasis depuis 2009 (26), et a obtenu l'AMM dans la Maladie de Crohn en 2016 (27). Il est utilisé en Rhumatologie pour la prise en charge des rhumatismes périphériques comme le

rhumatisme psoriasique depuis 2013 (28), mais n'a pas d'efficacité sur les atteintes axiales. De par son action ciblant la sous-unité p40 de l'IL12 et de l'IL23, il semble avoir sa place dans le blocage de la voie de signalisation de l'inflammation induite par le TNF α .

Tillack et al. (7) dans un groupe de 7 patients avec atteinte sévère du scalp ont montré une amélioration complète à 16 semaines chez l'ensemble de leurs patients après avoir remplacé l'anti-TNF α par l'Ustekinumab.

5) Objectifs

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer la réponse clinique de l'atteinte paradoxale suite à l'adjonction du Méthotrexate à l'anti-TNF α déjà en place et d'évaluer la poursuite de ce dernier.

L'objectif secondaire était d'évaluer la réponse clinique suite au remplacement par une autre biothérapie, notamment de classe thérapeutique différente.

METHODES

1) Méthodologie et aspects réglementaires de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, descriptive, monocentrique au sein du service de Dermatologie du CHU de Lille. Les données ont été anonymisées et respectent les exigences de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), une déclaration complémentaire a été faite spécifiquement pour cette étude. Selon le principe de non-opposition inscrit dans le livret d'accueil du service de Dermatologie, aucun patient ne s'est opposé à l'utilisation de ses données médicales anonymisées. L'ensemble des données collectées et anonymisées ont été conservées sur un ordinateur sécurisé du CHU de Lille.

2) Population de malades

a) Sélection des patients

Les patients suivis en Gastro-Entérologie pour une MICI (MC, RCH ou colite indéterminée), traités par anti-TNF α et présentant une atteinte cutanée psoriasiforme étaient adressés en consultation de Dermatologie au CHU de Lille auprès d'un même praticien référent expérimenté.

Le diagnostic d'éruption psoriasiforme induite par le traitement par anti TNF α était posé au décours de la consultation, sur des critères uniquement cliniques, aucun examen paraclinique n'était requis.

Les patients présentant une atteinte du cuir chevelu sévère, isolée ou non, étaient inclus dans notre étude.

b) Description de l'atteinte psoriasiforme

1) *Atteinte du cuir chevelu (ANNEXE 1)*

L'atteinte du cuir chevelu était dite psoriasiforme quand étaient mises en évidence des lésions inflammatoires érythémato-squameuses évocatrices de psoriasis. 2 formes se distinguaient :

- Hyperkératosique, aspect de fausse teigne amiantacée
- Forme alopeciante, partielle ou totale.

La fausse teigne amiantacée correspond à de larges squames épaisses diffuses ou regroupées en plaques engainant les cheveux. Les étiologies différentielles sont l'eczéma, la dermite séborrhéique ou encore une dermoépidermite streptococcique. L'arrachement des croûtes provoque des plaques alopeciques. Parfois l'aspect mime une teigne, néanmoins cette dernière affection sera recouverte d'un enduit grisâtre évocateur non retrouvé dans l'atteinte psoriasiforme, la culture mycologique peut être utile pour redresser le diagnostic.

La sévérité était jugée sur la surface atteinte (>50%) et le caractère décalvant partiel ou total.

2) *Autres atteintes cutanées (ANNEXE 2)*

L'atteinte du cuir chevelu pouvait être isolée ou associée à d'autres atteintes cutanées considérées dans le spectre de l'atteinte psoriasiforme:

- Pustulose palmoplantaire,
- Psoriasis en plaques,
- Psoriasis inversé,
- Atteinte du conduit auditif externe,
- Folliculite.

Une atteinte eczématiforme était également recherchée.

3) Prise en charge et évaluation

a) Soins locaux

Des soins locaux étaient systématiquement mis en place en première intention.

Plusieurs axes étaient employés :

- Les dermocorticoïdes de classe très forte (Clobétasol DERMOVAL® ou CLARELUX®, Béthamétasone DIPROLENE®) avec une galénique adaptée au cuir chevelu, soit une forme gel ou pommade. Ils permettaient une action anti-inflammatoire ;

- Un traitement kératolytique était systématiquement associé : préparations magistrales comprenant de l'urée ou de l'acide salicylique ;
- Les dérivés de la vitamine D (Calcipotriol DAIVONEX®, DAIVOBET®) étaient associés fréquemment, leur action étant immunomodulatrice ;
- Sur les lésions du corps des préparations magistrales d'action réductrice étaient appliquées, comportant entre autre la cignoline, l'huile de cade ou l'ichtyol qui sont des dérivés de goudrons ;
- Enfin en cas d'hyperkératose majeure des capelines de FLAMMAZINE® (Sulfadiazine Argentique) sur le cuir chevelu étaient proposées, consistant en l'application sous occlusion d'une couche épaisse de pommade laissée en place une nuit puis lavée au shampoing. L'objectif de ce traitement était de ramollir les squames afin de faciliter leur détersion.

Ces applications topiques étaient relayées par un corticoïde sous forme de shampoing (Clobétasol Propionate CLOBEX®) et sous forme de lotion de type DIPROSALIC® (Béthamétasone + acide salicylique), qui associe également une action kératolytique.

Lorsque l'atteinte était trop importante, une hospitalisation de courte durée était organisée au sein du service de Dermatologie pour intensification des soins locaux.

Des séances de PUVA thérapie, photothérapie associant exposition aux UVA et photosensibilisant (psoralène MELADININE®) pouvaient également être proposées, notamment la Balnéo-PUVA thérapie qui était utilisée en cas de pustulose palmoplantaire.

b) Méthotrexate

En cas d'insuffisance des soins locaux, un traitement par MTX injectable par voie sous cutanée était ajouté sur proposition du Dermatologue référent et avec accord du Gastro-entérologue référent du patient. La posologie était variable selon les patients, la durée de traitement variait selon la tolérance et l'efficacité clinique cutanée et selon l'activité de la pathologie digestive.

c) Arrêt de la biothérapie

L'arrêt de la molécule imputée était proposé en dernier recours en cas d'échec ou de contre-indication au MTX, ou pour des raisons non dermatologiques (gastro-entérologiques ou rhumatologiques). Cette décision était prise de manière collégiale par le Dermatologue, le Gastro-Entérologue +/- le Rhumatologue référent du patient.

d) Reprise d'une biothérapie

Un relais par une autre biothérapie pouvait être proposé :

- Autre anti TNF α parmi : Infliximab, Adalimumab, Certolizumab,
- Autre classe : Vedolizumab (anti Intégrine $\alpha 4\beta 7$), Ustekinumab (anti IL12-IL23).

e) Evaluation

L'évaluation de l'efficacité du traitement, qu'il soit topique ou systémique, était uniquement clinique, par les soins du Dermatologue référent du patient. La fréquence des consultations était laissée à son appréciation.

Le traitement était considéré efficace quand il permettait l'amélioration d'au moins 50% des lésions du scalp. Une amélioration inférieure à 50% était dite partielle.

4) Recueil des données

Les données étaient recueillies de manière anonyme dans le dossier médical informatisé des patients inclus grâce à un questionnaire standardisé. Elles étaient classées en plusieurs catégories :

- *Caractéristiques socio-démographiques* : sexe, âge au diagnostic de la MICI ;
- *Caractéristiques concernant la MICI* : type, biothérapie, antériorité de traitement par une autre biothérapie ;
- *Antécédents personnels et familiaux* auto-immuns, de psoriasis, atopiques (asthme, dermatite atopique, rhinite allergique, conjonctivite allergique), tabagisme ;
- *Caractéristiques de l'atteinte psoriasiforme du cuir chevelu*, délai d'apparition par rapport à l'initiation de la biothérapie, autre atteinte psoriasiforme cutanée associée, atteinte eczématiforme associée, autre manifestation auto-immune ;

- *Prise en charge* : soins locaux, hospitalisation, ajout MTX, arrêt biothérapie nécessaire, changement de classe biothérapie ;
- *Evolution suite à la prise en charge* : réponse partielle signifiant amélioration >50% des lésions ; réponse complète signifiant disparition des lésions.

RESULTATS

1) Caractéristiques socio-démographiques

Du 1^e juin 2006 au 30 mars 2019, trente patients ont été inclus. Vingt-et-un (70%) étaient de sexe féminin et 9 (30%) de sexe masculin (sex-ratio 1/2).

27 patients étaient traités pour une Maladie de Crohn (90%), un pour une Rectocolite Hémorragique et deux pour une colite indéterminée. (Tableau 1)

L'âge moyen au diagnostic de MICI était de 22,3 ans (10-46).

Il existait un tabagisme actif chez 50% des patients.

Deux patients (6,5%) avaient un antécédent personnel de psoriasis, 5 (16,5%) un antécédent familial de psoriasis.

Aucun antécédent personnel auto-immun n'existait chez nos patients, en revanche 8 (26,5%) patients avaient un antécédent familial au premier degré de maladie auto-immune.

Enfin 5 patients (16,5%) avaient un antécédent de dermatite atopique, 2 patients avaient un membre de la famille au premier degré présentant une dermatite atopique.

Caractéristiques sociodémographiques		n=30 (%)
Femme		21 (70)
Homme		9 (30)
âge moyen au diagnostic de MICI (années)		22,3
Antécédents personnels	Psoriasis	2 (6,5)
	Auto-immuns	0
	Atopie	5 (16,5)
Antécédents familiaux	Psoriasis	5 (16,5)
	Auto-immuns	8 (26,5)
	Atopie	2 (6,5)
Tabagisme	Oui	15 (50)
	Non	15 (50)
Type de MICI	Maladie de Crohn	27 (90)
	Rectocolite hémorragique	1 (3,3)
	Colite indéterminée	2 (6,5)

Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques

2) Caractéristiques thérapeutiques initiales

Dix-sept patients (56,5%) étaient sous IFX, 12 (40%) sous ADA et un patient était sous certolizumab. (Tableau 2)

Le délai moyen d'apparition des signes cutanés était de 11,43 mois après initiation de la biothérapie, que ce soit en première ou seconde ligne.

En première ligne de biothérapie, le délai moyen d'apparition des lésions était de 14,7 mois toutes biothérapies confondues, respectivement 10,85 mois pour l'ADA et 17,42 mois pour l'IFX. En seconde ligne, le délai moyen était de 7,28 mois, respectivement 9,2 mois pour l'ADA et 2,5 mois pour l'IFX. Le patient sous Certolizumab en première ligne avait présenté une éruption paradoxale après 3,5 mois de traitement.

La MICI évoluait en moyenne depuis 61,76 mois (2-204) à l'apparition des lésions.

Cinq patients bénéficiaient d'un traitement immunosuppresseur associé déjà en place, Azathioprine pour 3 patients, Méthotrexate pour 1 patient et Mesalazine pour 1 patient.

Caractéristiques thérapeutiques		n=30 (%)
Biothérapie	Infliximab	17 (56,5)
	Adalimumab	12 (40)
	Certolizumab	1
Délai moyen entre l'introduction de la biothérapie et l'apparition des signes cutanés (mois)		11,43 (1-60)
	1e ligne (tous traitements confondus) n = 22	14,7 (1-60)
	Adalimumab 1e ligne	10,85 (1-25)
	Infliximab 1e ligne	17,42 (2-60)
	Certolizumab 1e ligne	3,5
Médiane 1 ^e ligne		4
	2e ligne (tous traitements confondus) n=8	7,28 (1-25)
	Adalimumab 2e ligne ou plus	9,2 (1-25)
	Infliximab 2e ligne ou plus	2,5 (2-3)
Durée d'évolutivité de la MICI à l'apparition des signes cutanés (mois)		61,76 (2-204)

Tableau 2 : Caractéristiques thérapeutiques initiales

3) Manifestations cliniques

a) Cuir chevelu

L'atteinte du cuir chevelu était le critère d'inclusion indispensable pour cette étude. Les patients présentaient une atteinte à type de fausse teigne amiantacée ou hyperkératosique pour 20 (66%) d'entre eux, une atteinte décalvante était décrite chez 7 patients (23%). Trois patients (10%) présentaient une atteinte mixte décalvante et hyperkératosique. (Tableau 3)

b) Autre atteinte psoriasiforme

Elle pouvait se présenter sous la forme de :

- un psoriasis inversé : 12 patients (40%), dont 3 avec atteinte du conduit auditif externe (CAE) ;
- un psoriasis en plaques : 12 patients (40%) ;
- une pustulose palmoplantaire : 9 patients (30%) ;
- une folliculite des membres inférieurs : 1 patient.

c) Atteinte eczématiforme

Quinze patients (50%) avaient une atteinte eczématiforme associée. Elle était associée chez 8 patients (26,5%) à une atteinte hyperkératosique du cuir chevelu.

d) Manifestations systémiques associées

Parmi les 30 patients, 11 (36,6%) avaient une atteinte systémique décrite : articulaire (spondylarthropathie) pour 4 (13,3%) d'entre eux, Maladie de Verneuil pour un patient, Pyoderma Gangrenosum pour 2 (6,5%) patients, uvéite pour 4 patients (13,3%), dont 2 associés à un érythème noueux et 2 associés à une atteinte articulaire.

Manifestations cliniques			N=30 (%)
Atteinte psoriasiforme	Cuir chevelu	Fausse teigne amiantacée / hyperkératosique	20 (66)
		Atteinte décalvante	7 (23)
		Mixte décalvant et hyperkeratosique	3 (10)
	Autre	Psoriasis inversé	12 (40)
		CAE	3
		Plaques	12 (40)
		Pustulose palmo-plantaire	9 (30)
		Folliculite	1
Atteinte eczématiforme associée	Oui		15 (50)
	Non		15 (50)
Autre manifestation systémique associée	Articulaire		4 (13,3)
	Maladie de Verneuil		1
	Pyoderma Gangrenosum		2 (6,5)
	Uvéite + Articulaire		2 (6,5)
	Uvéite + Erythème		
	Nouveaux		2
	Aucune		19 (63)

Tableau 3 : Manifestations cliniques

4) Prise en charge proposée, évolution

a) Soins locaux

Tous les patients bénéficiaient d'un traitement topique initialement. La réponse complète était obtenue pour 6 patients (20%), partielle pour 21 (70%) et nulle pour 3 (10%) d'entre eux.

Une hospitalisation pour optimisation des soins locaux était nécessaire pour 16 (53,3%) patients. (Tableau 4, Figure 4)

b) Ajout Méthotrexate

Le MTX était ajouté à la biothérapie chez 15 patients (50%). Le traitement était toujours administré par voie injectable sous cutanée, la posologie était de 15 mg/semaine pour 6 patients, 20 mg/semaine pour 7 patients, 25mg/semaine pour 2 patients.

Le délai médian entre l'apparition des signes cutanés et l'adjonction du MTX était de 6 mois (1-60) (Figure 3).

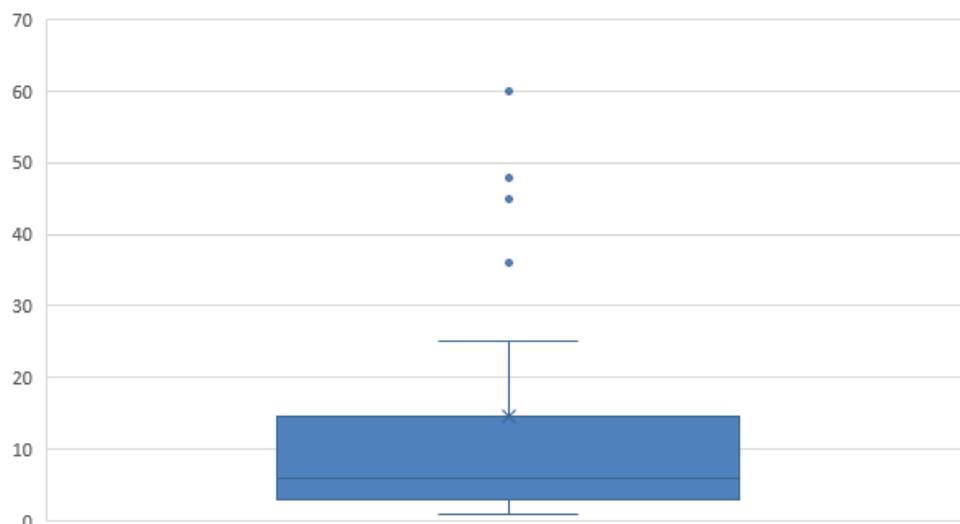


Figure 1 : Délai médian entre l'apparition de l'atteinte paradoxale et l'instauration du MTX

La durée moyenne de traitement était de 15,5 mois (5-38). Cinq patients sont toujours en cours de traitement, la durée de traitement est variable pour chacun d'entre eux, allant de 7 à 36 mois.

Un patient était perdu de vue, l'évolution clinique et la tolérance n'étaient donc pas évaluables.

Les signes cutanés étaient améliorés de façon notable chez 9 patients (60%) dont 8 bénéficiaient d'une repousse totale des cheveux, partielle pour 3 patients (20%) avec persistance d'une pustulose palmoplantaire, nulle pour 2 (13%). Le délai médian d'efficacité était d'environ 1 mois.

Deux patients ont arrêté le traitement par MTX. Un en raison de la survenue d'un effet indésirable (cytolyse hépatique), le second pour inobservance thérapeutique.

Chez ces patients l'évolution était favorable, une repousse complète des cheveux était même survenue chez l'un des deux. Les lésions sont réapparues un mois après l'arrêt pour les 2 patients.

La biothérapie a pu être poursuivie pour 8 (53,3%) des patients sous MTX.

c) Arrêt biothérapie

La biothérapie était arrêtée chez 12 patients (40%), chez 9 en raison d'une insuffisance des soins locaux, et chez 3 d'entre eux pour raison digestive ou rhumatologique.

Elle était arrêtée également chez 6 patients (40%) ayant bénéficié d'un traitement par MTX, 5 pour cause de persistance de lésions cutanées (inefficacité primaire), chez 1 patient en raison d'une rechute après arrêt du MTX.

Dix des 18 patients ayant arrêté la biothérapie (55,5%) ne nécessitaient pas de nouveau traitement en relai en raison d'une quiescence de leur pathologie digestive, l'évolution était favorable pour tous à l'arrêt, réponse complète pour 8 et partielle pour 2.

Huit patients (44,5%) bénéficiaient d'un relai immédiat vers une autre biothérapie, anti TNF α ou autre classe thérapeutique.

Prise en charge atteinte cutanée		n=30 (%)	
Evolution sous soins locaux	Bonne	6 (20)	
	Partielle	21 (70)	
	Nulle	3 (10)	
Hospitalisation nécessaire	Oui	15 (50)	
	Non	15 (50)	
Instauration de MTX	Oui	15 (50)	
	Non	15 (50)	
Délai instauration après 1ers signes cutanés (mois)		32,5 (2-240)	
Si oui, évolution	Bonne	9 (60)	
	<i>dont repousse totale</i>	8	
	Partielle	3 (20)	
	Nulle	2 (13)	
	perdu de vue	1	
Nécessité arrêt biothérapie	1e intention	Oui	12 (40)
	dont cause gastro-entérologique ou rhumatologique		3
		Non	3 (10)
	après MTX	Oui	6 (40)
		Non	8(53,3)
données manquantes		1	
Evolution à l'arrêt si pas de relai immédiat par autre biothérapie	Bonne	8	
	<i>dont repousse totale</i>	7	
	Partielle	2	
	Nulle	0	

Tableau 4 : Prise en charge proposée

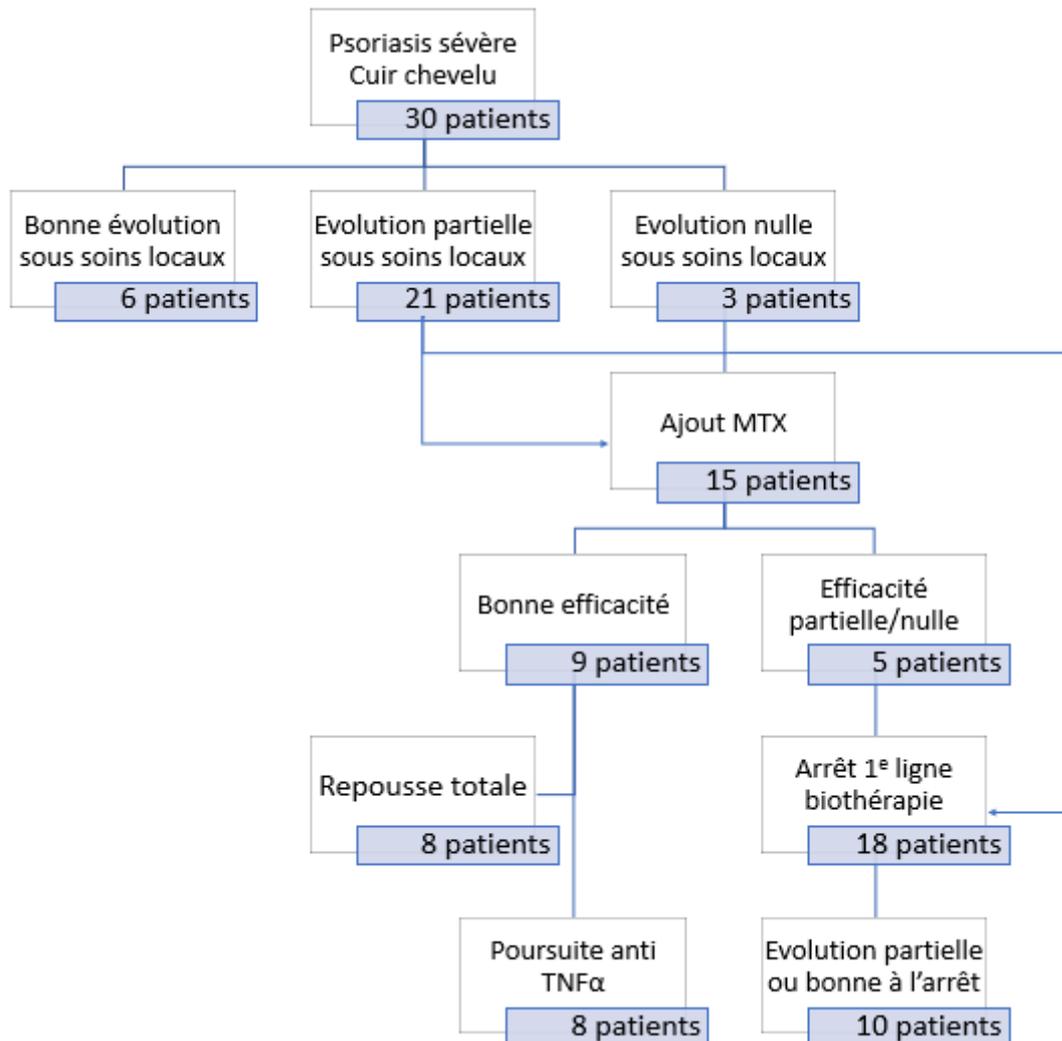


Figure 2 : Algorithme de prise en charge de l'atteinte psoriasiforme

d) Changement de biothérapie

Dix-sept patients de notre cohorte changeaient de thérapeutique en faveur d'une autre biothérapie (Figure 5), dont 7 (41%) pour un autre anti-TNF α . Tous les patients traités par anti-TNF α rechutaient avec réapparition de lésions psoriasiformes du même type qu'initialement. La durée moyenne de survenue était de 1 mois.

Les soins locaux initiaux étaient repris avec une bonne efficacité pour 1 patient.

En 3^e ligne pour ces patients était proposé :

- Ajout MTX : (3 patients) : évolution favorable pour 2 patients. La durée moyenne de traitement était de 17 mois, 2 patients arrêtaient leur traitement pour effet secondaire (cytolyse ou asthénie majeure). Un patient poursuivait le MTX 14 mois puis l'arrêtait au profit d'un changement de biothérapie par Vedolizumab (pour cause gastro-entérologique).
- Remplacement de l'anti-TNF α par Vedolizumab : 1 patient, évolution favorable.
- Remplacement de l'anti-TNF α par Ustekinumab : 2 patients : évolution favorable pour le scalp, persistance d'une folliculite des membres inférieurs pour l'un d'entre eux.

Quatre patients recevaient du Vedolizumab en seconde ligne : aucun ne présentait de rechute de lésion cutanée.

Six patients bénéficiaient d'un traitement par Ustekinumab en seconde ligne, l'amélioration de l'atteinte du scalp était constante avec repousse complète pour 2 patients. Une pustulose palmoplantaire persistait pour 3 d'entre eux. Des traitements par Ciclosporine ou Acitrétine étaient proposés sans réelle efficacité.

A noter un patient ayant répondu au MTX mais avec arrêt précoce pour effet indésirable majeur, ayant vu réapparaître ses lésions cutanées de manière invalidante. Un remplacement par Ustekinumab était proposé permettant une

quiescence digestive mais pas de contrôle cutané, finalement l'arrêt de l'Ustekinumab permettait une nette amélioration des lésions psoriasiformes.

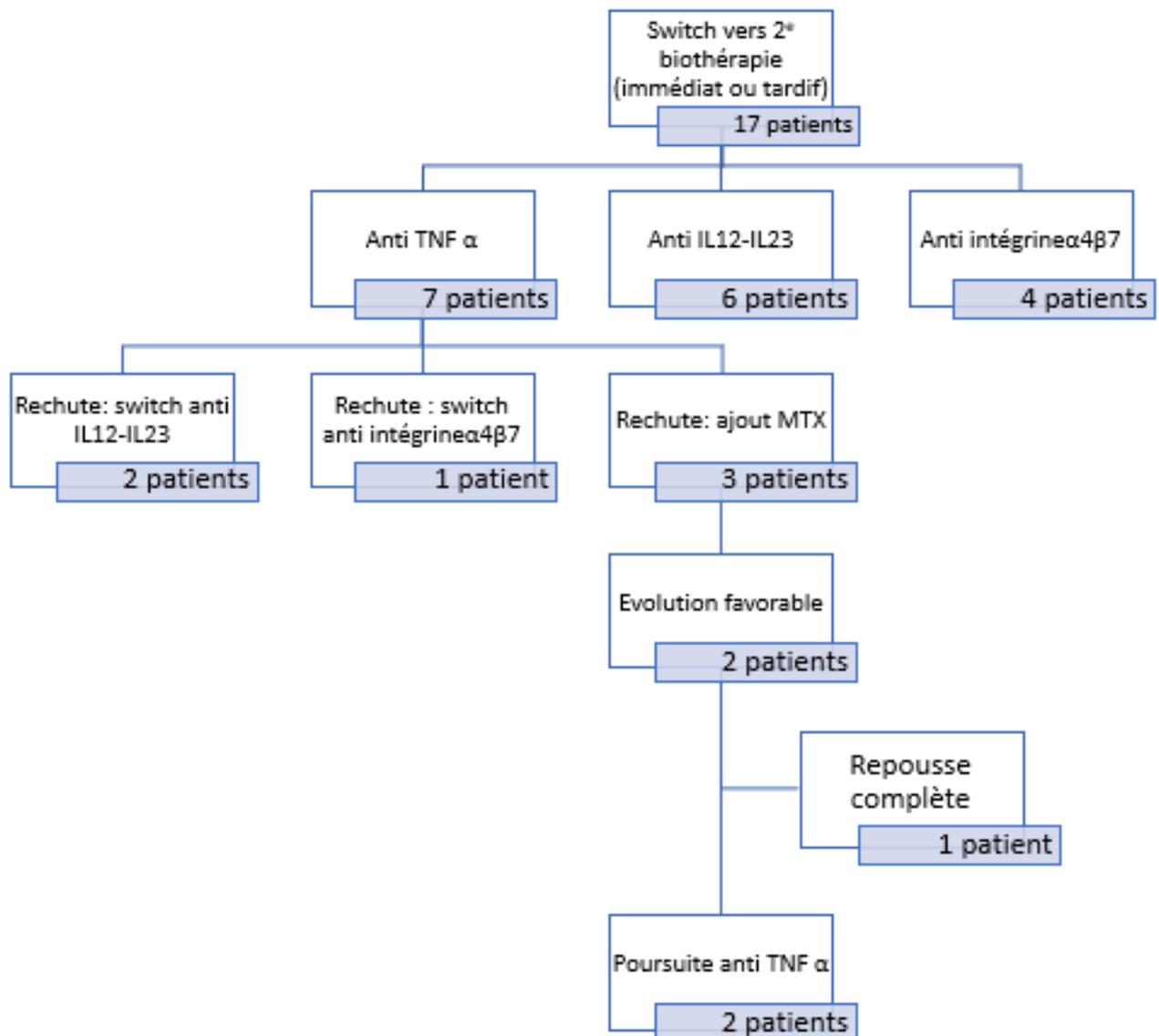


Figure 3 : Prise en charge si nécessité de relai de la biothérapie

5) Activité de la maladie digestive

Lors de l'apparition des lésions cutanées, seuls 2 patients présentaient des signes d'activité digestive. Un patient ayant une spondylarthrite ankylosante associée à sa Maladie de Crohn présentait des signes d'activité rhumatologique mais une quiescence digestive.

Parmi les malades ayant arrêté leur biothérapie pour raison cutanée, 2 étaient considérés comme ayant une MC active au moment de l'arrêt.

Ultérieurement tous les patients sous Védolizumab gardaient une maladie digestive contrôlée (4 patients), en revanche les patients sous Ustekinumab n'étaient pas tous répondeurs : sur 7 patients, 3 (47%) avaient une efficacité digestive partielle, un patient était initialement contrôlé mais les symptômes digestifs réapparaissaient après 1 an de traitement.

DISCUSSION

L'incidence des lésions psoriasiformes paradoxales est évaluée en moyenne à 5 pour 100 personnes-années dans la littérature (29), avec une prévalence comprise entre 4,8% et 10,1% (7,30–32). Il semble y avoir une tendance à l'augmentation de fréquence de cette atteinte en fonction de la durée d'exposition aux anti-TNF α (30).

1) Caractéristiques socio-démographiques

Notre étude retrouve une majorité de femmes (21/30). Cette prédominance féminine est en accord avec d'autres études : Cullen et al. (12) observaient 70% de femmes, Guerra (11) avec 61% de femmes ou encore Rahier et al. (20) identifiaient le sexe féminin comme facteur de risque de développer des lésions psoriasiformes induites par anti-TNF α .

Le tabac est déjà connu comme facteur de risque de développer une MC alors que son rôle dans le développement de la RCH, longtemps décrit comme facteur protecteur, est maintenant controversé (33). La prévalence du tabac est significativement plus élevée chez les patients atteints de MC que dans la population générale (34). Fumer est identifié comme facteur de risque de développer une réaction cutanée paradoxale par Tillack et al. (7) ou encore George et al. (22). Cependant la consommation de tabac est déjà connue de longue date comme étant pourvoyeuse de psoriasis (35,36), de même qu'une atteinte pustuleuse

palmoplantaire peut être induite par l'intoxication tabagique (37), fait observé par Tillack et al.(7). 7 de nos 8 patients présentant une atteinte palmoplantaire étaient fumeurs.

Concernant l'atteinte paradoxale spécifique du cuir chevelu, Doyle et al. (38) proposaient 3 critères :

- La survenue des lésions du scalp après l'introduction d'un traitement anti-TNF α ;
- L'absence d'antécédent personnel de psoriasis ;
- La survenue de lésions psoriasiformes sur le reste du tégument après l'introduction du traitement anti-TNF α

Les conclusions sur l'implication d'un antécédent de psoriasis ou non divergent dans la littérature : un antécédent de psoriasis ou d'atopie est reconnu comme facteur de risque de développer une éruption paradoxale par Cullen et al.(12), alors que Denadai et al.(39) à travers une revue de littérature trouvaient une majorité de patients (70%) sans antécédent de psoriasis personnel ou familial. Notre étude comportait 5 patients ayant un antécédent personnel d'atopie, 5 autres un antécédent familial de psoriasis. Cependant il pourrait exister un biais de mémorisation soulevé par Pugliese et al. (29), les patients présentant une atteinte psoriasiforme seraient plus attentifs à un éventuel antécédent familial de psoriasis.

Rahier et al.(20) observaient que 12,9% des patients présentant une atteinte paradoxale sous anti-TNF α avaient un antécédent familial de psoriasis, suggérant la présence d'un gène de susceptibilité partagé avec le psoriasis, hypothèse confirmée

par Vedak et al.(40) qui précisent tout de même que cette prédisposition n'est pas suffisante pour expliquer l'ensemble du phénomène paradoxal.

2) Utilisation concomitante d'immunosuppresseur

Cinq patients de notre étude bénéficiaient d'une combothérapie pour leur MICI associant anti-TNF α et immunosuppresseur (Azathioprine ou Methotrexate principalement). Cette association fréquemment utilisée par les Gastro-entérologues permet de diminuer la fréquence des rechutes digestives (41). Elle semblerait protectrice vis-à-vis de l'apparition de lésions paradoxales (29,42) bien que les études rapportant cette observation présentent de multiples biais méthodologiques et qu'aucune conclusion formelle ne puisse donc être émise.

3) Caractéristiques de l'atteinte cutanée psoriasiforme ou eczématiforme

Dans notre étude, le délai moyen d'apparition des lésions après l'instauration d'une biothérapie (1^e ligne d'anti-TNF α) était de 14,4 mois, respectivement 17,42 mois sous infliximab et 10,85 mois sous adalimumab. Denadai et al. observaient un délai moyen de 13,79 mois (39), Pugliese et al. un délai moyen de 15 mois (5-21). Le délai maximal observé était de 105 mois (12).

Lors de l'instauration d'une seconde ligne de biothérapie chez nos patients, le délai d'apparition des lésions est raccourci à 6,5 mois (0-60), respectivement 5,7 mois (1-25) pour l'ADA et 10,57 mois (0-60) pour l'IFX.

Tous les patients de notre étude avaient une atteinte sévère du cuir chevelu puisqu'il s'agissait d'un critère d'inclusion indispensable. Onze (36%) avaient une atteinte associée à type de psoriasis inversé, 8 (26%) une atteinte à type de pustulose palmoplantaire, et 11 une atteinte « classique » de psoriasis en plaques.

Les différents aspects cliniques de l'atteinte du cuir chevelu décrits sont l'hyperkératose ou fausse teigne amiantacée (43,44), l'alopecie (45,46), elles peuvent être isolées ou associées entre elles.

Dans les données épidémiologiques de la littérature, l'atteinte du scalp est de 28% pour Pugliese et al. (29), 65% pour Rahier et al. (20).

L'atteinte palmoplantaire est évaluée à 16,6% des patients de l'étude de Pugliese et al.(29), 57% de leurs patients avaient une atteinte « classique » de psoriasis en plaques, et 23% un psoriasis inversé. Rahier et al. décrivaient 44% des patients ayant une atteinte inversée et 35% une atteinte palmoplantaire. Cullen et al. (12) observaient une atteinte palmoplantaire prédominante chez leurs patients.

Ces chiffres sont donc variables d'une étude à l'autre, néanmoins il ressort que les patients ont une atteinte cutanée mixte, rarement un seul type de lésion.

Rahier et al.(20) observaient une variation du type de lésions selon l'existence ou non d'un antécédent personnel de psoriasis : les zones « classiques » dites « zones bastions » (faces d'extension des membres, coudes et genoux, tronc, lombes) du

psoriasis en plaques étaient prédominantes (43%) chez les patients ayant un antécédent, en revanche les patients sans cet antécédent avaient une atteinte plutôt inversée (46%). L'atteinte du scalp était indifféremment répartie entre les 2 groupes.

Dans notre étude, 50% des patients présentaient une atteinte eczématiforme associée à l'atteinte psoriasiforme. Ce chiffre est supérieur aux données de littérature : en effet Rahier et al. et Tillack et al. (7,20) avaient respectivement 25 et 2,5% de patients atteints de lésions eczématiformes.

Esmailzadeh et al. (47) dans une étude cas-témoins retrouvaient un taux d'éruptions eczématiformes de 20,6%. Le facteur de risque principal retrouvé était le terrain atopique personnel (OR 3,6 ; IC95% 1-12,8). Tous les patients étaient sous Infliximab et poursuivaient le traitement grâce à une bonne évolution sous soins locaux. Les antécédents d'atopie relevés chez nos patients concernent majoritairement ceux ayant une atteinte eczématiforme : 4/5 des patients avec antécédent personnel de dermatite atopique et les 2 patients ayant un antécédent familial d'atopie étaient concernés.

Ces différences majeures peuvent s'expliquer par l'expertise du praticien examinant le malade qui sera plus à même de déceler des signes en faveur d'un eczéma.

Une revue systématique de littérature de Denadai et al. concernant les biothérapies à l'origine des atteintes cutanées paradoxales observait 69% de patients sous infliximab, 22,5% sous adalimumab et 2,7% sous certolizumab.(39)

La majorité des patients des études étaient sous infliximab, ce fait s'explique par la chronologie de mise sur le marché des molécules, l'adalimumab ayant été disponible ultérieurement. (12,48)

Harrisson et al. (13) et Afzali et al. (21) dans la population rhumatologique retrouvaient une prédominance de patients sous adalimumab versus infliximab concernant l'atteinte cutanée paradoxale, Pugliese et al.(29) n'avaient pas de différence significative entre les 2 molécules.

Parmi nos patients, 56% étaient sous infliximab, 40% sous adalimumab. Sept de nos patients bénéficiant d'une 2^e ligne par anti-TNF α , 5 patients initialement sous infliximab étaient ensuite mis sous adalimumab.

4) Autres atteintes cutanées paradoxales

D'autres lésions cutanées paradoxales ont également été décrites (49):

- L'Hidradénite suppurée, ou Maladie de Verneuil, correspondant à des nodules douloureux sous cutanés évoluant en abcès et en fistules avec suppuration et cicatrices hypertrophiques, localisés dans les plis axillaires, inguinaux et la zone anogénitale. Des cas induits par adalimumab ou infliximab sont rapportés avec une guérison à l'arrêt de la molécule ;
- Le Pyoderma Gangrenosum, dermatose neutrophilique habituellement associée aux MICI, peut également être observé tout comme le syndrome de Sweet. L'imputabilité de l'anti-TNF α est difficilement démontrable.

On retrouve chez nos patients un cas de Pyoderma Gangrenosum et un cas d'Hidradénite suppurée.

Les anti-TNF α peuvent induire d'autres lésions cutanées, ces dernières ne sont pas considérées comme paradoxales au sens propre du terme car non traitées habituellement par ces molécules, mais plutôt nommées « lésions borderline ». La physiopathologie de ces lésions repose là encore sur un dérèglement de l'IFN α , surexprimé et pourvoyeur de manifestations autoimmunes. On retrouve ainsi :

- La pelade, différente de l'atteinte psoriasiforme du scalp par un cuir chevelu sain sous-jacent, avec une absence de régression à l'arrêt de la biothérapie ;
- Le vitiligo ;
- La sarcoïdose ;
- Le lichen plan buccal (50) ;
- Les vascularites.

5) Physiopathologie de la réaction paradoxale

La physiopathologie de ces réactions paradoxales est mal connue.

Une des hypothèses avancées est une production dérégulée d'interféron α (IFN) (Figure 1). Les cellules dendritiques plasmacytoïdes, productrices d'IFN α , sont présentes de manière habituelle dans la peau. Leurs précurseurs hématopoïétiques sont régulés par le TNF α . L'inhibition du TNF α provoque alors la prolifération de ces cellules et la synthèse accrue d'IFN α (20). Cette hypothèse a été confortée par la

mise en évidence d'IFN α dans des biopsies cutanées de lésions psoriasiformes (7). Celui-ci est connu pour favoriser la prolifération des kératinocytes, ce qui peut expliquer la formation de lésions psoriasiformes. De même l'IFN α favorise l'expression du récepteur CXCR3 sur les lymphocytes T, responsable de leur migration à la peau et donc du phénomène inflammatoire. (51)

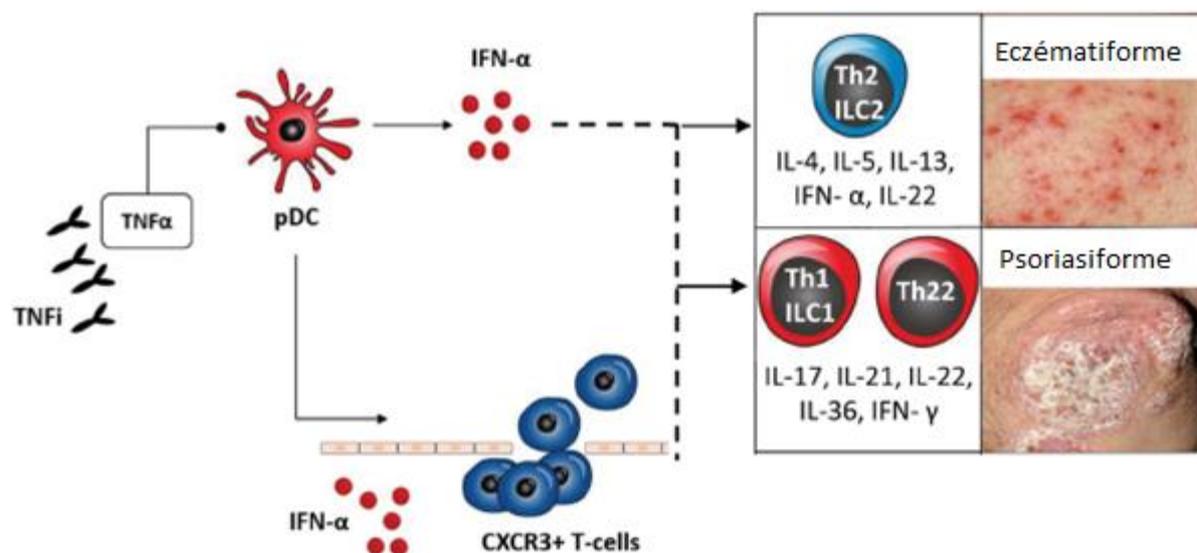


Figure 4 : Physiopathologie du dérèglement de production de l'IFN α , d'après [Garcovich et al, Eyrich and Eyrich](#) (52,53)

Une autre hypothèse physiopathologique s'appuie sur la réponse cellulaire Th17. L'effet thérapeutique des anti-TNF α est basé sur la fixation des anticorps aux monocytes et macrophages via leur fraction constante Fc, induisant la mort cellulaire. Dans la réaction inflammatoire interviennent les mêmes cellules qui présentent des récepteurs Fc γ RI et Fc γ RII/III. La fraction Fc des anticorps anti-TNF α peut alors s'y

lier. La voie de signalisation qui est activée permet la synthèse d'IL12 et d'IL23, responsables de la différenciation et de la prolifération des cellules Th17. L'IL17 et l'IL22 sont alors produites et interviennent dans la formation de lésions psoriasiformes. Cette hypothèse est corroborée par Tillack et al.(7) qui observent la présence d'infiltrats de cellules Th17 et Th1 au sein de biopsies cutanées, avec également présence d'IL17, IL22 et IFN γ .

Cette hypothèse ne peut être exclusive car la fraction Fc est absente du certolizumab, hors il existe des éruptions psoriasiformes induites par cette molécule.

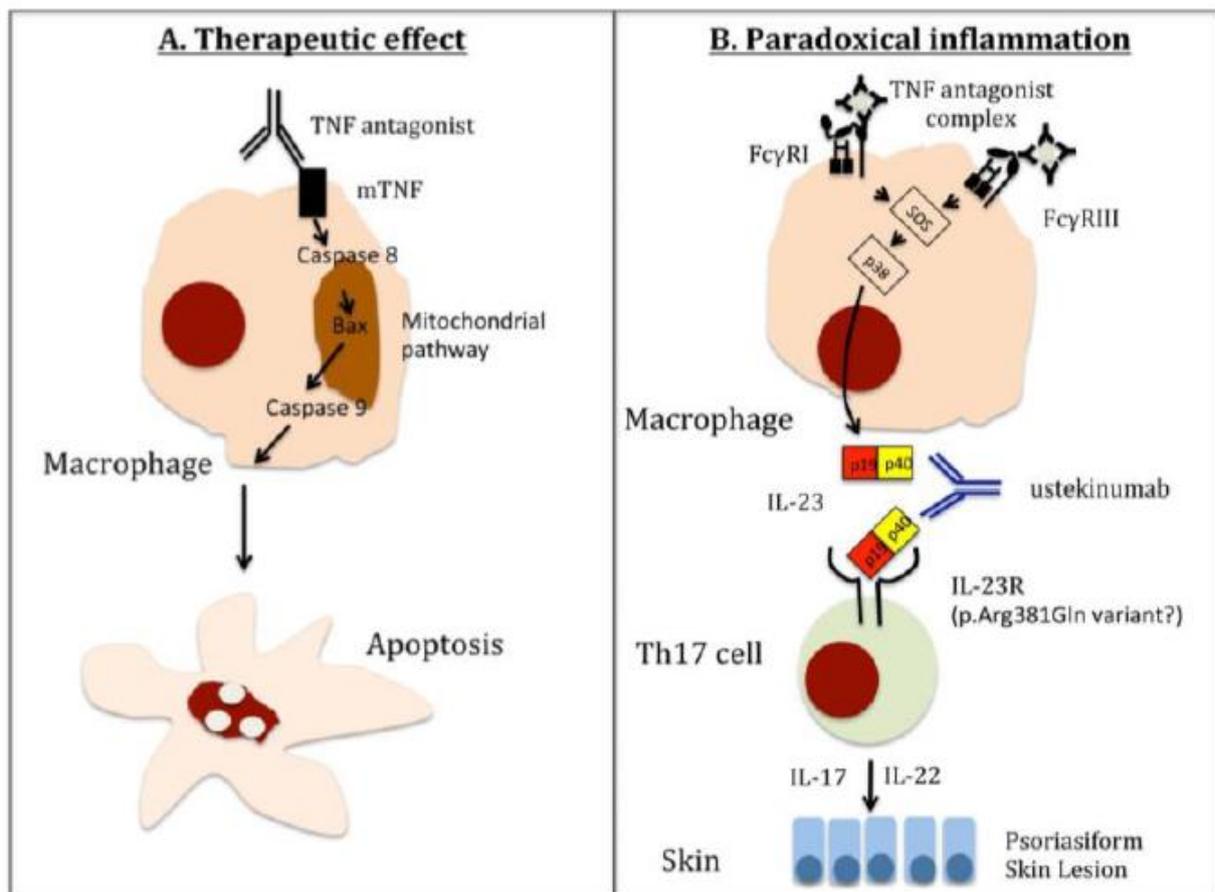


Figure 5 : Physiopathologie de la réponse paradoxale Th17 d'après Niess et al (54)

6) Evolutivité sous soins locaux

Six patients (20%) avaient une réponse complète aux soins locaux et poursuivaient leur biothérapie, 21 patients (70%) avaient une réponse partielle aux soins locaux. Cullen et al. (12) observaient un taux de réponse voisin de 40%, Rahier et al.(20) avaient également un taux de réponse de 40%, mais un taux de non réponse supérieur à 50%. Le taux de réponse de Pugliese et al. était de 64,2%. L'efficacité des soins locaux est variable d'une étude à l'autre, néanmoins au vu des réponses possibles, il est nécessaire que les soins locaux restent la première ligne thérapeutique avant toute modification du traitement de fond.

7) Apport du Méthotrexate

Dix-huit patients sur les 30 que comporte notre étude ont bénéficié de l'ajout de MTX à l'anti-TNF α en raison d'une insuffisance des soins locaux, que ce soit en 1^e ou 2^e ligne de biothérapie. L'efficacité était notable chez 11 patients (61%) avec poursuite de la biothérapie, 9 de ces patients avaient même une repousse complète de leurs cheveux. Le résultat positif était rapidement observé, en moyenne 1 mois après l'introduction. En cas de pustulose palmoplantaire l'effet semblait moindre puisque l'atteinte persistait pour les 3 patients concernés. Cette bonne efficacité du MTX sur l'atteinte du cuir chevelu est une donnée intéressante dans la mesure où l'anti-TNF α

n'a pas eu besoin d'être arrêté, surtout en cas d'efficacité dans la pathologie digestive comme tous nos patients.

Parmi nos patients, la tolérance du MTX était excellente, un seul patient a présenté une cytolyse hépatique résolutive spontanément à l'arrêt de la molécule. La voie sous cutanée était utilisée chez l'ensemble de nos patients du fait d'une meilleure biodisponibilité par rapport à la voie orale bien décrite chez les malades atteints de MC (55), et d'une efficacité supérieure de cette voie d'administration décrite également chez les patients traités pour un psoriasis (15).

La réponse au MTX était supérieure dans notre population comparativement aux données dans le psoriasis vulgaris : en effet nous observions 61% de malades nettement améliorés à 3 mois alors que dans l'étude de Warren et al. (15) observaient 41% de réponse clinique avec obtention d'un PASI75 à 16 semaines.

L'action du MTX sur les lésions de psoriasis peut s'expliquer sur le plan physiopathologique par une diminution de l'infiltrat cutané T CD3, associé à une diminution des taux d'IL17 et d'INF γ , objectivé sur des biopsies cutanées comparatives à J0 et S16 par Reich et al.(56). Dans le cadre de lésions paradoxales la réponse inflammatoire étant similaire à celle du psoriasis, le mécanisme d'action du MTX peut également s'expliquer.

Le MTX est également beaucoup utilisé dans le traitement des MICI, jamais seul en phase aiguë mais en revanche efficace dans le maintien de la rémission. La combothérapie avec un anti-TNF α a montré un effet bénéfique avec diminution de

l'auto-immunogénicité vis-à-vis de la biothérapie.(57). Elle pourrait donc apporter un effet bénéfique dans ce contexte de réaction paradoxale.

Quelques cas anecdotiques d'utilisation du MTX dans cette indication sont rapportés dans la littérature : Pugliese et al. (29) instauraient le MTX chez 2 patients, permettant une régression complète des lésions sans arrêt de la biothérapie.

Une seule étude existe dans la littérature, réalisée par Buisson et al.(58), et porte sur 8 patients. Ils observaient une efficacité insuffisante du MTX avec seulement 3 patients (37,5%) répondeurs, et une seule réponse persistante à 29 mois.

Les points communs entre notre groupe et le groupe de leur étude sont la prédominance féminine, la majorité de MC et de patients sous infliximab. La pustulose palmoplantaire n'était observée que chez nos patients, l'atteinte du scalp seulement chez 50% des patients de Buisson et al., le psoriasis inversé plus fréquemment observé dans leur étude également. Nos patients étaient plus souvent fumeurs. Nos patients rapportaient plus d'antécédent personnel d'atopie ou d'antécédent familial de psoriasis. Par contre la MC évoluait depuis plus longtemps lors de l'apparition des lésions dans l'étude de Buisson et al., et le délai entre instauration de la biothérapie et l'apparition des lésions beaucoup plus important (délai médian 51 mois (8-76) vs 4 (1-60) mois), leur chiffre étant différent des délais moyens retrouvés dans la littérature. Cette variabilité de durée peut s'expliquer par les schémas de traitement qui diffèrent de par l'évolution des connaissances médicales : les protocoles actuels proposent un traitement continu, différent des protocoles séquentiels d'induction et d'entretien proposés antérieurement.

L'instauration du MTX est plus tardive dans l'étude de Buisson et al., 12 mois vs 6 mois dans notre étude. Les posologies de MTX sont globalement comparables, nos patients ont même reçu des doses inférieures à celles de l'étude de Buisson et al. avec une efficacité identique. Le délai de réponse est en accord avec le délai moyen observé dans le traitement du psoriasis en plaques par MTX (59).

Notre suivi n'est pas comparable puisque certains de nos patients ont été switchés ultérieurement pour échappement sur le plan digestif, cependant aucune rechute cutanée n'a été objectivée ensuite.

Peut-être la différence de réponse à l'adjonction du MTX dépend-elle de l'ancienneté de la MC, de la durée d'évolutivité des lésions avant l'instauration du MTX. Des études complémentaires comparatives et sur un plus grand effectif seraient nécessaires pour pouvoir évaluer ces différences de réponse.

Néanmoins nos résultats montrent une réponse positive au MTX bien supérieure et remettent en cause les algorithmes thérapeutiques publiés jusqu'à présent dans la prise en charge des lésions psoriasiformes.

	notre étude	Buisson et al.
nombre patients	30	8
Femme	21	8
Homme	9	0
Tabac	15	2
Antécédent personnel de psoriasis ou atopie	7 (5 atopie)	1 (atopie)
Antécédent familial de psoriasis ou atopie	7 (5 psoriasis)	0
Type MICI (Crohn)	27	7
Durée évolution de la maladie	61,76	106,75
Anti-TNF en cours lors de l'apparition des lésions		
Infliximab	17	5
Adalimumab	12	3
Certolizumab	1	0
Intervalle entre l'instauration du traitement et l'apparition des lésions (mois)		
Infliximab 1e ligne	17,42	35
Infliximab 2e ligne	2,5	63
Adalimumab 2e ligne	9,2	35
Atteinte scalp	100%	50%
Pustulose palmoplantaire	30%	0
Psoriasis inversé	40%	75%
Localisations classiques de psoriasis	40%	25%
Durée médiane d'évolution des lésions à l'instauration du MTX	6 mois (1-60)	12 mois (0,5-24)
Ajout MTX: posologie	18 patients	7 patients
	7,5	0
	15	6
	20	9
	25	3
Poursuite biothérapie	11	3

Tableau 5 : Comparatif de notre étude avec l'étude de Buisson et al.

8) Arrêt de l'anti-TNF α

Les biothérapies sont arrêtées dans une proportion importante de cas, de 30 à 50% selon les études (7,12,20–22), ce qui permet la plupart du temps une rémission des lésions cutanées, cet effet indésirable étant donc bien réversible. Denadai et al (39) suggèrent que l'arrêt de la biothérapie doit être mûrement réfléchi du fait de l'impact sur la pathologie digestive sous-jacente. Le remplacement par un autre anti-TNF α provoque la récurrence des lésions psoriasiformes dans la majorité des cas (7,20,30).

Dix-sept patients de notre étude nécessitaient un arrêt de leur biothérapie, la reprise de l'anti-TNF α pour 7 d'entre eux a provoqué une récurrence rapide des lésions cutanées. Un patient était mis sous certolizumab et voyait tout de même ses lésions réapparaître rapidement.

Cet effet classe est bien décrit dans la littérature (7,60–62), lié à la fraction Fc commune entre l'adalimumab et l'infliximab, néanmoins il ne permet pas d'expliquer l'apparition de lésions sous certolizumab, molécule différente ne comprenant pas cette fraction terminale.

Les auteurs s'accordent donc à dire que les thérapeutiques « conventionnelles » du psoriasis classique se doivent d'être essayées avant toute interruption (39,48) : topiques (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D) et systémiques (ciclosporine, rétinoïdes, MTX).

9) Remplacement du traitement par Ustekinumab

La physiopathologie de la MC et du psoriasis fait intervenir l'IL12 et l'IL23.

L'Ustekinumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité p40 de ces 2 protéines, son efficacité est démontrée dans le traitement du psoriasis et de la MC (26,27).

Huit patients de notre étude étaient switchés par Ustekinumab devant un échec des soins locaux et éventuellement du MTX, avec nécessité de poursuivre un traitement de leur MICI. Sept avaient une évolution favorable de leur atteinte cutanée, 4 repousses complètes des cheveux étaient observées. Néanmoins une folliculite des membres inférieurs persistait pour l'un d'entre eux, de même qu'une pustulose palmoplantaire pour 3 patients. Un seul patient avait une réponse complète sous MTX, arrêté pour effet indésirable majeur, et n'a pas été contrôlé sur le plan cutané par Ustekinumab ; l'arrêt du traitement a permis une nette amélioration.

Tillack et al.(7) dans un groupe de 7 patients avec atteinte psoriasiforme paradoxale, tous avec une atteinte sévère du scalp ou une pustulose palmoplantaire, obtenaient une réponse complète cutanée après remplacement de l'anti-TNF α par Ustekinumab.

Pugliese et al. (29) proposaient un remplacement de biothérapie par Ustekinumab à 4 patients de leur cohorte, la régression des lésions cutanées était de 100%.

Matsumoto et Mashima (63) rapportent l'efficacité de l'Ustekinumab sur l'atteinte

cutanée et l'atteinte articulaire périphérique d'un patient, avec quiescence digestive persistante.

Quelques cas d'exacerbation de lésions psoriasiformes sous Ustekinumab ont été décrits dans la littérature, un seul cas concernant un patient atteint de MICI. Benzaquen et al.(64) chez un patient suivi pour une MC ayant échappé aux anti-TNF α (adalimumab et infliximab) voyaient apparaître une pustulose palmoplantaire, finalement résolutive après remplacement par Golimumab (autre anti-TNF α).

Les autres cas rapportés concernent tous des patients traités pour un psoriasis cutané en plaques (65–70) ou un rhumatisme psoriasique (71) avec apparition paradoxale d'une pustulose palmoplantaire, résolutive soit à l'arrêt de la molécule, soit après remplacement par un anti-TNF α , soit simplement par soins locaux.

Ce changement de classe thérapeutique semble intéressant en cas d'impossibilité de poursuivre l'anti-TNF α . L'Ustekinumab est bien toléré et semble avoir une bonne efficacité sur les lésions paradoxales cutanées sauf sur les pustuloses palmoplantaires, ces pustuloses étant d'ailleurs la manifestation principale retrouvée en cas d'éruption paradoxale chez des patients psoriasiques. La physiopathologie de ce phénomène est encore inconnue. Le seul frein à l'utilisation de l'Ustekinumab reste l'atteinte articulaire associée à la MICI, puisque le spectre d'activité rhumatologique de la molécule est restreint aux atteintes périphériques.

En cas d'introduction d'Ustekinumab, la prescription doit être faite par le Gastro-entérologue du fait d'une posologie employée différente de celle utilisée dans le

psoriasis : en effet les Dermatologues utilisent l'Ustekinumab à la posologie de 45mg toutes les 12 semaines, avec une induction sous-cutanée, alors que dans le cadre de la MC la posologie standard est de 90mg toutes les 8 à 12 semaines, avec une induction intra-veineuse entre 260 et 520mg selon le poids du patient.

10) Remplacement du traitement par Védolizumab

Quatre patients étaient switchés par Vedolizumab en 2^e voire 3^e ligne de biothérapie. Aucune récurrence des lésions cutanées n'est apparue.

Le Vedolizumab est présent dans l'arsenal thérapeutique de la MC et la RCH (23,24) depuis quelques années, il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ présente sur la muqueuse digestive mais pas dans la peau. Il semble plus efficace dans le traitement de la RCH que de la MC (72).

Le Vedolizumab semble être une alternative thérapeutique intéressante : Pijls et al.(25) rapportent l'amélioration de 3 patients après remplacement par Védolizumab, l'un présentant une folliculite et un autre présentant un psoriasis décalvant.

Toutefois, l'apparition de lésions paradoxales psoriasiformes sous Vedolizumab est décrite. Ainsi Tadbiri et al.(73) dans une étude réalisée à la Mayo Clinic sur 294 patients atteints de MICI et traités par Védolizumab observaient une atteinte cutanée paradoxale chez 14 patients (4,8%), à type d'éruption psoriasiforme ou mixte psoriasiforme-eczématiforme. 8 de ces patients avaient déjà présenté une atteinte similaire induite par anti-TNF α , aucun n'avait d'antécédent de psoriasis ou d'eczéma.

8 patients avaient une atteinte du scalp, 5 une atteinte palmoplantaire et 4 une atteinte inversée. 9 patients répondaient à un traitement topique ou à des séances de PUVAthérapie, 5 devaient arrêter le Védolizumab du fait d'une symptomatologie digestive persistante.

Sody et al.(74) rapportent l'apparition de lésions psoriasiformes chez une patiente atteinte de RCH et traitée par Vedolizumab, le délai d'apparition des lésions était de 5 jours, il existait un antécédent familial de psoriasis. L'évolution était favorable sous traitement topique.

L'atteinte articulaire associée aux MICI semble répondre également au Vedolizumab (73), notamment concernant la symptomatologie axiale.

Le Vedolizumab est une biothérapie récente mais semble cependant bien toléré et être une alternative thérapeutique intéressante en cas de nécessité d'arrêt de l'anti-TNF α .

11) Place des anti-IL17

L'arsenal thérapeutique du psoriasis a vu apparaître en 2016 une nouvelle classe de molécules, les anti-IL17. Le Secukinumab, le Brodalumab et l'Ixekizumab ont l'AMM dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère (75–77).

Bien que la physiopathologie de la MC comporte une réponse Th17 avec synthèse d'IL17, le test de ces molécules dans la MC était un échec montrant non seulement

une inefficacité mais en plus une aggravation des symptômes de la maladie (78,79), responsable d'un arrêt prématuré des essais cliniques. De plus, les essais dans le cadre du psoriasis ont montré l'apparition ou l'exacerbation de MICI chez 9 patients (80). La conséquence est la contre-indication de leur utilisation chez les patients atteints de psoriasis et ayant un antécédent de MICI. Elles ne peuvent donc pas être proposées dans le cas de nos patients.

12) Perspectives thérapeutiques : les anti-IL23

Une nouvelle classe thérapeutique voit le jour dans le traitement du psoriasis, le Guzelkumab, ciblant la sous unité p19 de l'anti-IL23 avec une efficacité notable. (81) Une étude est actuellement en cours pour évaluer son efficacité dans la MC et la RCH, néanmoins les essais dans le psoriasis n'ont pas montré d'apparition de MICI sur un suivi de 52 semaines (82,83). Ce traitement pourrait être prometteur dans la prise en charge des éruptions paradoxales, on peut espérer que tout comme l'Ustekinumab l'efficacité sera bonne à la fois sur la MC et sur l'atteinte psoriasiforme.

13) Forces et faiblesses

Les points négatifs de cette étude sont son caractère rétrospectif, le faible effectif et l'absence de groupe contrôle en regard ne permettant pas de conclure sur nos résultats.

L'évaluation des lésions psoriasiformes était réalisée de manière subjective sans l'utilisation d'aucun score reconnu comme le PASI, néanmoins ce score n'est pas validé dans les éruptions psoriasiformes paradoxales et l'évaluation par un examinateur unique permet une reproductibilité de l'examen clinique. La guérison clinique avec la repousse des cheveux associée à une amélioration notable de la qualité de vie permettent d'évaluer l'efficacité de la prise en charge.

Le principal point positif de notre étude repose sur un même dermatologue expert qui diagnostiquait et suivait l'ensemble des patients. Cependant il existe un biais de sélection, ce sont les cas les plus sévères qui étaient adressés dans notre centre.

CONCLUSION

La prise en charge des lésions paradoxales induites par anti-TNF α nécessite d'envisager les thérapeutiques disponibles dans le psoriasis, topiques ou systémiques et notamment le Méthotrexate. Elles peuvent suffire à améliorer l'atteinte cutanée de manière satisfaisante et permettre la poursuite de la biothérapie.

Notre étude rapporte la 2^e série de patients suivis pour une MICI ayant présenté une réaction cutanée paradoxale sous anti-TNF α traitée par adjonction de MTX avec des résultats qui semblent encourageants.

En cas d'échec l'arrêt de la biothérapie sera discuté de manière collégiale entre le Dermatologue et le Gastro-entérologue. D'autres molécules sont disponibles dans le traitement des MICI, l'Ustekinumab et le Vedolizumab, elles semblent intéressantes à prendre en compte dans la décision concernant le remplacement de traitement au vu de l'absence d'effet classe avec les anti-TNF α .

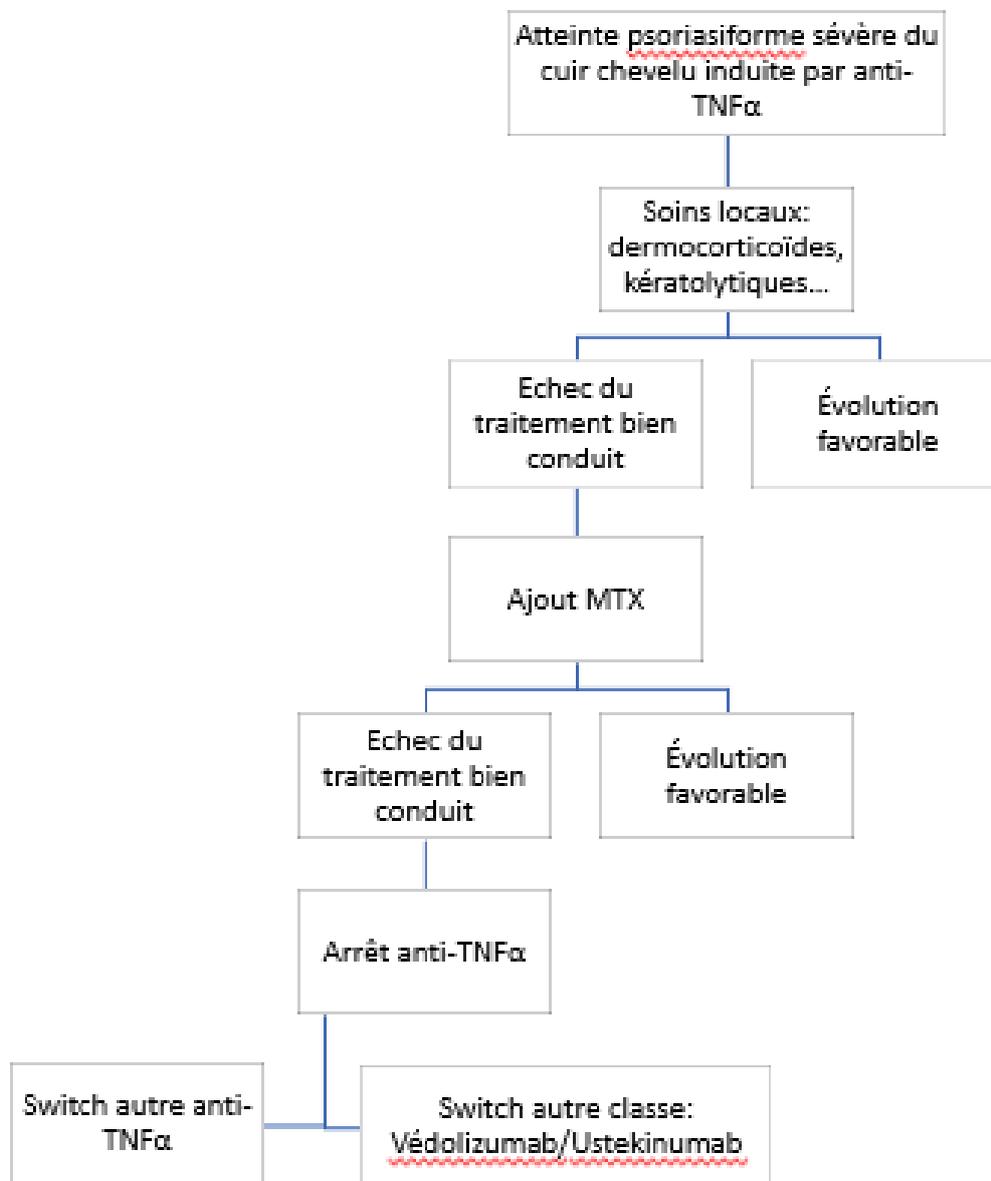


Figure 6 : Algorithme thérapeutique pour la prise en charge des lésions psoriasiformes induites par anti-TNFα

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2002;359(9317):1541-9.
2. Jilani NZ, Akobeng AK. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. *Gastroenterology* 2007;132:52-65. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(2):226-7.
3. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357(3):239-50.
4. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462-76.
5. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2008;6(6):644-53.
6. Xu Z, Xu P, Fan W et al. Risk of infection in patients with spondyloarthritis and ankylosing spondylitis receiving antitumor necrosis factor therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2017;14(4):3491-500.
7. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut.* 2014;63(4):567-77.
8. Sfrikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2513-8.
9. Viguier M, Richette P, Bachelez H, Wendling D, Aubin F. Paradoxical adverse effects of anti-TNF-alpha treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5(4):421-31.
10. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):987-1019.
11. Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M et al. Incidence, Clinical Characteristics, and Management of Psoriasis Induced by Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(4):894-901.

12. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature: Anti-TNF-induced psoriasis in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(11-12):1318-27.
13. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):209-15.
14. Bae JM, Kwon HS, Kim GM, Park K-S, Kim K-J. Paradoxical psoriasis following anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: A population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(3):1001-1003.e2.
15. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2017;389(10068):528-37.
16. West J, Ogston S, Foerster J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *Plos One* 2016; 11:e0153740.
17. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):845-854.e5.
18. Mazaud C, Fardet L. Relative risk of and determinants for adverse events of methotrexate prescribed at a low dose: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):978-86.
19. Geller S, Xu H, Lebwohl M, Nardone B, Lacouture ME, Kheterpal M. Malignancy Risk and Recurrence with Psoriasis and its Treatments: A Concise Update. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):363-75.
20. Rahier J-F, Buche S, Peyrin-Biroulet L, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2010;8(12):1048-55.
21. Afzali A, Wheat CL, Hu JK, Olerud JE, Lee SD. The association of psoriasiform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: A single academic center case series. *J Crohns Colitis.* 2014;8(6):480-8.
22. George LA, Gadani A, Cross RK, Jambaulikar G, Ghazi LJ. Psoriasiform Skin Lesions Are Caused by Anti-TNF Agents Used for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2015;60(11):3424-30.

23. Khanna R, Feagan BG. Vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Clin Investig*. 2015;5(3):247-55.
24. Loftus EV, Colombel J-F, Feagan BG, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):400-11.
25. Pijls PARR, Gilissen LPL. Vedolizumab is an effective alternative in inflammatory bowel disease patients with anti-TNF-alpha therapy-induced dermatological side effects. *Dig Liver Dis*. 1 nov 2016;48(11):1391-3.
26. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet Lond Engl*. 2008;371(9625):1665-74.
27. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-60.
28. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet Lond Engl*. 2013;382(9894):780-9.
29. Pugliese D, Guidi L, Ferraro PM, et al. Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(7):880-8.
30. Fréling E, Baumann C, Cuny J-F, et al. Cumulative Incidence of, Risk Factors for, and Outcome of Dermatological Complications of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A 14-Year Experience. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(8):1186-96.
31. Cleynen I, Van Moerkercke W, Billiet T, et al. Characteristics of Skin Lesions Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016;164(1):10.
32. Andrade P, Lopes S, Gaspar R, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor- α -Induced Dermatological Complications in a Large Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci*. 2018;63(3):746-54.
33. Salih A, Widbom L, Hultdin J, Karling P. Smoking is associated with risk for developing inflammatory bowel disease including late onset ulcerative colitis: a prospective study. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(2):173-8.
34. Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. *Br Med J Clin Res Ed*. 1984;289(6450):954-6.

35. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005;125(1):61-7.
36. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):304-14.
37. Hagforsen E, Awder M, Lefvert A-K, Nordlind K, Michaëlsson G. Palmoplantar pustulosis: an autoimmune disease precipitated by smoking? *Acta Derm Venereol.* 2002;82(5):341-6.
38. Doyle LA, Sperling LC, Baksh S, 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(2):6.
39. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- α therapy for inflammatory bowel disease: A systematic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis.* 2013;7(7):517-24.
40. Vedak P, Kroshinsky D, St John J, Xavier RJ, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. Genetic basis of TNF- α antagonist associated psoriasis in inflammatory bowel diseases: a genotype-phenotype analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(6):697-704.
41. Hoekman DR, Stibbe JA, Baert FJ, et al. Long-term Outcome of Early Combined Immunosuppression Versus Conventional Management in Newly Diagnosed Crohn’s Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(5):517-24.
42. Soh JS, Yun WJ, Kim K-J, et al. Concomitant Use of Azathioprine/6-Mercaptopurine Decreases the Risk of Anti-TNF–Induced Skin Lesions. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(4):832-9.
43. Ettler J, Wetter DA, Pittelkow MR. Pityriasis amiantacea: a distinctive presentation of psoriasis associated with tumour necrosis factor- α inhibitor therapy: Pityriasis amiantacea with TNF- α inhibitor therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(6):639-41.
44. 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: Anti-TNF- α -Induced Psoriasis with Scalp Involvement. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(4):454-9.
45. El Shabrawi-Caelen L, La Placa M, Vincenzi C, et al. 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(2):182-3.

46. Osório F, Magro F, Lisboa C, 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(2):163-7.
47. Esmailzadeh A, Yousefi P, Farhi D, et al. Predictive factors of eczema-like eruptions among patients without cutaneous psoriasis receiving infliximab: a cohort study of 92 patients. *Dermatol Basel Switz*. 2009;219(3):263-7.
48. 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(9):921-7.
49. Puig L. Paradoxical Reactions: Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Others. *Adverse React Biol*. 2018;53:49-63.
50. Andrade P, Lopes S, Albuquerque A, et al.. Oral Lichen Planus in IBD Patients: A Paradoxical Adverse Effect of Anti-TNF- α Therapy. *Dig Dis Sci*. 2015;60(9):2746-9.
51. 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(7):996-1001.
52. Garcovich S, De Simone C, Genovese G, et al. Paradoxical Skin Reactions to Biologics in Patients With Rheumatologic Disorders. *Front Pharmacol*. 2019;10:282.
53. Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2018;32(5):692-703.
54. Niess JH, Danese S. Anti-TNF and skin inflammation in IBD: a new paradox in gastroenterology? *Gut*. 2014;63(4):533-5.
55. Wilson A, Patel V, Chande N, et al. Pharmacokinetic profiles for oral and subcutaneous methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(3):340-5.
56. Reich K, Reich JLK, Falk TM, et al. Clinical response of psoriasis to subcutaneous methotrexate correlates with inhibition of cutaneous Th1- and Th17-inflammatory pathways. *Br J Dermatol*. 2019
57. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, Isaacs KL. Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(1):224-33.

58. Buisson A, Cuny J-F, Barbaud A, et al. Methotrexate for psoriasiform lesions associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(10):1175-80.
59. Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.
60. Wollina U, Hansel G, Koch A, et al. Tumor Necrosis Factor- α 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):1-14.
61. Hawryluk EB, Linskey KR, Duncan LM, Nazarian RM. Broad range of adverse cutaneous eruptions in patients on TNF-alpha antagonists. *J Cutan Pathol.* 2012;39(5):481-92.
62. Papadavid E, Gazi S, Dalamaga M, Stavrianeas N, Ntelis V. Palmoplantar and scalp psoriasis occurring during anti-tumour necrosis factor- α therapy: a case series of four patients and guidelines for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(3):380-2.
63. Matsumoto S, Mashima H. Efficacy of ustekinumab against infliximab-induced psoriasis and arthritis associated with Crohn's disease. *Biol Targets Ther.* 2018;Volume 12:69-73.
64. Benzaquen M, Flachaire B, Rouby F, Berbis P, Guis S. Paradoxical pustular psoriasis induced by ustekinumab in a patient with Crohn's disease-associated spondyloarthritis. *Rheumatol Int.* 2018;38(7):1297-9.
65. Suh HY, Ahn JY, Park MY, Youn JI. Exacerbation of infliximab-induced paradoxical psoriasis after ustekinumab therapy. *J Dermatol.* 2018;45(3):332-3.
66. Lee HY, Woo CH, Haw S. Paradoxical Flare of Psoriasis after Ustekinumab Therapy. *Ann Dermatol.* 2017;29(6):794-5.
67. Gregoriou S, Kazakos C, Christofidou E, et al. Pustular psoriasis development after initial ustekinumab administration in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol EJD.* 2011;21(1):104-5.
68. Wenk KS, Claros JM, Ehrlich A. Flare of pustular psoriasis after initiating ustekinumab therapy. *J Dermatol Treat.* 2012;23(3):212-4.
69. Hay R a. S, Pan JY. Paradoxical flare of pustular psoriasis triggered by ustekinumab, which responded to adalimumab therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(6):751-2.

70. Caca-Biljanovska N, V'ickova-Laskoska M, Laskoski D. Successful management of ustekinumab-induced pustular psoriasis without therapy discontinuation. *Acta Dermatovenerol Croat ADC*. 2013;21(3):202-4.
71. Puig L, Morales-Múnera CE, López-Ferrer A, Geli C. Ustekinumab treatment of TNF antagonist-induced paradoxical psoriasis flare in a patient with psoriatic arthritis: case report and review. *Dermatol Basel Switz*. 2012;225(1):14-7.
72. Lenti MV, Levison S, Eliadou E, et al. A real-world, long-term experience on effectiveness and safety of vedolizumab in adult patients with inflammatory bowel disease: The Cross Pennine study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2018;50(12):1299-304.
73. Tadbiri S, Peyrin-Biroulet L, Serrero M, et al. Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):485-93.
74. Sody E, Körber A. Psoriasis Induced by Vedolizumab. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(2):E9-11.
75. Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):60-69.e9.
76. Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A, et al. Ixekizumab treatment for psoriasis: integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol*. 2018;178(3):674-81.
77. Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an Anti-Interleukin-17- Receptor Antibody for Psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1181-9.
78. Targan SR, Feagan B, Vermeire S, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1599-607.
79. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, 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(12):1693-700.
80. van de Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):83-98.e4.

81. Gordon KB, Blauvelt A, Foley P, et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):132-9.
82. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418-31.
83. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.*2017;76(3):405-17.

ANNEXE 1 : ATTEINTE CLINIQUE DU SCALP

(Source : Clinique de Dermatologie-CHU de Lille)



Image 1 : Hyperkératose



Image 2 : Aspect de fausse teigne amiantacée



Image 3 : Aspect de fausse teigne amiantacée



Image 4 : Aspect mixte hyperkératosique et décalvant



Image 5 : Aspect décalvant



Image 6 : Aspect mixte hyperkératosique et décalvant



Image 7 : Aspect mixte hyperkératosique et décalvant



Image 8 : Aspect mixte hyperkératosique et décalvant

ANNEXE 2 : AUTRE ATTEINTE CUTANEE



Image 1 : Atteinte inversée axillaire



Image 3 : Pustulose palmaire



Image 3 : Pustulose palmaire



Image 4 : Pustulose plantaire



Image 5 : Fissure rétro-auriculaire



Image 6 : Atteinte inversée pubienne



Image 7 : Atteinte inversée : omphalite



Image 8 : Atteinte endonarinaire



Image 10 : Atteinte eczématiforme



Image 11 : Atteinte eczématiforme

AUTEUR : Nom : FIEVET

Prénom : Charlotte

Date de Soutenance : Mercredi 29 mai 2019

Titre de la Thèse : Lésions psoriasiformes paradoxales du cuir chevelu induites par anti-TNF α dans une population de patients traités pour une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin : à propos de 30 cas.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Dermatologie et Vénérologie

DES + spécialité : DES de Dermatologie et Vénérologie

Mots-clés : anti-TNF α , éruption psoriasiforme, effet paradoxal, cuir chevelu, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, Maladie de Crohn, Rectocolite Hémorragique

Contexte : Les anti-TNF α sont utilisés de manière courante dans les pathologies inflammatoires dermatologiques, rhumatologiques et gastro-entérologiques. Un des effets secondaires bien décrit chez les patients atteints de MICI est l'apparition de lésions psoriasiformes paradoxales, dont la prise en charge n'est pas codifiée et dont l'impact est important, conduisant parfois à l'arrêt de la biothérapie en dépit de son efficacité sur la pathologie princeps.

Méthodes : Etude rétrospective, observationnelle, descriptive, monocentrique réalisée au CHU de Lille de juin 2006 à mars 2019 concernant les patients suivis pour une MICI avec atteinte psoriasiforme paradoxale sévère du cuir chevelu.

Résultats : Trente patients dont 70% de femmes suivis pour une Maladie de Crohn (90%) ou une Rectocolite Hémorragique et présentant une atteinte sévère du scalp, traités par Infliximab (n=17), Adalimumab (n=12) et Certolizumab (n=1) ont été inclus. Les soins locaux étaient suffisants pour 6 patients. Du Méthotrexate a été ajouté chez 15 patients et était efficace chez 9 d'entre eux. La biothérapie était arrêtée chez 17 patients. La reprise d'un autre anti-TNF α chez 7 patients provoquait la réapparition des lésions. Un remplacement par Ustekinumab chez 8 patients permettait la disparition des lésions, ne persistait que l'atteinte plantaire chez 3 d'entre eux ; un remplacement par Vedolizumab chez 5 patients permettait d'obtenir une guérison cutanée.

Conclusion : La prise en charge des lésions psoriasiformes paradoxales nécessite d'envisager l'instauration de traitements topiques ou systémiques disponibles dans le traitement du psoriasis. A eux seuls ils peuvent suffire à améliorer l'atteinte cutanée et permettre la poursuite de l'anti-TNF α ; en cas d'échec d'autres molécules sont à présent disponibles dans le traitement des MICI, elles semblent moins responsables d'effets indésirables cutanés et peuvent représenter une bonne option thérapeutique dans les cas les plus sévères et complexes.

Composition du Jury :

Président : Professeur MORTIER Laurent

Assesseurs : Professeur STAUMONT-SALLE Delphine, Professeur PARIENTE Benjamin, Docteur BUCHE Sébastien